R.23.889

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE MEDICINA

T.D.
R/149

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE MEDICINA
BIBLIOTECA

# OSTEOPOROSIS EXPERIMENTAL: RESPUESTA A LOS CAMPOS MAGNÉTICOS Y AL TRATAMIENTO CON CALCITONINA

Belén Romero Romero

Tesis presentada para optar al grado de
Doctor por la Universidad de Sevilla
Sevilla, Diciembre de 1995

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Depositado en Dpto. de Farmacología, Pediatría y Radiología

de la Facultad de Medicina

de esta Universidad desde el día 25.01.96

hasta el día 12.02.96

Sevilla 12 de Febrero de 1996

EL DIRECTOR DEL DPTO.

UNIVERSIDAD DE SEVILLA

Queda [illegible] el folio 209 número 251 del libro correspondiente.

Sevilla, 22.01.96

El Jefe del Negociado de Tesis,

*D. JOSE PEREZ CASTILLA, Profesor Titular de Rehabilitación, y D. J. R. ARMAS PADRON, Profesor Titular de Anatomía Patológica de la Facultad de Medicina de Sevilla, como Director y Co-Director respectivamente,*

## *CERTIFICAN*

*Que Dª BELEN ROMERO ROMERO, Licenciada en Medicina y Cirugia, ha realizado bajo nuestra Dirección el presente trabajo de investigación, objeto de su Tesis Doctoral, sobre el Tema : " **OSTEOPOROSIS EXPERIMENTAL : RESPUESTA A LOS CAMPOS MAGNETICOS Y AL TRATAMIENTO CON CALCITONINA** ", que ha finalizado con todo aprovechamiento, habiendo sido leída y revisada la presente y estando conforme con su presentación para ser juzgada.*

*Fdo. J. R. Armas Padrón*
*CO-DIRECTOR*

*Fdo. J. Pérez Castilla*
*DIRECTOR*

Fdo. B. Romero Romero
DOCTORANDA

*Sevilla, Diciembre de 1.995*

*A mi familia*

***Agradecimientos:***

*A los Doctores Pérez Castilla y Armas Padrón, imprescindibles en la realización del proyecto.*

*Al Doctor Jiménez Peñas por su ayuda en el material fotográfico.*

*A Carolina, Manolo y Juan Andrés, porque siempre me han ayudado en todo.*

*A Nicolás, por su continua colaboración.*

*A mis compañeros de trabajo, que en todo momento me han animado y aconsejado.*

*A María José, Oscar, Teresa y especialmente a mi hermano Antonio, sin cuya ayuda nunca habría terminado este trabajo.*

*A todos aquellos que directa o indirectamente han hecho posible la realización de esta tesis.*

***INDICE***

***I. INTRODUCCION*** ..... ***1***

*1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS* ..... *1*

*2. IMPORTANCIA DEL PROBLEMA* ..... *1*

*3. OSTEOPOROSIS* ..... *3*

*3.1 Definición* ..... *3*
*3.2 Diagnóstico* ..... *7*
*3.3 Tratamiento* ..... *14*

*4. TEJIDO OSEO. CONCEPTOS GENERALES* ..... *16*

*4.1 Remodelado óseo* ..... *18*

*5. CALCITONINA* ..... *20*

*5.1 Biosíntesis de la molécula* ..... *20*
*5.2 Secreción* ..... *22*
*5.3 Características biofarmacéuticas* ..... *24*
*5.4 Efectos fisiológicos* ..... *25*

*6. MAGNETOTERAPIA* ..... *27*
*6.1 Fundamentos físicos* ..... *28*
*6.2 Efectos biológicos* ..... *29*
*6.3 Efectos terapéuticos* ..... *32*

***II. MATERIAL Y METODOS*** ..... ***35***

*1. MATERIAL* ..... *35*

*1.1 Instrumental y aparataje* ..... *35*
*1.2 Reactivos y fármaco* ..... *35*

*1.2.1 Soluciones y tampones utilizados para procesar e incluir las biopsias óseas* ..... *35*
*1.2.2 Soluciones utilizadas para la tinción de Goldner* ..... *35*
*1.2.3 Soluciones utilizadas para corte y adhesión de las secciones óseas* ..... *35*
*1.2.4 Fármacos utilizados* ..... *36*
*1.3 Animales de experimentación* ..... *36*

*2. METODOLOGIA EXPERIMENTAL* ..... *36*
*2.1 Técnica quirúrgica* ..... *36*
*2.2 Método de trabajo* ..... *38*
*2.3 Estudio Bioquímico* ..... *38*
*2.4 Marcaje con tetraciclina* ..... *38*
*2.5 Estudio Histomorfomético* ..... *38*
*2.5.1 Procedimiento para procesar e incluir las biopsias* ..... *38*
*2.5.2 Preparación del monómero y polímero necesarios para el método de inclusión* ..... *39*
*2.5.3 Procedimiento para la tinción de Goldner* ..... *40*
*2.5.4 Determinación de los parámetros histomorfométicos* ..... *40*

***III. RESULTADOS*** ..... ***45***

*1. PARAMETROS HISTOMORFOMETRICOS ESTATICOS* ..... *45*

*2. PARAMETROS HISTOMORFOMETRICOS DINAMICOS* ..... *56*

*3. PARAMETROS BIOQUIMICOS* ..... *62*

***IV. DISCUSION*** ..... ***65***

*1. OP EXPERIMENTAL* ..... *65*

*2. OP EXPERIMENTAL Y TRATAMIENTO CON CALCITONINA* ..... *68*

*3. OP EXPERIMENTAL Y TRATAMIENTO CON CEMP* ..... *70*

*4. OP Y TRATAMIENTO CON CALCITONINA* ..... *74*

*4.1 Indicaciones de la CT, grupos de riesgo* ..... *75*
*4.2 Selección de los pacientes* ..... *76*
*4.3 Pauta, dosis y duración del tratamiento* ..... *77*
*4.4 CT, vias de administración y efectos secundarios* ..... *84*
*4.5 CT y asociación con otros fármacos* ..... *85*
*4.6 CT y otras patologías* ..... *87*
*4.7 OP Y Elcatonina* ..... *88*

*5. OP Y TRATAMIENTO CON CEMP* ..... *90*

*5.1 Indicaciones de los CEMP* ..... *90*
*5.2 Inducción de la osteogénesis por CEMP* ..... *91*
*5.3 Estudios clínicos sobre CEMP* ..... *92*
*5.4 Parámetros utilizados* ..... *95*

*6. OP Y TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA (THS)* ..... *95*

*7. OP Y VITAMINA D* ..... *100*

*8. OP Y CALCIO* ..... *103*

*9. OP Y EJERCICIO FISICO* ..... *106*

***V. CONCLUSIONES*** ..... ***109***

***VI. BIBLIOGRAFIA*** ..... ***111***

UNIVERSIDAD DE SEVILLA FACULTAD DE MEDICINA BIBLIOTECA

# ***ABREVIATURAS***

| | |
|---|---|
| aa: | aminoácido |
| ADF: | Absorciometría fotónica dual |
| ASF: | Absorciometría fotónica simple |
| BCG: | Osteocalcina |
| BRU: | Unidad de remodelado óseo |
| BSU: | Unidad estructural ósea |
| Ca: | Calcio |
| CEMP: | Campos electromagnéticos pulsantes |
| Cl: | Cloro |
| CM: | Campos magnéticos |
| CMO: | Contenido mineral óseo |
| CT: | Calcitonina |
| CTa: | Calcitonina de anguila |
| CTh: | Calcitonina humana |
| CTp: | Calcitonina porcina |
| CTs: | Calcitonina de salmóm |
| DEXA: | Densitometría dual radiográfica |
| DFD: | Densitometría fotónica dual |
| DFS: | Densitometría fotónica simple |
| DMO: | Densidad mineral ósea |
| E: | Estrogenos |
| ECT: | Elcatonina |
| FATR: | Fosfata ácida tartrato resistente |
| Hz: | Herzios |
| IL: | Interleuquina |
| K: | Potasio |
| Mg: | Magnesio |
| Na: | Sodio |
| OP: | Osteoporosis |
| OP-PM: | Osteoporosis postmenopausica |
| P: | fósforo |
| PG: | Prostaglandina |
| PTH: | Hormona paratiroidea |
| TAC: | Tomografía axial computarizada |
| THS: | Terapia hormonal sustitutiva |

VIP: Péptido intestinal vasoactivo

Vit: Vitamina

# ***I.- INTRODUCCION***

# *I.- INTRODUCCION*

## *1. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS*

*Ante la importante carga para la salud pública derivada de las enfermedades óseas metabólicas difusas, especialmente de la Osteoporosis, realizamos un estudio comparativo de dos métodos terapéuticos.*

*El primero de ellos, la Calcitonina de Salmón (CTs), fármaco antiresortivo, actualmente muy utilizado, en el tratamiento de la misma; y el segundo los Campos Electromagnéticos Pulsantes (CEMP), de efecto osteogénico, y que son aplicados hoy en día, especialmente, en el tratamiento de los retardos de consolidación*

*Ambos métodos se comparan, a su vez, con la ausencia de tratamiento.*

*El objetivo en nuestra tesis doctoral ha sido, principalmente, cuantificar y comparar la utilidad de los mismos en el tratamiento de la osteoporosis, inducida en nuestro caso bajo un modelo experimental, como modelo de osteopenia provocada tras la inmovilización por tenotomía de cuadriceps y aquiles, en animales de experimentación.*

*Los resultados obtenidos son referidos mediante estudio histomorfométrico óseo comparativo y estudio bioquímico comparativo, entre los grupos de trabajo.*

*Además, y dada nuestra profesión medica, en contacto con el enfermo, realizamos una revisión de la aplicación clínica de los mismos, comparándola con los métodos terapéuticos más habituales de esta patologia.*

## *2. IMPORTANCIA DEL PROBLEMA*

*Hasta hace relativamente pocos años, las enfermedades metabólicas difusas de los huesos y, concretamente, la osteoporosis, eran un campo de la patología al que prácticamente no se prestaba atención. La descalcificación ósea era apenas considerada y no se valoraba más que como un fenómeno irrelevante que acompañaba a las edades avanzadas y a determinadas enfermedades,*

*constituyendo una curiosidad radiográfica. Sin embargo el avance en varios aspectos de la fisiología y de la epidemiología han dado a este campo una importancia creciente. El hueso, órgano metabólicamente muy activo, resulta crucial en la homeostasis del metabolismo mineral, fundamentalmente del calcio, fósforo y magnesio (1).*

*Estudios epidemiológicos (2, 3, 4, 5) han destacado la importante carga para la salud pública que se deriva de las enfermedades óseas metabólicas. La morbilidad y mortalidad, el aumento de la prevalencia y el alto coste asistencial y económico derivado principalmente de las fracturas, son factores a tener en cuenta. Se ha observado que las fracturas más específicamente ligadas a la osteoporosis son las de radio distal, las vertebrales y las de extremidad proximal de fémur, siendo esta última la de mayor significación económica (1, 3, 5, 6).*

*En España se producen cada año unos 33.000 casos de fractura de fémur, lo que provoca más de 760.000 estancias hospitalarias, con una estancia media de 16-25 días y una proporción de intervenciones quirúrgicas del 94%, que provoca un gasto por fractura entre 488-680 mil Pts. En un estudio realizado en la provincia de Barcelona, durante 1.984 el gasto por atención de fractura en fase aguda fue de 622,5 millones de pesetas, dato que extrapolado a todo el país supuso un gasto de 16.000 millones de pesetas (4, 6).*

*Sin duda actualmente la suma total del coste que la sociedad debe pagar por fracturas es bastante superior a esta cifra. En 1990, solo las fracturas de cadera, ocasionaron en los hospitales españoles un gasto de 20,1 mil millones de pesetas, cifra que representa el 0.6% del total de gastos en el sistema de salud (6).*

*Las previsiones de futuro basadas en el envejecimiento demográfico (2, 4) nos hacen prever un aumento del problema. Podemos estimar que entre 1.970 y 2.010 se habrá duplicado la población expuesta y por tanto el número de fracturas (3), con un gasto aproximado de 25,4 mil millones en el año 2010 (6) (Tabla I).*

***TABLA I: COSTO FRACTURA DE CADERA EN ESPAÑA***

| | *1984* | *1993* | *2000* | *2005* | *2010* |
|---|---|---|---|---|---|
| *precios de 1990* | *16139* | *20128* | *22332* | *23976* | *25390* |

*Nota: Costo expresado en millones de pesetas (ref. 6)*

*La fractura de fémur supone además una disminución en las expectativas de vida, solo el 50-60% según las series, sobrevive a los dos años y solo un 20-50% serán independientes en las actividades de la vida diaria si sobrevive a la fractura (4, 7).*

*Estudios similares se han realizado referidos a Europa (2, 5, 8) y a E.E.U.U. (1), observándose diferencias apreciables en la incidencia según los distintos países. De modo que la incidencia es menor conforme la latitud es más meridional (4) y conforme el país es menos industrializado (2). Ello se puede deber a multitud de factores de difícil control. Por este motivo surgió el Estudio Mediterráneo de Osteoporosis (MEDOS) cuyo objetivo fue definir la naturaleza y magnitud de las diferencias interregionales e internacionales estudiando la incidencia y los factores de riesgo de las fracturas de caderas en seis países situados en la cuenca norte del Mediterráneo, entre ellos España (2, 9).*

*Nuestro país participa también en un programa de investigación selectiva, patrocinado por la Comunidad Europea (COMAC-EPID), para conocer la incidencia de fracturas vertebrales (3, 6).*

*En conclusión la osteoporosis, es un problema asistencial considerable y progresivo. Conocer la morbilidad, mortalidad y la repercusión socio-económica que su principal complicación, la fractura de fémur, origina; conocer los métodos diagnósticos precoces y de bajo coste de mayor exactitud y precisión así como las distintas medidas terapéuticas es fundamental para establecer programas de detención, prevención y tratamiento eficaces.*

## *3. OSTEOPOROSIS*

### *3.1 DEFINICION*

*Se considera a la osteoporosis como el síndrome metabólico más frecuente constituyendo en la actualidad uno de los problemas sanitarios más importantes (6, 10, 11, 12, 13).*

*Definimos a la* ***Osteoporosis*** *como la disminución de la masa ósea por unidad de volumen, en relación a lo que se considera normal para su edad, sexo, raza, poniendo al individuo en grave peligro de sufrir una fractura espontánea por traumatismo mínimo (11, 12, 14).*

*Se considera* ***población osteoporótica*** *la que posee una masa ósea de dos o más desviaciones standard por debajo de la media poblacional de edad joven-adulta. En esta zona valorada como de alto riesgo, se sitúan el 90% de los pacientes con fracturas osteoporóticas (1, 13). En la útima reunión de expertos se ha considerado población osteoporótica a una disminución de 2.5 desviaciones standard de la media.*

*En condiciones normales la máxima masa ósea se alcanza entre los treinta y los cuarenta años de edad, siendo el promedio superior en el hombre que en la mujer y en la raza negra que en la blanca (1, 3, 12, 15, 16), e inferior en los países desarrollados (6, 15). A partir de los cuarenta y cinco-cincuenta años se observa una disminución progresiva. En el varón la perdida anual es constante aproximadamente de 0,5%, y en la mujer, durante los cinco años de la menopausia aumenta hasta alcanzar un 2% anual, y luego durante la postmenopausia disminuye progresivamente para estabilizarse en el 0,5% anual (1, 15).*

*Más de un tercio de las mujeres y un sexto de los varones presentan en la senectud una masa osea inferior a lo esperado, con una disminución que puede representar hasta el 30% del total (6, 13), y por consiguiente un mayor riesgo de fracturas. La diferencia entre la pérdida ósea de hueso trabecular y cortical, un 22 % más elevada en el primero, determinaría la localización de las fracturas osteoporóticas en relación a la edad, fracturas vertebrales y de Colles en edad más temprana y fracturas de cadera en personas de edad (6); así como en relación al sexo, con menor frecuencia de fracturas vertebrales en el varón que en la mujer, al perder respectivamente un 13 % y un 30 % de hueso trabecular (13).*

*Las causas que podrían dar lugar a esta situación de perdida de masa ósea serían, factores genéticos, alimentación deficiente, ejercicio físico deficiente, predisposición individual a la pérdida acelerada de la masa ósea durante la menopausia (1),*

*factores adicionales de tipo médico, (enfermedades concomitantes, factores iatrógenos como toma de medicamentos como diuréticos, laxantes, sedantes y corticosteroides) y factores tóxicos como el alcohol, el café y el tabaco (7, 13, 16).*

*En suma la Osteoporosis (OP) es una patología común, resultado de un desequilibrio entre resorción y formación ósea, con predominio de la primera (11). La pérdida de masa ósea es debida a un aumento del recambio óseo (OP con alto turnover) ó a una disminución del mismo (OP con bajo turnover) (13, 16). Existe una disminución cuantitativa del hueso sin alteración en su mineralización, pues la relación entre el contenido mineral y la sustancia fundamental de colágeno se mantienen, y ambos parámetros disminuyen por igual (hay menos hueso del habitual, pero su composición es normal) (1, 13).*

*La OP se ha clasificado como primaria o secundaria según la secuencia o presencia de enfermedades médicas asociadas, intervenciones quirúrgicas o medicación conocida en relación con la OP. Dicha clasificación, aún a pesar de resultar un poco engañosa, ya que sugiere que estos cuadros son independientes unos de otros, nos resulta útil en la práctica diaria (13, 16).*

*La **OP primaria**, se divide a su vez:*

- *OP idiopática juvenil*
- *OP idiopática en adultos jóvenes*
- *OP involutiva*
  - ** Tipo I (OP posmenopáusica)*
  - ** Tipo II (OP senil)*
  - ** Tipo III*

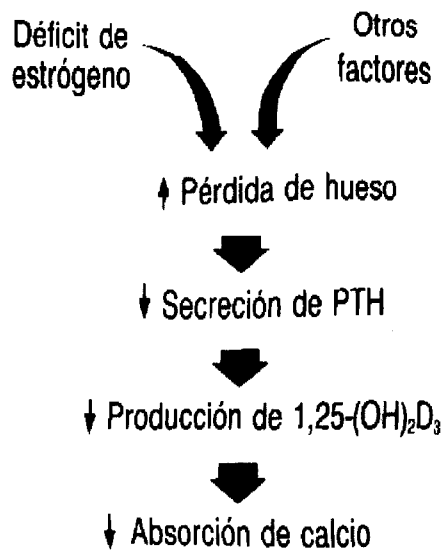



***Figura 1: Desarrollo de la OP tipo I***

*La OP Tipo I ó posmenopáusica(OP-PM) afecta típicamente a mujeres 15-20 años después de la menopausia, y supone el 95% de las causas de OP. La pérdida de masa ósea es preferentemente de hueso trabecular o esponjoso, siendo la manifestación clínica más frecuente la fractura de los cuerpos vertebrales y*

*también las fracturas de radio y la caída de piezas dentarias por la pérdida de hueso perialveolar. Dicha pérdida ósea acelerada se asocia a una menor secreción de hormona paratiroidea que conduce a una menor producción de 1-25(OH)2D3 con una absorción de calcio intestinal disminuida secundariamente (Figura 1).*

*La OP Tipo II ó senil afecta a hombres y mujeres de 75 o más años de edad. La pérdida de masa ósea corresponde a hueso cortical y trabecular de manera proporcional, manifestándose por fracturas de cadera, húmero, tibia, pelvis y fracturas vertebrales principalmente. La pérdida de masa ósea se inicia en la cuarta década de la vida, momento en el que se reabsorbe más hueso del que se forma. Este desequilibrio se incrementa con la edad y se asocia a un hiperparatiroidismo secundario a la disminución de la absorción de calcio edad dependiente y a un descenso en los valores de la 1-25(OH)2D3 (Figura 2).*

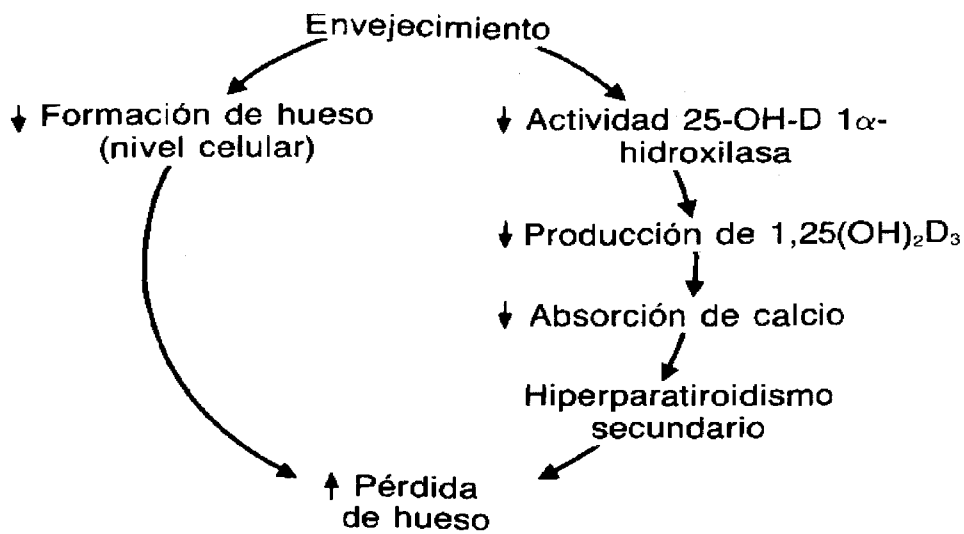



***Figura 2: Desarrollo de la OP tipo II***

*La OP tipo III, descrita por Melton y Riggs, afecta a mujeres durante los primeros 20 años que siguen a la menopausia, manifestándose con fracturas vertebrales y caracteri-zándose por un aumento de la hormona paratiroidea y un descenso de la 1-25(OH)2D3. Se cree debida a una alteración de la 25(OH)D1&-hidroxilasa. Sin embargo, en el momento ac-*

*tual no se sabe con seguridad si se trata de una variante grave de la OP Tipo II.*

*La **OP secundaria**, se clasifica:*

*- OP de causa endocrina: Hipercortisonismo, Hipogonadismo, Hipertiroidismo, Diabetes Mellitus, Hiperparatiroidismo.*

*- OP asociadas a osteopatías complejas: Síndrome de malabsorción, gastrectomía, osteopatía renales, enfermedades hepatobiliares.*

*- Enfermedades inflamatorias: Artritis reumatoide, Enfermedades del tejido conjuntivo, osteogénesis imperfecta.*

*- Enfermedades neoplásicas, síndromes mieloproliferativos, mieloma, mastocitosis*

*- Reducción de fuerzas estáticas por inmovilización, ingravidez.*

*- Enfermedad neurológica crónica.*

*- OP por tratamiento anticonvulsivo.*

### *3.2 DIAGNOSTICO*

*La mayoría de la veces es una fractura espontánea o tras traumatismo insignificante lo que inicia la clínica de la Osteoporosis (OP). Es característica la triada de dolor, deformidad con disminución de la altura y fracturas óseas. En algunas ocasiones no es raro descubrirla casualmente al realizar estudios radiográficos de columna vertebral. En ambas situaciones se trata de un diagnóstico tardío.*

*Es necesario una pérdida de masa ósea del 30% para observar la pérdida de la trabeculación horizontal con mayor resalte de la estriación vertical y el adelgazamiento de la cortical con el resalte de los platillos vertebrales; e incluso una pérdida mayor para la aparición de vértebras en diábolo, vértebras cuniformes o aplastamientos vertebrales múltiples (11, 12, 13, 15, 17) (Figura 3).*

*En relación a estas **deformaciones radiográficas** se establecen determinados índices, que aunque no se utilizan para establecer el diagnóstico precoz, ni para tomar decisiones de tipo preventivo o diagnóstico, al definir las formas tardías y manifiestas de OP (13); sin son útiles para establecer el grado de OP y para valorar el seguimiento de la enfermedad o la eficacia de un tratamiento (12).*

*Entre ellos para reconocer y cuantificar la OP de la columna se han propuesto el índice de Barnett-Nordin, el índice de Meunier o índice*

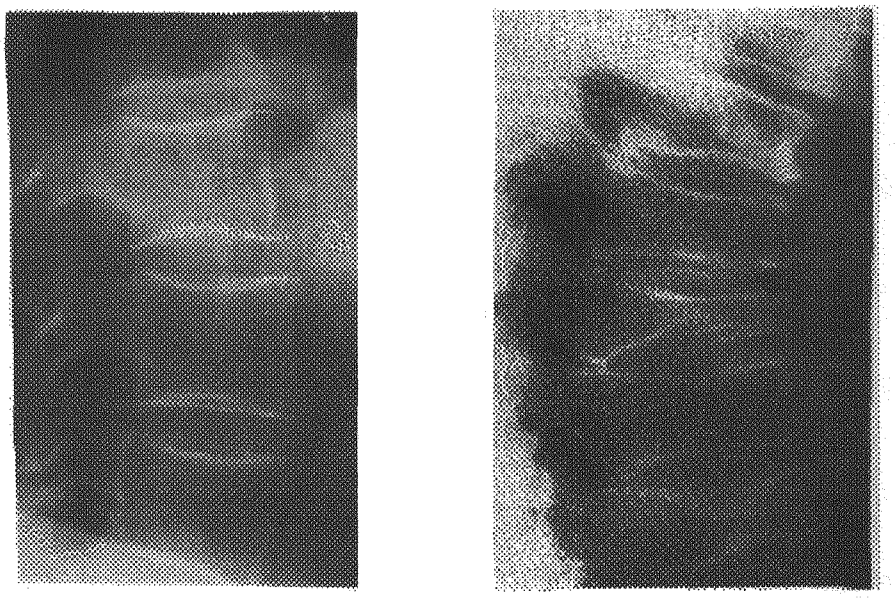


***Figura 3: Manifestaciones radiográficas de la OP en la columna vertebral***

*radiológico vertebral (Figura 4), el índice de deformidad vertebral y el índice de fracturas vertebrales (12, 13, 16).*

*A nivel periférico la radiogrametría o medición de la cortical del segundo metacarpiano es uno de los métodos más fiables y reproducibles de la masa ósea, a pesar de la valoración exclusiva de hueso cortical (10, 11, 12, 15, 16, 18) (Figura 5). Por el contrario el índice de Sing como medida de hueso trabecular a nivel de cuello de fémur y el índice de trabéculas a nivel de calcáneo o índice de Jhamaria, son poco específicos y no se relacionan con la OP a nivel vertebral (12, 13, 15, 16).*

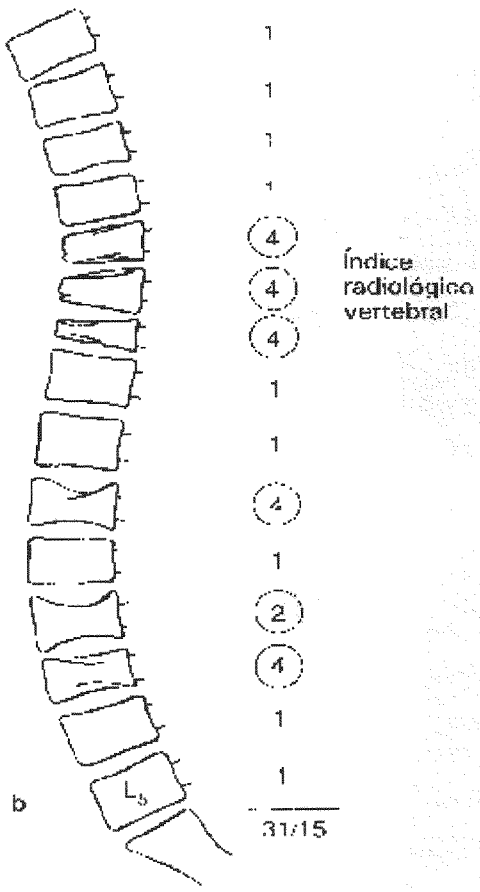



***Figura 4: Indice radiológico vertebral***

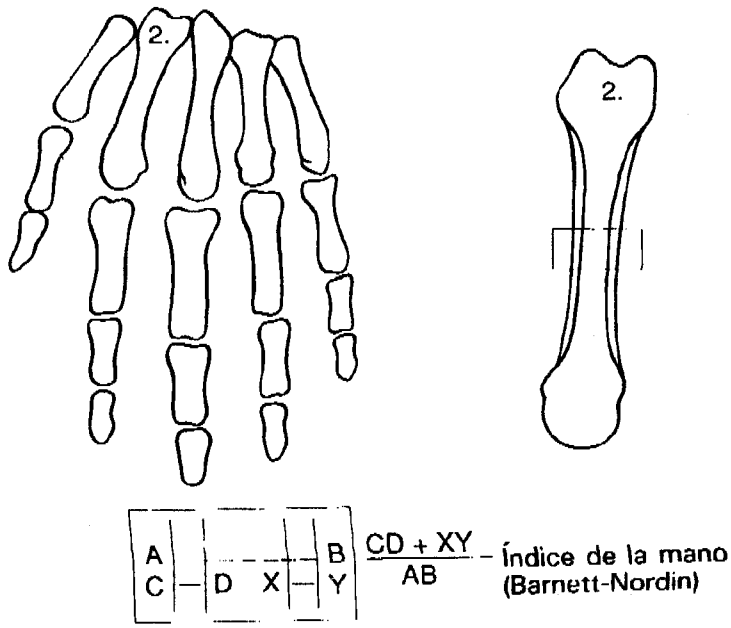



***Figura 5: Indice de Barnett-Nordin***

*Se admite pues, que el diagnóstico de sospecha de la osteoporosis, a pesar de la dificultad para la valoración de la masa ósea, se establece sobre la imagen radiológica convencional. Por este motivo, se debe realizar un estudio mínimo que comprenda una proyección lateral de la columna dorsal y lumbar, una proyección de la pelvis en la que se representen las porciones proximales de fémur, una proyección PA de ambas manos, y una proyección lateral de cráneo (13).*

*Durante los últimos 20 años se han desarrollado una serie de técnicas no invasivas para la determinación cuantitativa de la densidad mineral ósea (DMO) que han contribuido al conocimiento de varios aspectos de la OP, permitiendo un diagnostico más precoz. Las* ***técnicas densitométricas*** *de absorción fotónica (simple o dual) o la dual radiográfica, introducidas por Cameron y Sorenson en 1963 (13), consisten en la emisión de uno o dos haces de radiación que provienen de una fuente de isótopos o de rayos X. La densidad ósea se calcula en función de la diferencia de absorción energética entre los rayos que atraviesan el hueso y las partes blandas: cuanto mayor es el contenido óseo mayor será la radiación absorbida (11, 12, 17) (TablaII).*

*La Densitometría fotónica simple (DFS) es un método rápido (10-20 minutos), cómodo y de bajo coste. Comporta una radiación mínima (5-10 mrem) y tiene una precisión de 1-2% y una reproductividad de 2-7% en mediciones repetidas. Sin embargo la utilización a nivel de esqueleto periférico, generalmente la extremidad distal de radio y actualmente del calcáneo, limita su utilidad (6, 10, 13, 15, 18, 19, 20, 21).*

*La Densitometría fotónica dual (DFD) cuantifica la masa ósea en la columna vertebral (10) y en la cadera (17). A nivel vertebral cuantifica la masa osea trabecular y cortical, incluyendo los procesos espinales y transversales e incluso las calcificaciones de tejidos circundantes como la aorta y las alteraciones artrósicas u osteofitos (13, 17, 18). Comporta una mínima sobrecarga radiactiva, una mayor exactitud y precisión y una reproductivilidad y fiabilidad no mucho mayor (12, 18, 19) que la DFS, con un mayor coste (10, 13), entre 5-20.000pts (6).*

*La Densitometría Dual Radiográfica (DXA o DEXA), similar a la anterior utiliza una fuente de rayos X de energía dual, siendo más rápida, reproducible y fiable y representando un avance en el campo de la densitometría ósea (12, 13, 18).*

*La Tomografía axial computerizada (TAC) de energía simple o dual, es el único método que cuantifica exclusivamente hueso trabecular de columna o cadera (16, 17, 18). Los resultados del contenido mineral pueden verse influidos por la médula roja hematopoyética y la médula grasa amarilla ("error de la grasa"), especialmente por el contenido graso elevado que aparece en el envejecimiento (18), y que altera la precisión del control evolutivo, con una disminución de la reproductibilidad y una medición con un valor falsamente bajo de la DMO (13, 16) . Sin embargo, este error de la grasa del 10-30 % (20-30 mgr/cm3), que se reduce con la medición en la forma dual, es tolerado sin problemas, debido a la enorme variación del contenido óseo mineral del hueso sano (13, 16). La dosis de radiación es mas elevada que con los métodos anteriores y el coste es también bastante superior (6, 11, 18).*

***TABLA II: TECNICAS DE ABSORCIOMETRIA FOTONICA***

| *TEC-NICA* | *LOCALIZA-CION* | *PRECI-SION* | *REPRO-DUCTIVI-DAD* | *TIEMPO (minutos)* | *DOSIS (mRem)* |
|---|---|---|---|---|---|
| *DFS* | *Radio* | *1-2 %* | *2-7 %* | *5-15* | *5-10* |
| *DFD* | *C. Vertebral Cadera* | *2-4 %* | *4-10 %* | *5-15* | *5-15* |
| *DEXA* | *C. Vertebral Cadera* | *1-2 %* | *2-8 %* | *3-7* | *1-3* |
| *TAC* | *C. Vertebral Cadera* | *1-2 %* | *5-10 %* | *10-15* | *100-300* |

*En la actualidad, la utilidad de la densitometría y de la TAC en el diagnostico de OP y en la valoración de la predisposición a fracturas óseas está debatida, no existiendo unanimidad en el empleo de las mismas (10, 12, 13, 16, 17).*

*Por una parte, se establece su utilidad en el seguimiento de la respuesta de la masa ósea a la terapia específica (13, 17), y se recomiendan como método diagnóstico, pudiendo ser aplicadas de forma complementaria (13). Ambas técnicas de DXA y TAC permiten valorar el esqueleto axial, más afectado por el riesgo de fracturas, y detectan variaciones del 5% del contenido mineral óseo (11, 13, 18). La TAC ofrece ventajas ya que no se encuentra sometida al efecto de superposición; la precisión, a pesar del error de la grasa es mayor y la medición selectiva de la esponjosa la hace más sensible (13). Mientras que las ventajas de la DXA, se refieren a la menor dosis radiactiva y al menor coste (11, 13, 18), así como a la reproductivilidad importante para el control evolutivo de la enfermedad (13).*

*Por otra parte, se cree que determinar la DMO no es de mucha utilidad en una patología donde lo que se pierde es hueso total independientemente de su mineralización (13). Además seria necesario disponer de valores normales o de referencia de la DMO y clasificarlos por edad y sexo, para poder interpretar el resultado obtenido en un determinado paciente. En la actualidad, a pesar de existir dichos patrones de referencia (en el*

*caso de la DEXA (22)), existe un amplio margen de dispersión sujeto a múltiples parámetros como la edad, el peso, etc. que obligan a clasificar al paciente dentro de un riesgo relativo o valor de probabilidad de padecer OP (13).*

*Sin embargo, y a pesar de esto, se acepta que por encima de un valor de 1 gr / cm2 de DMO, tanto en la cadera como en la columna vertebral, la aparición de fracturas es anómala (6, 13). Considerando como valor medio de DMO normal en individuos jóvenes 175 mg/cm3, la disminución por debajo de 110 mg/cm3 implica un aumento en el umbral de fractura (16). La pérdida en el varón de 0.72 % /año y en la mujer de 1.2 % /año sugiere una DMO de 110 mg/cm3 en el varón y de 90 mg/cm3 en la mujer, a los 75 años, lo que explicaría la mayor frecuencia de fracturas osteoporóticas en la mujer.*

*Los métodos de estudio de la* ***medicina nuclear*** *con isótopos radiactivos osteotrópicos, calcio, estroncio o difosfonatos marcados con tecnecio 99m se indican para una valoración no invasiva del índice del recambio óseo, así como para un diagnóstico de las complicaciones y de un control del tratamiento.*

*El análisis de la Actividad neutrónica o cinética del calcio radiactivo, consiste en el bombardeo corporal de una pequeña cantidad de Ca radiactivo y en la medida de la actividad inducida. Basado en que el 98% del Ca del organismo forma parte del hueso permite establecer el contenido mineral óseo y controlar su evolución. Es una técnica cara y sofisticada y la radiación que produce es muy elevada. Se considera actualmente como método de investigación sin ninguna significación clínica (12, 13, 15).*

*La Gammagrafía ósea o Cinética de los difosfonatos marcados con tecnecio 99m en el diagnóstico de la OP primaria, adquiere una escasa importancia clínica (13), siendo útil especialmente en el diagnóstico de OP secundaria a Distrofia Simpática Refleja (12), así como en el diagnóstico diferencial de osteopatías metabólicas y en la detección de fracturas recientes como causa de OP sintomática (13).*

*Los* ***métodos ecográficos****, apenas empleados, se encuentran hoy en fase experimental; entre ellos la atenuación de ultrasonidos a nivel del calcáneo, es un método utilizado rá-*

*pido y barato de medición de masa ósea (11, 15).*

*En relación a los **parámetros bioquímicos** las concentraciones de calcio y fósforo en sangre no sufren variaciones en el paciente osteoporótico. La fosfatasa alcalina suele presentar valores normales, aunque podría elevarse de forma moderada y transitoria especialmente después de sufrir una fractura (15), e incluso presentar valores significativamente elevados (12).*

*La calciuria y la hidroxiprolinuria son en general normales, aumentando ligeramente de forma ocasional. El incremento en la eliminación urinaria de Ca e hidroxiprolina reflejan, indirectamente, la resorción ósea o actividad osteoclástica (11, 13). Se utilizan los índices de Ca / creatinina e hidroxiprolinuria / creatinina en orina de 24 horas tras doce horas de ayuno (12), encontrándose un aumento de los mismos. Sin embargo, se debe tener en cuenta que, para que la valoración de hidroxiprolina y de osteocalcina sea fiable, es necesario realizar una dieta exenta de colágeno (carne o pescado) durante tres días (13).*

*La velocidad de sedimentación presenta valores discretamente elevadas, debiendo descartar patología primaria en caso de ser valores excesivos (12, 13).*

*La osteocalcina o la BGP, se ha utilizado como marcador biológico del metabolismo óseo, reflejando el aumento del recambio óseo. Se ha observado que la osteocalcina, proteína especifica del hueso sintetizada por el osteoblasto, se eleva en enfermedades con alto nivel de destrucción ósea como el paget, el hiperparatiroidismo y la osteoporosis (12).*

*Los niveles séricos de la actividad de la fosfatasa ácida tartrato-resistente (FATR), se han establecido como índice de la resorción ósea. La actividad aumenta en la mujer post-menopáusica y su valor se ha demostrado esta en relación inversa con la densidad mineral ósea (23).*

*La determinación de la excreción urinaria de piridinolina y deoxi-piridinolina, a pesar de no ser muy utilizado, se considera un buen método para valorar el metabolismo de la matriz ósea. Encontrando niveles elevados en orina tras la menopausia que se normalizan tras tratamiento (24).*

*La biopsia ósea tomada preferentemente de la cresta ilíaca de pacientes con alteraciones óseas, con el posterior estudio histológico de la muestra sin descalcificar, permite distinguir entre la matriz ósea mineralizada y la no mineralizada. Sin embargo algunos investigadores sugieren es un método impreciso de diagnosticar la OP generalizada (13, 17); debido a la varibilidad de masa ósea entre los individuos, y a la diferencia de masa dependiente de la localización anatómica para un mismo individuo (12).*

### *3.3 TRATAMIENTO*

*El objetivo del tratamiento de la OP es disminuir al máximo el riesgo de fracturas. En la aparición de las misma intervienen varios factores, entre ellos y especialmente, la disminución de la densidad mineral ósea y los pequeños traumatismos. Los individuos que hayan alcanzado una masa ósea por debajo de lo normal al final del período de desarrollo del esqueleto tienen una especial predisposición a padecer OP y, por tanto, fracturas a partir de los 50 años (15). El ejercicio físico y el aporte de Calcio (Ca) suficiente en el niño y en el adolescente contribuyen a alcanzar un pico alto de masa ósea y, por ello, constituyen una buena profilaxis de la OP (17). Evitar el consumo de tabaco, café, alcohol y las dietas ricas en proteínas y fósforo (coca cola), así como el hábito sedentario son también útiles en su profilaxis (12, 13).*

*La pérdida osea por la edad se produce por la disminución de la actividad osteoblástica, por la hiperactividad osteoclástica o por ambos factores a la vez. Existen fármacos que estimulan la formación osea, como los fluoruros, la PTH y los factores de crecimiento; otros que inhiben la resorción, como los estrógenos, la calcitonina y el etidronato; y otros que comparten ambas acciones, como los anabolizantes, los derivados de la vitamina D y los progestágenos (15).*

*La tendencia actual es la utilización de los fármacos antiresortivos, pues actúan principalmente sobre el hueso trabecular, siendo su efectividad mayor cuanto mayor es el recambio óseo.*

*El tratamiento hormonal sustitutivo con estrógenos es la medida más eficaz para prevenir o retrasar la pérdida de masa ósea en la menopau-*

*sia y conseguir una disminución en la frecuencia de aparición de fracturas óseas (17). La utilización ha de ser en los primeros años (5-10) posmenopáusicos y se deben asociar a progestágenos y a suplementos de calcio. Se ha sugerido que la inhibición de la resorción ósea ocasionada por los mismos, podría deberse a la estimulación de calcitonina (12, 13, 17).*

*Los difosfonatos o bifosfonatos son sustancias sintéticas que reducen la resorción osea al inhibir la actividad osteoclástica (25). Se conocen varios preparados de los cuales sólo el etidronato disódico está presente en la farmacopea española. Se ha utilizado en la enfermedad de Paget y en la OP con resultados muy discutidos.*

*En la OP fue utilizado formando parte de una "terapia coherente" (13, 25, 26), junto con la administración de fósforo como activador de los osteoclastos; también se ha utilizado mediante una "terapia cíclica intermitente" sin previa activación del osteoclasto por el fósforo (27). En ambos casos se obtuvo un aumento de la densidad mineral ósea y una disminución del índice de fracturas, tras un período de tratamiento de un año. Se suele utilizar asociado a suplementos de calcio y vitamina D, mediante administración oral y en ayunas. Los efectos secundarios son escasos, destacando la diarrea y la nauseas (25, 26, 27).*

*No obstante lo anterior, en otros estudios (12) no se observa aumento de la mineralización ósea, ni disminución del numero de fracturas. Encontrando efectos secundarios como la osteomalacia, el dolor abdominal, la acción citolítica e inmunosupresora, y alteraciones hematológicas. Se considera, por tanto, que aún quedan interrogantes en la administración del etidronato (13).*

*El tratamiento rehabilitador (12, 13, 28, 29) se basa en que la disminución de la masa ósea puede frenarse por el ejercicio y en que un programa de ejercicio de varios meses de duración en la mujer postmenopáusica podría incrementar la densidad mineral. Se cree que el efecto de la gravedad sobre el hueso y la fuerza de la musculatura al contraerse ayudan a mantener un balance positivo entre la formación y resorción del hueso, el ejercicio resulta eficaz sobre todo en las zonas esqueléticas de inserción de los músculos contraídos. Para lograr el máximo efecto los ejercicios deben ser diná-*

*micos y repetitivos, planificándose individualmente previa exploración física del paciente. Ejercicios generales como el andar, la natación y el ciclismo preferentemente estático, actúan sobre los huesos de la columna vertebral y las extremidades. Un programa específico de espalda evitará los movimientos de flexión y se centrará en los músculos extensores de la columna.*

*En el caso de dolor agudo de espalda derivado de fracturas vertebrales, se evitará la permanencia en cama prolongada. Durante el período de encamamiento se estimulará la cinesiterapia activa ayudada de analgésicos y la cinesiterapia respiratoria. La electroterapia, la hidroterapia y masoterapia pueden utilizarse basándose en sus efectos analgésicos y mecánicos.*

*La indicación de ortesis de inmovilización es controvertida, se utilizará en casos imprescindibles de fracturas o dolor intenso y durante el tiempo más corto posible ya que aumenta la rigidez y disminuye la flexibilidad. Se debe usar un corsé rígido alto, tipo corsé de Málaga o una faja semirrígida dorsolumbar.*

*Se enseñarán normas posturales y se evitará el componente depresivo que se suele asociar a la enfermedad.*

## *4. TEJIDO OSEO. CONCEPTOS GENERALES.*

*El esqueleto está compuesto por dos tipos de huesos. El hueso compacto o cortical que se localiza en la diáfisis de los huesos largos y en los huesos planos y al corte está formado por anillos concéntricos a los canales de Havers. El hueso esponjoso o trabecular localizado en las metáfisis y epífisis de los huesos largos y en los huesos cortos. Está compuesto por trabéculas radiales separadas por tejidos hematopoyético. El hueso trabecular constituye el 20-30 % del volumen óseo total y proporciona el 70 % de la superficie osea interna, el 70-80 % restante del volumen óseo corresponde al hueso compacto (13, 15, 16).*

*El hueso es uno de los tejidos más duros del cuerpo humano. Posee una resistencia a la tensión similar al hierro, pero pesa tres veces menos y es diez veces más flexible (15).*

*Es un tejido conjuntivo especializado formado por tres fases: orgánica, mineral y celular.*

*La fase orgánica o matriz ósea está constituida en un 90 % por fibras colágenas, de las que su unidad básica es la molécula de tropocolágeno, y en un 10 % por matriz no colágena (11). La disposición de las fibras colágenas permite clasificar el tejido óseo en un tipo maduro o laminar y otro inmaduro o plexiforme. El tejido maduro constituye la mayor parte del esqueleto adulto.*

*La fase mineral. El 99 % del calcio y el 85 % del fósforo del organismo se hallan en el hueso. El hueso maduro contiene un 99 % de fosfato cálcico que adopta la forma de hidroxiapatita y un 1 % de sustancia no mineralizada que recibe el nombre de osteoide.*

*La formación ósea tiene lugar por la síntesis, por parte del osteoblasto, de la matriz orgánica, la cual posteriormente se mineraliza por una serie de cambios histoquímicos. El mineral se deposita siguiendo la distribución de las fibras colágenas, e inicialmente es de tipo inmaduro para luego pasar a forma madura. Esta transformación es importante, pues la forma inmadura tiene la capacidad de captar y formar complejos con la tetraciclinas, de modo que en las secciones óseas no descalcificadas, examinadas con microscopio de fluorescencia, el mineral recientemente depositado queda marcado como una banda de fluorescencia situada en la interfase osteoide / hueso mineralizado (1, 13).*

*Las células óseas son el osteoblasto, el osteocito y el osteoclasto.*

*Los osteoblastos son los responsables de la formación de la sustancia osteoide y participan además en los fenómenos de mineralización. Son células mononucleares, con citoplasma basófilo, de forma aplanada, poligonal o cilíndrica que se disponen en capas sobre las superficies perióstica y endóstica del hueso. Derivan de las células medulares de estirpe fibroblástica. La mayoría son incorporadas a la sustancia osteoide que ellos mismos producen recibiendo el nombre de osteocitos o células de revestimiento, cuando dicha sustancia se mineraliza (15).*

*Los osteoclastos, responsables de la resorción del tejido óseo, son células grandes, multinucleadas, de citoplasma acidófilo, ricas en vacuolas lisosomas y mitocondrias y con un reborde en "cepillo" que se adosa a la superficie ósea. Derivan del sistema mononuclear fagocítico.*

## *4.1 REMODELADO OSEO*

*El hueso no debe entenderse como una estructura estática, sino como uno de los tejidos más dinámicos del organismo, estando sometido a una serie de procesos como son: crecimiento, modelado, remodelado y reparación.*

*La formación y resorción del hueso se producen de forma ininterrumpida durante toda la vida, si bien en el período de crecimiento predominará la formación hasta alcanzar al final del crecimiento su pleno desarrollo. El remodelado óseo continua permanentemente para mantener una estructura ósea correcta capaz de asegurar la competencia biomecánica del hueso y prevenir el acumulo de lesiones por fatiga y para favorecer la homeostasis mineral (16). En el adulto se remodela anualmente entre el 4% (13) y el 7,6 % del tejido óseo (11, 15).*

*El conjunto de osteoclastos y osteoblastos que de manera coordinada actúan sobre una misma superficie ósea para su remodelación recibe el nombre de "Unidad de remodelado óseo" (BRU, Bone Remodeling Unit) y están dispersas por todo el organismo. El nuevo segmento de tejido óseo resultante de la acción de una BRU se denomina "Unidad Estructural Osea" (BSU-Bone Structural Unit) (1, 15).*

*El límite entre el hueso preexistente y la Unidad estructural ósea (BSU) es identificable morfológicamente como una línea ondulada que recibe el nombre de "Superficie de inversión o cementación".*

*El volumen del hueso preexistente que es sustituido por hueso nuevo, por unidad de tiempo se conoce como recambio óseo o turnover óseo. La diferencia entre el hueso formado y el hueso reabsorbido por unidad de tiempo se denomina "Balance óseo". En cada BRU, los osteoblastos sintetizan una cantidad de hueso semejante a la previamente destruida por los osteoclastos, este fenómeno de coordinación celular se denomina "acoplamiento" y da lugar a un balance óseo igual a cero. Todos los procesos que como la involución senil o la OP, presentan ciclos de remodelado con balance óseo negativo, dan lugar a un déficit irreversible y acumulativo de masa ósea y mineral. Procesos como el hiperparatiroidismo donde el balance óseo es normal da*

*lugar, por el contrario, a un déficit reversible (15).*

*El concepto de remodelado óseo, descrito por primera vez por Frost, identifica el mecanismo de sustitución ósea en el esqueleto adulto. El proceso se inicia cuando las células precursoras osteoclásticas, a través del torrente circulatorio, alcanzan la superficie ósea mineralizada experimentando una trasformación osteoclástica, que dura de horas a tres días y se produce una vez cada diez segundos (**"Fase de activación"** ). Estos osteoclastos, fijados en la superficie ósea, escaban al hueso durante una a tres semanas dando lugar a imágenes en sacabocados conocidas en el hueso trabecular como lagunas de Howship y en el hueso compacto como cono penetrante y que eliminan entre 50 micras de hueso esponjoso ó 100 micras de hueso compacto (**"Fase de reabsorción"**). Posteriormente y durante una o dos semanas (**"Fase de reposo o inversión"**) los osteoclastos son sustituidos por osteoblastos, que recubrirán la cavidad o laguna de resorción en un período de unos tres meses (**"Fase de formación"**) (11, 15, 16) (Figura 6).*

*Los osteoblastos depositan la sustancia osteoide hasta alcanzar un espesor de 8 a 10 micras y posteriormente la mineralización acontece en la interfase entre el osteoide y el hueso mineralizado preexistente avanzando a lo largo de un plano de barrido de 2 a 3 micras de espesor ("frente de mineralización"). Entre el inicio del depósito de osteoide y su mineralización existe un tiempo de demora de 10-20 días que se denomina "tiempo medio de retardo de la mineralización". A medida que este frente se desplaza va dejando tras de si matriz ósea mineralizada mediante la formación de cristales de hidroxiapatita, alcanzando un 70 % de la máxima densidad mineral posible. Una vez completada la mineralización primaria, el hueso nuevo continua incrementando su densidad, mineralización secundaria, durante un período de tres a seis meses hasta alcanzar un 90-95 % de densidad mineral (15).*

*Numerosos factores influyen en el remodelado óseo, entre los factores locales, los factores de crecimiento, las citocinas, las prostaglandinas, la adenosina; y entre los factores sistémicos, la vitamina D, la paratohormona, la calcitonina, los glucocorticoides, las hormonas sexuales, la hormona tiroidea, la vitamina A (11, 15, 16).*

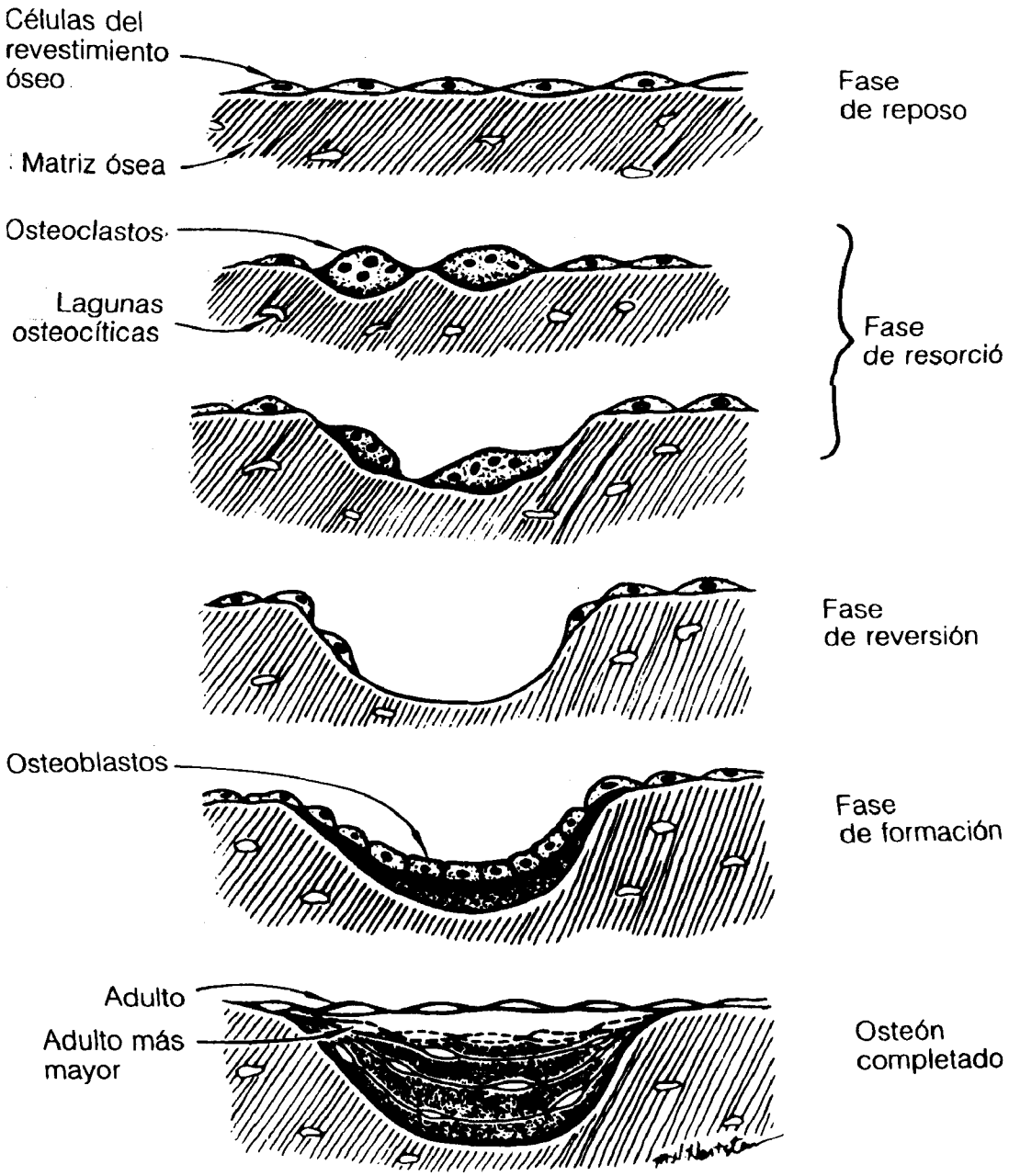



***Figura 6: Remodelación osea***

## *5. CALCITONINA*

### *5.1 BIOSINTESIS DE LA MOLECULA*

*En 1.961 Coop y Cols. postularon la existencia de una hormona desconocida hasta entonces, liberada en las glándulas paratiroides en respuesta a una elevada perfusión de calcio en el sistema tiroides-paratiroides, que reducía el calcio plasmá-*

*tico y a la que denominó calcitonina (30). Posteriormente Kumar, Macintyre y Cols. (31) e Hirsch y Cols. (32) confirmaron la existencia de dicha hormona pero establecieron su secreción en la glándula tiroides. Esta hipótesis fue definitivamente confirmada en 1.967 por Bussolati y Pearse (33).*

*La célula productora de calcitonina denominada parafolicular por Nonidez (34) o célula C por Pearse (31) representan menos del 0,1 % de la masa epitelial tiroidea humana (36). Apareciendo de forma aislada o en pequeños grupos en el tercio medio superior de ambos lóbulos laterales tiroideos (37, 38). Dichas células C comparten características ultraestructurales, citoquímicas e inmunocitoquímicas con otras células neuroendocrinas que pertenecen como ella al llamado sistema APUD (39, 40), y que se caracterizan por la producción de péptidos reguladores que actúan como hormonas circulantes o como potentes moduladores o neurotransmisores (41).*

*En el estudio ultraestructural de dichas células, descritas por primera vez por Baber en 1.876 (30), se observa almacenada en gránulos secretores tipo I y tipo II la calcitonina (42). En el caso del carcinoma medular de tiroides, la célula C almacena también somatostatina (43), betaendorfinas, sustancia P, VIP, ACTH, neurotensina y bombesina (41).*

*La calcitonina es un polipéptido de 32 aminoácidos (aa) de peso molecular de 3.400 Dalton, con un puente disulfuro entre los residuos de cisteína de las posiciones 1-7 en la región N-terminal, y con un grupo prolina amida en la fracción C-terminal (30, 37, 44). Se ha observado que estas características son idénticas en las moléculas de calcitonina de las diferentes especies (humana, porcina, ovina, bovina, de rata, de salmón y de anguila) (45), siendo esenciales para la actividad biológica (30, 37). Por el contrario, la porción central de la molécula muestra una marcada heterogeneidad de una especie a otra, siendo la calcitonina de rata la más similar a la humana, difiriendo solamente en dos aminoácidos, el 16 y el 26 (30, 48) (Figura 7).*

*El gen de la calcitonina, localizado en el brazo corto del cromosoma 11 (46), codifica dos péptidos diferentes, la calcitonina y el CGRP (péptido relacionado con el gen de la calcitonina) (47). Mientras que la calcitonina predomina en las células*

*C del tiroides, el CGRP se encuentra principalmente en el SNC, con concentraciones más elevadas en las astas posteriores de la médula espinal y en la hipófisis (30). Su distribución sugiere una función de neurotransmisor o neuromodulador siendo sus efectos más notables sobre el sistema cardiovascular, donde actúa como un potente vasodilatador (30, 48).*

*El gen de la calcitonina codifica a nivel de las células C de tiroides un gran precursor, la preprocalcitonina, péptido de 141 aminoácidos que dará lugar a la precalcitonina, péptido de 111 aminoácidos, que se desdoblará, a su vez, por un proceso proteolítico en 4 fragmentos, uno de los cuales será la calcitonina de 32 aa; otro de 21 aa denominado catacalcina o CCAP (péptido adyacente al carboxilo de calcitonina) se origina a partir de la región N-terminal y se ha utilizado como marcador tumoral del carcinoma medular de tiroides (30), no pareciendo tener efecto sobre el metabolismo mineral (49); los otros dos fragmentos que se originan a partir de la región aminoterminal no parecen tener significación biológica alguna (44).*

## *5.2 SECRECION*

*Numerosas sustancias pueden estimular o inhibir la secreción de calcitonina, sin embargo, solamente el Ca parece tener un papel regulador biológico. Así, durante la hipercalcemia (valor > 9 mg/dl) su secreción aumenta para cesar durante la hipocalcemia. Sustancias como el magnesio, los agonistas beta-adrenérgicos y diversas hormonas gastrointestinales (gastrina, glucagón, colecistoquinina) estimulan la secreción, pero sólo a dosis farmacológicas. Por el contrario la inhibición en la secreción se produce con los antagonistas beta-adrenérgicos, los agonistas alfa-adrenérgicos y la somatostatina (37).*

*La PTH, TSH, tirosina y secretina parece que no afectan la secreción de calcitonina, sin embargo niveles elevados de la vitamina D parece que estimulan la síntesis de la misma (13).*

*El organismo responde aumentando la cantidad de calcitonina con la ingesta de alimentos, especialmente si la dieta es rica en calcio y proteínas, y si el individuo es joven (30). Se ha observado que los niveles de calcitonina son elevados al nacer y en la adolescencia, en el embarazo*

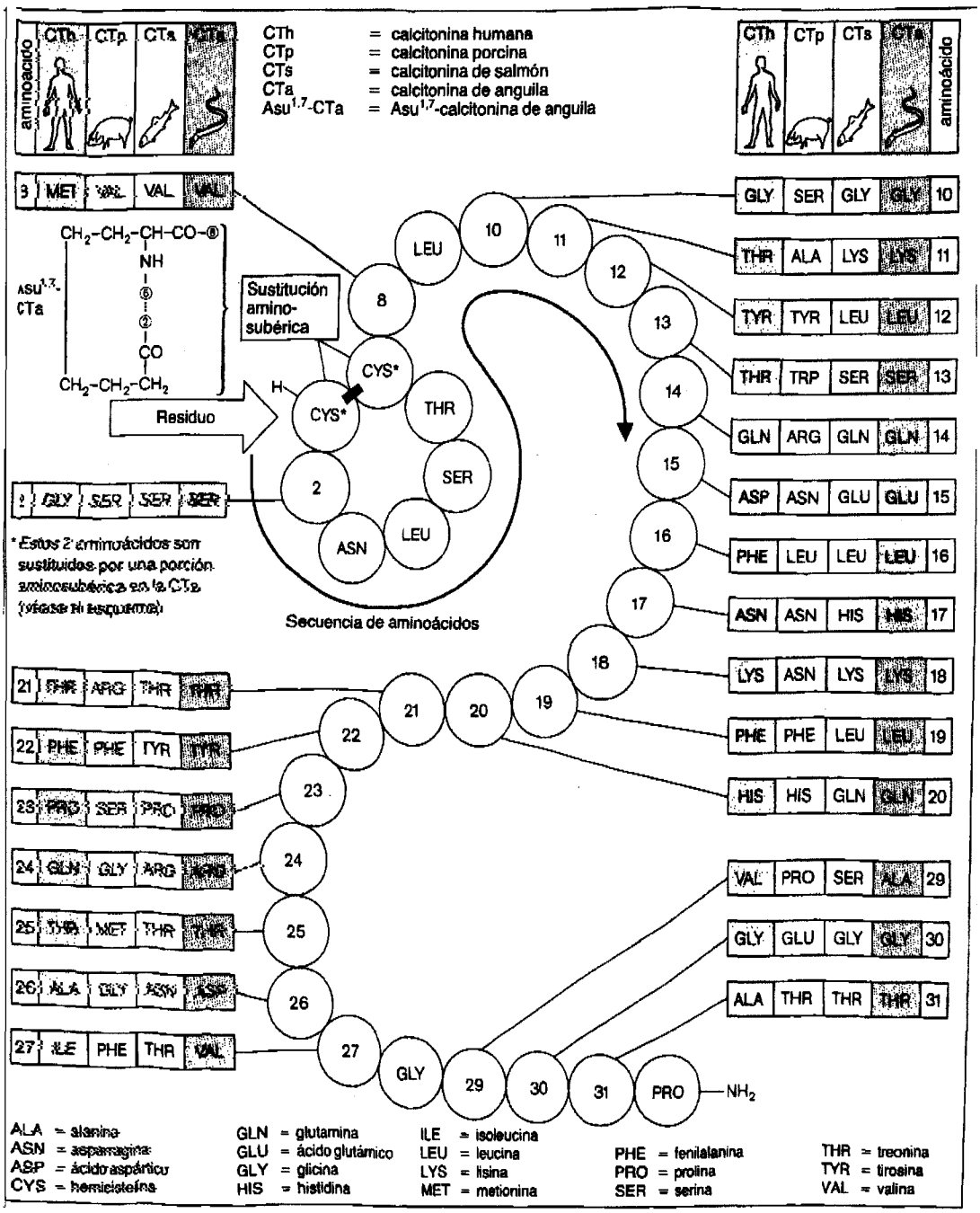



***Figura 7: Comparación de las estructuras primarias de las principales calcitoninas***

*(50), durante la lactancia y en deportistas, disminuyendo con los años; presentando la mujer valores algo inferiores al varón (13, 30, 45). Algunas situaciones patológicas como mujeres ovariectomizadas, acromegalia,*

*tiroidectomía y el cretinismo congénito presentan una disminución de los niveles de la calcitonina, mientras que tumores del sistema APUD, HTP primario, insuficiencia renal, pancreatitis, adición a la heroína presentan una elevación de los mismos.*

### *5.3 CARACTERISTICAS BIOFARMACEUTICAS*

*La vida media de la calcitonina endógena es de 2 a 30 minutos dependiendo de las especies estudiadas. En el humano la vida media es de 10 minutos, siendo el riñón el principal lugar de aclaramiento y metabolismo. El proceso consta de filtración glomerular, reabsorción tubular y degradación, de modo que muy poca calcitonina aparece en orina (< 2 %). Se ha observado que de todas las especies estudiadas es la calcitonina de salmón la que tiene un aclaramiento más lento y que en pacientes con insuficiencia renal también se encuentran disminuida la tasa de aclaramiento metabólico (30, 37).*

*Los principales métodos para la determinación de la calcitonina son: el radioinmunoanálisis (R.I.A.), específico para el tipo de calcitonina empleada, que mide la calcitonina inmunoreactiva pero no la calcitonina biológicamente activa; la determinación de la radioactividad tras la inyección de una dosis trazadora de calcitonina marcada con iodo radioactivo; y el ensayo biológico basado en la respuesta hipocalcemiante a una dosis de calcitonina administrada por vía parenteral (30).*

*La potencia o actividad de una calcitonina, natural o sintética, se establece mediante bioensayo y se expresa en unidades internacionales. La actividad biológica depende de la integridad de la molécula tanto en su forma como en su tamaño, pues incluso la delección de un aa tiene como consecuencia la pérdida total de dicha actividad. Se han encontrado diferencias de la misma según las distintas especies, siendo máxima en la calcitonina de salmón (45) seguida de la de anguila; las calcitoninas porcina y humana se encuentran entre las menos potentes. Se han utilizado diversas hipótesis acerca de estos hallazgos como la diferencia en la resistencia a la degradación de enzimas, la tasa de aclaramiento, las propiedades hidrofílicas (1), la estructura helicoidal (51), o la mayor actividad intrínseca a nivel de receptores.*

*Así, las cuatro calcitoninas*

*empleadas con fines terapéuticos, la calcitonina sintética de salmón (CTs), la sintética humana (CTh), la natural porcina (CTp) y el análogo amino-subérico 1-7 de la calcitonina de anguila (CTa), se pueden dividir en dos grupos, la CTs y la CTa en uno y la CTh y la CTp en otro, siendo la actividad biológica del primer grupo 20-30 veces mayor que en el segundo (30).*

*La utilización como método terapéutico se basa en los efectos fisiológicos de la calcitonina. Presenta como inconvenientes la vía de administración, el coste y la aparición de resistencias. Se administrará vía parenteral, siendo imposible la vía oral debido a la degradación producida por las aminopeptidasas o proteasas gastrointestinales, y por vía intranasal e incluso rectal(30).*

*La resistencia al tratamiento con calcitonina ha sido atribuida a tres formas de acción, la resistencia primaria (sin respuesta), el fenómeno de meseta y la resistencia secundaria o fenómeno de escape (30, 52). La síntesis de anticuerpos anticalcitonina en pacientes tratados con calcitonina heteróloga ha sido sugerida por múltiples autores (52, 53, 54, 55), mientras que en respuesta a calcitonina humana se ha observado en un solo caso (56). La producción de Ac que pertenece a la clase 7S-Ig G (30, 55), tiende a aumentar con la administración prolongada y a disminuir con la aplicación mediante pautas cíclicas. Actualmente se cree que se ha exagerado la incidencia de autentica resistencia mediada por Ac, pues, no se ha presentado ninguna prueba realmente objetiva de que la calcitonina tenga una mayor afinidad por sus Ac que para sus receptores específicos, a través los cuales ejerce su efecto biológico; tampoco se ha demostrado que la calcitonina se fije de forma irreversible al Ac y además, no se ha demostrado que el complejo CT-Ac sea inactivo, así como la relación entre eficacia del tratamiento y títulos elevados de Ac (30, 53).*

### *5.4 EFECTOS FISIOLOGICOS*

*El papel principal de la calcitonina estriba en la regulación del metabolismo mineral, especialmente sobre el calcio, aunque actúa también sobre otros iones como el fósforo y el magnesio. La calcitonina actúa directa y rápidamente inhibiendo la resorción ósea y las células resortivas, observando cambios inmediatos en*

*los osteoclastos a los pocos minutos de la administración, así como reducción de los valores séricos del Ca y la excreción urinaria de hidroxiprolina. Su acción sobre el hueso depende en gran medida de la tasa de resorción ósea preexistente, siendo mayor en situaciones donde la resorción está aumentada (30, 37, 57).*

*Los lugares de fijación o receptores específicos de la calcitonina están ampliamente distribuidos en diferentes tejidos, incluyendo las células óseas y renales, el SNC y la hipófisis, las células linfáticas y algunos tipos de células tumorales. La transmisión de mensajes implica la interacción de la CT con dicho receptor, lo que produce activación de la adenilciclasa con un aumento en la concentración intracelular del AMP cíclico (30, 44, 57, 58). Los efectos fisiológicos y farmacológicos dependen pues de la localización de dichos receptores.*

*A nivel del* ***tejido óseo*** *la CT inhibe la resorción tanto de la matriz osea como de la fase mineral (30, 37), principalmente a través de un efecto inhibidor del osteoclasto (30, 37, 57), reduciendo su actividad y movilidad, su número y el ritmo en que se forman. Inhibe la resorción del colágeno mineralizado. Parece estimular a los osteoblastos, la matriz proteica y la mineralización, es decir, la formación ósea. Estimula el crecimiento de los fibroblastos, la síntesis de colágeno, glucosaminoglicanos y proteoglicanos (30).*

*Sobre el* ***aparato renal****, dosis altas de CT producen un aumento transitorio de la excreción de Ca, P, Mg, Na, K y Cl. Los efectos calciuricos e hiperfosfatúricos potencian la acción hipocalcemiante de la hormona. Se cree también estimula la formación renal de la 1,25 (OH) 2 D3; e incluso en pacientes payéticos disminuye los niveles de hidroxiprolina urinaria (30, 37).*

*Sobre el* ***tracto gastrointestinal****, a dosis normales inhibe la actividad secretora gástrica por lo que se ha atribuido la posibilidad de utilización en la úlcera péptica y en el síndrome de Zollinger-Ellison. Inhibe la producción pancreática de enzimas, se sugiere la utilidad en la pancreatitis aguda; interfiere en la secreción de glucagón y de insulina, con un enlentecimiento en el metabolismo de la insulina. Aumenta la secreción de iones de Na, K y Cl en la luz intestinal, lo que podría explicar efectos secundarios como la diarrea. Estimula la*

*secreción del VIP, péptido intestinal vasoactivo, lo que explicaría la rubefación experimentada tras la aplicación terapéutica (30).*

*Sobre el* ***sistema nervioso central****, la analgesia es el principal efecto central de la calcitonina (30, 59, 60, 61). En el hombre la CT alivia el dolor asociado a metástasis óseas debidas a neoplasias de mama o próstata (59, 60), así como el dolor tras histerectomías (61). Se sugieren abundantes hipótesis para establecer el mecanismos de acción, entre ellos el efecto sobre el flujo del Ca en la membrana neuronal (30), la acción directa sobre los receptores específicos tras atravesar la barrera hematoencefálica (30, 60), el aumento de los niveles de Beta-endorfinas (59), la inhibición de la síntesis de las prostaglandinas (61) y mecanismos serotoninérgicos o catecolinérgicos (60). Se ha descrito también un efecto antidepresivo y anoréxico (30).*

## *6. MAGNETOTERAPIA*

*La tierra está sometida a campos magnéticos que afectan de manera espontánea a la mayoría de las formas de vida (62, 63, 64). Definimos la magnetoterapia como la aplicación terapéutica en medicina de estos campos magnéticos (65).*

*El origen del término se atribuye a Plinio, autor romano del 79-23 a. de C., que refiere la existencia de un pastor de nombre "Magnes" cuyo bastón con punta de hierro era atraído hacia el monte Ida; y también a Lucrecio, poeta romano del 97-55 a. de C., que establece el origen del "Lapis Magnetis" en la zona de Magnesia de Tesalea (66). El término magnetismo fue empleado por primera vez por Agripa de Nettesheim en 1.531 (67).*

*Hipócrates, Dioscórides, Galeno, Avicena y especialmente Paracelso postularon sus efectos beneficiosos en el tratamiento de enfermedades. En la edad moderna Mesmer en 1.780 funda el Mesmerismo. Oersted y Ampere establecen las primeras bases científicas del electromagnetismo actual. Oersted, en 1.819, establece que toda corriente eléctrica origina un campo magnético; y Ampere, en 1.820, afirma que la atracción repulsión entre imanes es debido a fuerzas entre cargas eléctricas en movimiento (66, 67).*

*En 1.830 Faraday descubrió la inducción electromagnética al*

*comprobar la capacidad de los campos magnéticos para crear una corriente eléctrica (68, 69). Posteriormente se establece la Ley de Lenz y las Leyes de Maxwell (66, 67). A partir de esta época y hasta aproximadamente 1.950 se acumula bastante literatura sobre los fundamentos y la utilización de los campos magnéticos, a veces con carácter empírico, y a veces con mayor rigor científico.*

*Los primeros estudios que se conocen, en los que se ensayaron tratamientos por medio de la electricidad, de la patología osea se remontan a Lente (68, 69). Posteriormente Yasuda y Fukada, en la década de los 50, descubren una propiedad del hueso desconocida hasta entonces, sugiriendo que las fibras de colágeno se comportan como cristales que confieren al hueso propiedades piezoeléctricas (64, 65, 66, 67, 68, 69, 70). Estas afirmaciones fueron confirmadas por Basset en 1.964 a nivel de los huesos hidratados y vivos. Posteriormente la utilización en el tratamiento de la pseudoartrosis fue introducida también por Basset de manera incruenta y por Krauss y Lechner de manera cruenta (70).*

## *6.1 FUNDAMENTOS FISICOS*

*Definimos un campo magnético (C.M.) como aquella región del espacio en la que se manifiestan los fenómenos magnéticos. Cuando una corriente eléctrica atraviesa un hilo conductor genera un campo magnético. Una carga eléctrica dotada de movimiento con respecto a otras cargas dentro de una región, origina también un campo magnético (66, 67).*

*Si con el hilo conductor realizamos un espiral en hélice sobre el núcleo no magnético, habremos obtenido un solenoide que se regirá por la Regla de Maxwell: el sentido de las líneas de fuerza de un campo magnético engendrado por una corriente lo determina el movimiento de un sacacorchos que avanza en el sentido de la corriente. Por lo que el campo magnético en el interior de un solenoide es uniforme y constante (66).*

*La intensidad del C.M. es directamente proporcional a la intensidad del campo eléctrico, al número de espiras del campo e inversamente proporcional a la longitud del solenoide; dependiendo del medio y relacionándose con el vector de in-*

*ducción magnética. Todo cuerpo introducido en un C.M. se verá afectado por el fenómeno de inducción magnética o densidad de flujo magnético, que es directamente proporcional al coeficiente de permeabilidad magnética de dicho cuerpo.*

*La unidad de flujo o inducción magnética en el sistema VEM es el Gauss y equivale a un Maxwell por cm2. En el sistema Giorgi la unidad es el Weber que equivale a 10 elevado a 4 Gauss. Debido al mayor empleo de los C.M. de baja frecuencia es más conveniente utilizar como unidad de medida el Gauss. El Tesla, es la unidad utilizada en física nuclear y electrónica. Un Tesla equivale a 10 elevado a - 4 Gauss.*

*Según el coeficiente de permeabilidad las sustancias se clasifican en diamagnéticas, paramagnéticas y ferromagnéticas.*

*La producción de un C.M. necesita un generador que facilite la corriente y un solenoide que la reciba y cree el campo. Los tipos de C.M. más frecuentes son* ***C.M. continuos o estacionarios*** *y* ***C.M. no estacionarios*** *que se dividen a su vez en pulsantes, sin cambios de polaridad y alternos con cambios de la misma. Los modernos equipos provocan trenes de impulsos variados en intensidad y frecuencia. Siendo la frecuencia el número de ciclos en un intervalo de tiempo.*

*Los efectos obtenidos dependen de los parámetros eléctricos utilizados incluyendo la forma de onda, secuencia de trenes, intensidad, frecuencia y duración de pulsos (62). Se han observado mejores efectos biológicos y médicos con la utilización de los C.M. pulsantes de baja frecuencia, de ondas sinusoidales y con emisión de flas de irradiación muy breve (algunos microsegundos) e intervalos de descanso neutros muy largos (1.000-10.000 microsegundos). La frecuencia oscila entre 0-100 HZ, siendo la más utilizada en medicina 50 Hz. Y la intensidad es inferior a 100 Gauss (65).*

## *6.2 EFECTOS BIOLOGICOS*

*A nivel celular: Se cree que la célula como unidad de materia viva, inmersa en una solución acuosa, es el lugar elemental donde actúan los C.M. (65, 66, 67). La membrana celular es una estructura muy importante en la vida de relación de la célula y a*

*través de ella se desarrollan todos los procesos de intercambio celular. En reposo, las células mantienen una diferencia de potencial entre su interior y el medio que las rodea, debido a la concentración elevada en el interior de aniones proteicos negativos. Este potencial electronegativo es mantenido por la membrana gracias a la llamada bomba de Na-K, mecanismo enzimático que mediante un transporte activo, con consumo de energía, facilita la salida del ión Na de la célula y la entrada del ión K que previamente había salido por difusión simple mediante un transporte pasivo (65, 71).*

*En respuesta a un estímulo o agresión la permeabilidad de la membrana celular se modifica, el equilibrio se altera y las células se despolarizan. El edema celular se produce ante la entrada de Na y agua al interior de la célula y la salida simultanea de iones K (63, 66, 67, 72). La repolarización y la reconstrucción del nivel eléctrico de la célula invierten éste fenómeno (72).*

*Se cree que la magnetoterapia actúa sobre la membrana celular (64, 65, 69). Modifica y regula el transporte iónico (66) y restablece el potencial de membrana (72), estimulando la bomba de Na-K (65, 71, 72). Actuando sólo sobre potenciales alterados y dependiendo su efecto del desequilibrio previo (67). Influye en los receptores de membrana aumentando su afinidad y estimula el transporte y el flujo intracelular de Ca a su través (66, 67).*

*A nivel metabólico: Estimula el metabolismo celular, aumenta la síntesis de ATP y AMPc (70), estimula la mitosis, acelera la síntesis del DNA, aumenta la síntesis proteica, la síntesis de prostaglandinas (64, 66, 67, 72), de colágeno (73) y proteoglicanos (68). Aumenta la actividad proliferativa de linfocitos y fibroblastos (65, 68). Producen activación de los sistemas de oxido-reducción a nivel de ribosomas y de la cadena enzimática de la respiración celular en los citocromos (65).*

*A nivel cardiovascular: Produce activación de la circulación arterial, venosa y linfática, aumenta el flujo capilar, estimula la neoformación vascular y disminuye la viscosidad sanguínea al disminuir la agregación de los eritrocitos. El escaso efecto calor producido por la magnetoterapia es atribuido a su efecto vasodilatador (66, 67, 68, 72) por disminución del tono simpático (65). Po-*

*see actividad anticolinesterasa, e influencia sobre la transmisión de los impulsos del sistema nervioso autónomo que controla el sistema cardiovascular (72).*

*A nivel neurovegetativo: Por acción refleja directa sobre el SNC, los C.M. regulan funciones endocrinas, activan el sistema inmunitario y normalizan el sueño (67, 72). Algunas áreas como hipotálamo (72) e hipocampo y caudado (73) parecen ser especialmente sensibles. Estudios experimentales han observado que frecuencias bajas producen relajación y somnolencia con disminución de movilidad, mientras que frecuencias más elevadas producirían intranquilidad y agitación (62, 73).*

*A nivel óseo: La explicación de la influencia de los C.M. sobre tejido óseo se basa en los trabajos de Fukada y Yasuda, que han demostrado la capacidad piezoeléctrica del hueso (63, 64, 66, 67, 68, 69, 70, 72). Se sabe que la propiedad piezoeléctrica reside no a nivel de los cristales de hidroxiapatita cálcica, sino a nivel de la matriz colágena del hueso (68, 69, 72). Las fibras de colágeno se presentan bajo la forma de una espiral compuesta de cadenas proteicas, cada una de las cuales es una macromolécula bipolar. Estas moléculas se adhieren por las distintas polaridades, presentando mayor cohesión y organización si el nivel de polarización es alto. Las moléculas de proteínas se orientan en el interior de un C.M. según las líneas de fuerza del campo, volviendo a su posición inicial si el campo es interrumpido. Esta oscilación, con un movimiento permanente, se rige por las Leyes de los movimientos del péndulo, o lo que es lo mismo, la molécula bipolar posee una frecuencia propia de oscilación sobre la cual será necesario acordar la frecuencia del C.M. (74).*

*Fueron Basset y Becker (68, 74), los que sugirieron que el efecto piezoeléctrico representaba la explicación de la Ley de Wolf, que afirma que la estructura de un hueso depende de su función y todo cambio de la misma conduce obligatoriamente a una modificación de la estructura ósea. Estiman que las cargas piezoeléctricas representan un signo suficiente para activar las células del hueso, determinando formación o reabsorción osea. De este modo, las zonas cargadas electronegativamente presentan un aumento de la actividad osteoblástica o formadora de hueso, mientras que las zonas electropositivas representan un aumento de la re-*

*sorción osea por activación de los osteoclastos. En los casos de fracturas óseas, por tanto, la formación del callo se iniciará en la zona cóncava, cargada electronegativamente (65, 74).*

*Diversos autores como Shames y Lavin, Friedemberg y Brighton demuestran el efecto de la energía electromagnética sobre los procesos de crecimiento de las células mesenquimales, lo que ha introducido su utilización como alternativa clínica en la reparación ósea (68).*

### *6.3 EFECTOS TERAPEUTICOS*

*Basándose en los efectos de reducción del edema e inflamación, en los efectos tróficos, en la acción sedante y antiespasmódica y en el estímulo de la osteogénesis, la magnetoterapia ha sido utilizada en múltiples patologías.*

*Dependiendo de la intensidad del campo magnético predominará el efecto antiedematoso y de reparación tisular (dosis medias, 40-100 Gauss) o el efecto analgésico, miorrelajante, e inductor del flujo hemático (dosis bajas, 0-40 Gauss) (65).*

*En patología del aparato músculo-esquelético: La Pseudoartrosis y los retardos de consolidación es una de las indicaciones principales de la magnetoterapia, por la acción estimulante sobre el callo óseo. También, los traumatismos (contusiones esguinces y fracturas); los procesos inflamatorios especialmente los agudos; la osteoporosis postmenopaúsica, la algodistrofia simpático refleja, y la necrosis ósea avascular (65, 67, 73).*

*En patología del Aparato vascular: En las flebopatías, flebitis y úlceras varicosas (intensidades elevadas); y en la arteriopatías crónicas obstructivas, arteritis obliterante, fenómeno de Raynaud y acrocianosis (dosis bajas) (65, 67).*

*En dermatología: Dermatitis atrófica (dosis bajas), úlceras por decúbito (65) y psoriasis (67).*

*En neurología: En los casos de insuficiencia vascular cerebral, con dificultad de concentración, pérdida de memoria, inestabilidad en la marcha, mareos, vértigos, pérdida transitoria de conciencia (dosis baja) (65) ; cefaleas, parálisis faciales, neurosis, insomnio (67); y en neuropatías periféricas y suturas quirúrgi-*

*cas (65).*

*En patología de aparato digestivo: Ulcus, colon irritable, colecistitis (67).*

*En ginecología: Anexitis, vulvitis, dismenorreas, prostatitis (67).*

*En patología del aparato respiratorio: Bronquitis y asma (67).*

*En otorrinolaringología: Otitis y sinusitis (67).*

*La contraindicación formal de esta aplicación clínica es en pacientes portadores de marcapasos, y la contraindicación relativa los tumores y el embarazo (65).*



UNIVERSIDAD DE SEVILLA FACULTAD DE MEDICINA BIBLIOTECA

# ***II.- MATERIAL Y METODOS***

## II.- MATERIAL Y METODOS

### 1. MATERIAL.

#### 1.1 INSTRUMENTAL Y APARATAJE:

- *Material quirúrgico: pinzas, tijeras, bisturí, etc.*
- *Aparato de campos electromagnéticos: Equipo Biotesla 50.*
- *Sierra de corte para hueso (ADE).*
- *Sierra de baja velocidad modelo Accutom - 2 (STRUERS).*
- *Microtomo pesado de deslizamiento Polycut - S (Reichert-Jung).*
- *Estufa*
- *Retícula de Merz.*
- *Morfómetro modelo Kontron de Zeiss.*
- *Microproyector Leitz.*
- *Fotomicroscopio modelo II (ZEISS) dotado de fluorescencia.*

#### 1.2 REACTIVOS Y FARMACOS:

**1.2.1 Soluciones y tampones utilizados para procesar e incluir las biopsias óseas:**

- *Etanol 70%.*
- *Etanol a concentraciones crecientes: 80%, 95%, 100%.*
- *Eter etílico y acetona ( 1/1 ).*
- *Metilmetacrilato ( MERCK ).*
- *Xilol.*
- *Hidróxido sódico ( NaOH).*
- *Cloruro cálcico ( Cl2Ca ).*
- *Peróxido de benzolio (C14H10O4).*

**1.2.2 Soluciones utilizadas para la tinción de Goldner:**

- *Hematoxilina férrica de Weigert.*
- *Fuchina de Masson: Ponceau de xilidina, Fuchina ácida, H2O, Azofloxina G.A.*
- *Solución de ácido acético al 0,5%.*
- *Solución verde luz de Masson.*
- *Solución de Orange G.*
- *Solución diferenciadora ( alcohol ácido ).*
- *Solución para azular ( carbonato de litio ).*
- *Agua acidificada.*

**1.2.3 Soluciones utilizadas para corte y adhesión de la secciones óseas:**

- *Solución de cortar para sierra de baja velocidad.*
- *Solución de cortar para metacrilato: glicerina 5ml, etanol 70% 95ml.*
- *Adhesivo gelatinoso de Haupt: gelatina, agua destilada, glice-*

*rina, cristales de fenol.*

### *1.2.4 Fármacos utilizados:*

- *Calcitonina sintética de Salmón, amp.*
- *Glucobionato cálcico, amp.*
- *Oxitetraciclina, amp.*
- *Ketamina, amp.*
- *Rompun, amp.*

### *1.3 ANIMALES DE EXPERIMENTACION:*

*Se utilizaron un total de 35 conejos adultos hembras, de la raza Híbrido Gigante Español, en su variedad blanca, de edad superior a 12 meses y peso medio de 3,000 mgr., durante un tiempo de experimentación de 8 semanas.*

*Al principio del estudio ( 0 semanas ) 5 de los conejos, denominados grupo 0, fueron sacrificados como control del metabolismo óseo.*

## *2. METODOLOGIA EXPERIMENTAL*

### *2.1 TECNICA QUIRURGICA*

*Con la intención de conseguir la inmovilización o descarga ósea del animal de experientación utilizamos la extremidad posterior del mismo para posteriormente poder analizar los cambios en el metabolismo óseo a nivel de la epífisis proximal de la tibia.*

*Un día antes de la intervención quirúrgica, se procedió a lavado, depilación y desinfección de la pata posterior derecha del conejo.*

*Los animales fueron anestesiados con ketamina por vía intramuscular a una dosis media de 20 mg./kg. de peso y Rompum, relajante muscular, a una dosis de 0.21mg./kg. de peso; según pauta recomendada por el Servicio de Anestesia de nuestro hospital.*

*Posteriormente y previa exposición del tendón cuádriceps y del tendón de aquiles, tras incisión longitudinal de piel y tejido celular subcutáneo, se procedió a la sección de los mismos; con posterior cierre por planos de la herida quirúrgica (Figuras 8 y 9).*

*Tras un día de intervención se observó que el animal de experimentación caminaba sin cargar sobre la pata intervenida.*

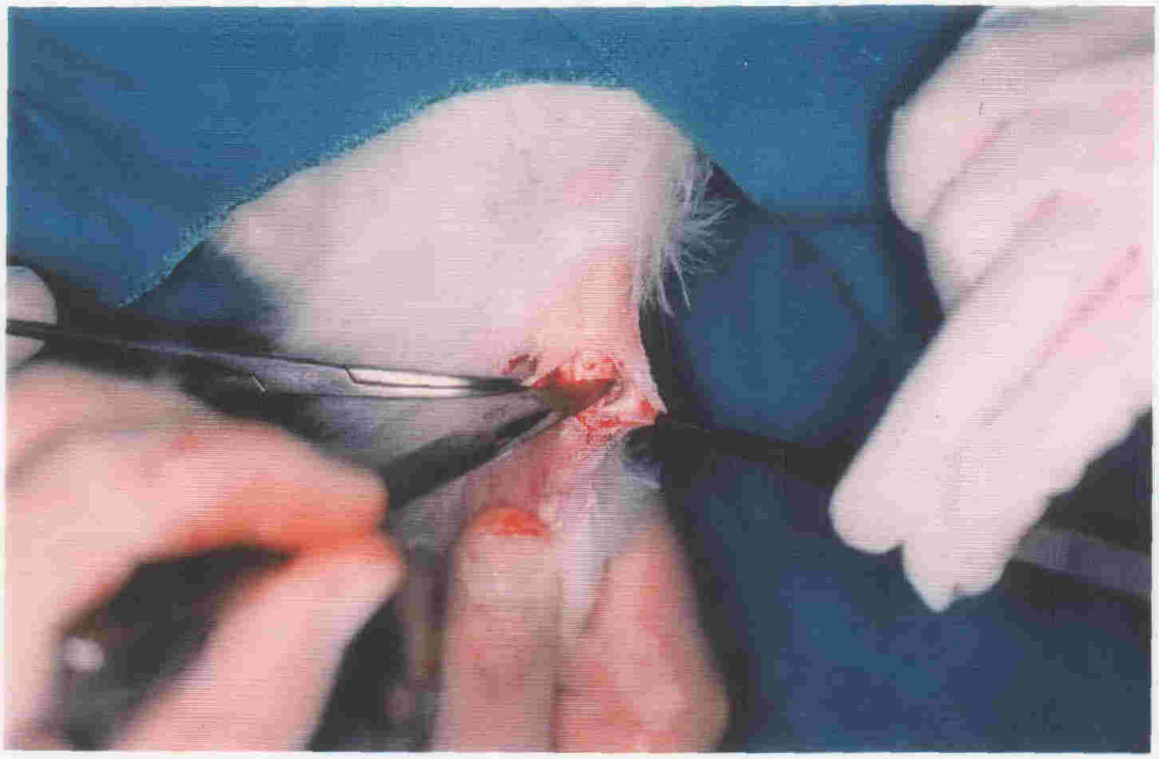


*Figura 8: Técnica quirúrgica*

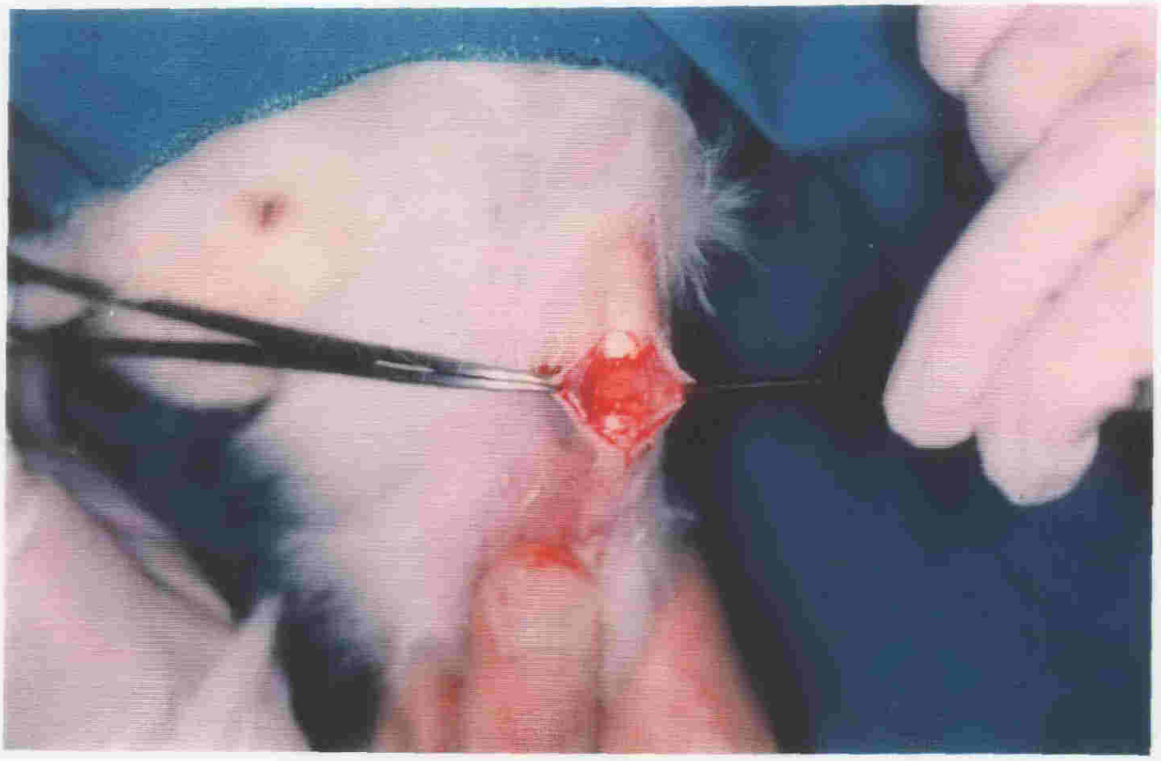


*Figura 9: Técnica quirúrgica*

UNIVERSIDAD DE SEVILLA FACULTAD DE MEDICINA BIBLIOTECA

## *2.2 METODO DE TRABAJO*

*Una vez intervenidos los conejos fueron divididos en tres grupos, de 10 animales cada uno de ellos:*

*- **Grupo I:** el primero de ellos se mantuvo **sin ningún tipo de tratamiento** durante las ocho semanas de experimentación.*

*- **Grupo II:** el segundo grupo fue tratado con **calcitonina de salmón** administrada por vía subcutánea, a una dosis de 10 U.I. por Kilogramo de peso y día seguida tras cuatro horas de la inyección de un suplemento de Calcio a una dosis de 1 mililitro al día por vía intramuscular administrada cinco días a la semana durante el período de ocho semanas.*

*- **Grupo III:** el tercer grupo fue tratado con **campos magnéticos pulsados** a una intensidad de 52 gauss y una frecuencia de 50 herzios, durante un período de tiempo de una hora al día, cinco días a la semana, un total de ocho semanas. Se utilizó un equipo Biotesla 50, alimentado a 220 Voltios, en cuyo solenoide cilíndrico se introdujo al animal de experimentación.*

## *2.3 ESTUDIO BIOQUIMICO*

*Se tomaron muestras de sangre para control bioquímico del metabolismo óseo de Calcio, Fósforo, y Fosfatasa alcalina al inicio y al final del estudio; obtenidas tras vasodilatación venosa con Xilol del sistema venoso del pabellón auricular del conejo y analizándose mediante técnicas habituales.*

## *2.4 MARCAJE CON TETRACICLINAS*

*Para el examen histomorfométrico posterior se realizó un **marcaje con tetraciclinas** (75), a una dosis de 15 mg./kg. de peso por vía intraperitoneal, 13 días antes de finalizar el estudio, seguida tras un intervalo de 10 días, de un nuevo marcaje a la misma dosis y por la misma vía. Tres días después los animales fueron sacrificados para la obtención de la tibia de la extremidad operada.*

## *2.5 ESTUDIO HISTOMORFOMETRICO*

### *2.5.1 Procedimiento para procesar e incluir las biopsias:*

*Tras obtener la biopsia ósea de la epífisis proximal de la tibia, las muestras sin descalcificar fueron in-*

*cluidas en metilmetacrilato, según la tecnica de Villanueva (76):*

*- **Fijación**, en etanol de 70%, durante 24 horas.*

*- **Deshidratación**, con etanol a concentraciones crecientes de 80%, 95%, y 100%, durante un tiempo de 12 horas en cada una de las concentraciones.*

*- **Desengrasado**, en una mezcla al 1/1 de éter etílico y acetona, durante 12 horas.*

*- **Deshidratación**, de nuevo, en etanol de 100%, durante 12 horas.*

*- **Infiltración**, en monómero al vacío, durante 24 horas.*

*- **Inclusión**, en polímero al vacío, durante 24 horas.*

*- **Endurecimiento del bloque**, en estufa a 28°-35°.*

### *2.5.2. Preparación del monómero y polímero necesarios para el método de inclusión:*

*La preparación del stock del monómero catalizado se realiza en un embudo separador, donde se mezcla a partes iguales hidróxido sódico acuoso al 2% y monómero metilmetacrilato que contiene hidroquinona. Se formarán, dos soluciones separadas, la superior el metilmetacrilato y la inferior el hidróxido sódico y la hidroquinolona; desechando la inferior, se repite el proceso un total de tres veces. Posteriormente se lava con tres volúmenes de agua destilada, para quitar el hidróxido sódico residual. Este monómero lavado, se verterá lentamente en 6 hojas de papel de filtro Whatman con cloruro cálcico colocado sobre un embudo (agente secante); midiendo la cantidad de monómero recuperado, se mezcla 100ml del monómero con 0,75mg de peróxido de benzoilo agitando para completar la disolución del catalizador y poder ser utilizado para la inclusión.*

*La preparación del polímero, se realiza a partir del monomero, colocando 500-1000ml en un frasco de 2000ml y poniéndolo sobre una fuente con 2-3 pulgadas de agua; se calienta en una placa con agitador a una temperatura de 80-83°, procurando que no sobrepase esta mediante refrigeración si es necesario. Cuando el monomero tiene consistencia espesa, similar a la miel, se retira del calor y se enfría rápidamente a 20° con un baño de hielo y agitándolo constantemente; para posteriormente cubrirlo con parafim.*

### *2.5.3 Procedimiento para la tinción de Goldner:*

*Pasar las muestras para teñir del xilol a etanol 100%, 95%, 80%, y llevarlas a agua destilada. Mezclar a partes iguales de hematoxilina A y B, 15 minutos. Lavar suavemente en agua, 4 minutos. Diferenciar con alcohol ácido, 30 segundos. Lavar en agua, 4 minutos. Azular con solución de litio, 15-20 segundos. Lavar en agua, 4 minutos. Teñir con Fuchina de Masson, 1 hora. Lavar en ácido acético al 1% tres veces, cambiando la solución en cada lavado. Teñir en Orange G, 10-20 minutos. Lavar en ácido acético tres veces. Teñir con verde luz de Masson, 20 minutos. Deshidratar en etanol al 95%, 10 inmersiones y en etanol 100%, 2 minutos. Dejar en xilol, 2 minutos. Y montar.*

### *2.5.4 Determinación de los parámetros histomorfométricos:*

*Posteriormente, en el bloque endurecido, se realizaron cortes de 5 y 15 micras de espesor en un microtomo pesado de deslizamiento Polycut-S (Reichert-Jung) dotado de cuchilla con filo de carburo de tungsteno con perfil d. Las secciones de 5 micras previa tinción con el tricrómico de Goldner (77) se utilizaron para la determinación de los parámetros histomorfométricos estáticos y las secciones de 15 micras tras desplastificación con xilol y sin teñir (78) se utilizaron para la determinación de los parámetros dinámicos (79).*

**** Parámetros histomorfométricos estáticos:***

*La medición de los **parámetros histomorfométricos estáticos** (1, 80, 81, 82, 83) se realizó en la secciones teñidas con el tricrómico de Goldner (77), mediante contaje semiautomático con un morfómetro modelo Kontron de Zeiss a través de una imagen proyectada por un microproyector Leitz que reflejaba dicha imagen sobre un tablero a la cual se adaptó la retícula de Merz (77). Se valoraron 100 campos por cada sección, con una resolución total de 200x.*

*Los parámetros determinados fueron (Tabla III):*

***TABLA III: PARAMETROS HISTOMORFOMETRICOS ESTATICOS***

| *PARAMETROS* | *CODIGO* | *UNIDAD* |
|---|---|---|
| *SUPERFICIE DE OSTEOIDE CON OSTEOBLASTOS* | *SOOB* | *%* |
| *SUPERFICIE DE OSTEOIDE SIN OSTEOBLASTOS* | *SO* | *%* |
| *PERÍMETRO OSEO* | *PO* | *%* |
| *SUPERFICIE DE RESORCION CON OSTEOBLASTOS* | *SROC* | *%* |
| *SUPERFICIE DE RESORCION SIN OSTEOBLASTOS* | *SR* | *%* |
| *CANTIDAD DE OSTEOCLASTOS* | *-* | *OC/mm²* |
| *VOLUMEN DE OSTEOIDE* | *VOs* | *%* |
| *VOLUMEN DE HUESO MINERALIZADO* | *VHM* | *%* |
| *VOLUMEN OSEO TOTAL* | *VTO* | *%* |
| *VOLUMEN RELATIVO DE OSTEOIDE* | *VROs* | *%* |
| *ESPESOR MEDIO DE OSTEOIDE* | *EOs* | *Micra* |
| *SUPERFICIE RELATIVA DE FORMACION* | *SFR* | *%* |

*1.- Superficie de osteoide con osteoblastos (SOOB): Es la relación entre la superficie trabecular con osteoide recubierto por osteoblastos y la superficie trabecular total, expresada en %.*

*2.- Superficie de osteoide sin osteoblastos (SO): Es la relación entre la superficie trabecular con osteoide y la superficie trabecular total, expresada en %.*

*3.- Superficie de hueso mineralizado (Perímetro óseo) (PO): es la relación entre la superficie trabecular mineralizada y la superficie trabecular total, expresada en %.*

*4.- Superficie de resorción con osteoclastos (SROc): es la relación entre la superficie trabecular con lagunas de Howship ocupadas por osteoclastos y la superficie trabecular total, expresada en %.*

*5.- Superficie de resorción sin osteoclastos (SR): Es la superficie trabecular con lagunas de Howship vacías y la superficie trabecular total, expresada en %.*

*6.- Cantidad de osteoclastos (OC/mm2): Es la relación entre el número de osteoclastos y el área de sección de la biopsia, una vez eliminado el hueso cortical, expresada en osteoclastos/mm2.*

*7.- Volumen de osteoide (VOs): Es la relación entre el volumen ocupado por el osteoide trabecular y el volumen total de la biopsia una vez eliminado el hueso cortical (trabéculas + médula ósea), expresada en %.*

*8.- Volumen de hueso mineralizado (VHM): Es la relación entre el volumen ocupado por el hueso trabecular mineralizado y el volumen total de la biopsia una vez eliminado el hueso cortical ( trabéculas + médula ósea), expresada en %.*

*Posteriormente se calculó :*

*1.- Volumen óseo total (VTO): Es la suma del volumen de osteoide y el volumen de hueso mineralizado, expresado en %.*

*2.- Volumen relativo de osteoide (VROs): Es la relación entre el volumen de osteoide y el volumen óseo total, expresada en %.*

*3.- Espesor medio de osteoide (EOs) como la anchura media de los ribetes de osteoide, expresada en micras.*

*4.- La superficie relativa de formación (SFR) es la relación existente entre la superficie trabecular cubierta por osteoide y la superficie trabecular total, expresada en %.*

**** Parámetros histomorfométricos dinámicos:***

*La determinación de los **parámetros histomorfométricos dinámicos** (1, 78, 80, 83) mediante el estudio de las bandas de tetraciclina se realizó en las secciones sin teñir, mediante un contador manual de células a través de un fotomicroscopio de fluorescencia (Zeiss modelo II) dotado de lámpara de vapor de mercurio HBO 200 watios (Osram) y que tenía incorporada en uno de sus objetivos la retícula de Merz (77).*

*Los parámetros determinados fueron (Tabla IV):*

***TABLA IV: PARAMETROS HISTOMORFOMETRICOS DINAMICOS***

| *PARAMETROS* | *CODIGO* | *UNIDAD* |
|---|---|---|
| *SUPERFICIE TRABECULAR CON BANDAS* | *STB* | *$mm^2/mm^2$* |
| *VELOCIDAD DE APOSICION* | *VA* | *micra/día* |
| *TASA DE FORMACION OSEA* | *BFR/ tejido* | *$micra^3/micra^2$/ día* |
| *TASA DE FORMACION OSEA* | *BFR/BMU* | *$micra^3/micra^2$/ día* |
| *TIEMPO RETARDO MINERALIZACION* | *TRM* | *día* |

*1.- Superficie trabecular con bandas (STB): Relación existente entre las superficies trabeculares que presentan formación activa de hueso durante una de las tandas de tetraciclina y la superficie trabecular total. Se calcula sumando la longitud de dobles bandas + 1/2 longitud simples bandas dividido por la superficie trabecular total, expresada en mm2/mm2.*

*STB = (dobles bandas + 1/2 simples bandas) / STT*

*2.- Velocidad de aposición (VA): espesor medio de la capa de hueso mineralizado que se depositaría en la superficie de formación de las trabéculas por unidad de tiempo. Considerando que la formación fuese continua, se calcula dividiendo la distancia media entre las bandas de tetraciclina por el intervalo de días entre las dosis y se expresa en micras/día.*

*Se considera índice de la actividad de los osteoblastos.*

*3.- Tasa de formación ósea (BFR/nivel de tejido): volumen de nuevo hueso trabecular mineralizado que se formaría por unidad de superficie trabecular total y por unidad de tiempo. Considerando que la formación fuese continua, se calcula multiplicando la superficie trabecular con bandas por la velocidad de aposición (STB x VA), y se expresa en micras3/micras2/día.*

*Se considera índice del recambio óseo.*

*BFR = STB x VA*

*4.- Tasa de formación ósea (BFR/BMU): cantidad de nuevo hueso trabecular mineralizado que se forma por unidad de superficie de formación y por unidad de tiempo, o bien volumen de hueso trabecular mineralizado que se forma por unidad*

*de superficie trabecular revestida por osteoide por unidad de tiempo. Se calcula multiplicando la superficie trabecular con bandas por la velocidad de aposición (STB x VA) dividida por la superficie relativa de formación (SRF), y se expresa en micras3/micras2/día.*

*Se considera índice del grado de actividad de los osteoblastos.*

*BFR/BMU = (STB×VA) / SRF*

*5.- Tiempo de retardo de la mineralización (TRM): período de tiempo durante el cual el osteoide permanece sin mineralizar. Se calcula dividiendo el espesor medio de osteoide por la tasa de formación ósea (BFR/BMU), y se expresa en días.*

*TRM = EOs / (BFR/BMU)*

# ***III.- RESULTADOS***

## *III.-RESULTADOS*

### *1. PARAMETROS HISTOMORFOMETRICOS ESTATICOS*

#### *1.1 GRUPO 0 (grupo control):*

- *Superficie de osteoide con osteoblastos: 0%.*
- *Superficie de osteoide sin osteoblastos: 0%.*
- *Perímetro óseo: 98,5%.*
- *Superficie de resorción con osteoclastos: 0%.*
- *Superficie de resorción sin osteoclastos: 1,5%.*
- *Número de osteoclastos: 0/mm2.*
- *Volumen de osteoide: 0%.*
- *Volumen de hueso mineralizado: 40%.*
- *Volumen óseo total: 40%.*
- *Volumen relativo de osteoide: 0%.*
- *Espesor medio de osteoide: 0 micras.*

#### *1.2 GRUPO I (sin tratamiento):*

- *Superficie de osteoide con osteoblastos: 14,45%.*
- *Superficie de osteoide sin osteoblastos: 0%.*
- *Perímetro óseo: 83,4%.*
- *Superficie de resorción con osteoclastos: 2%.*
- *Superficie de resorción sin osteoclastos: 0%.*
- *Número de osteoclastos: 1,09/mm2.*
- *Volumen de osteoide: 0%.*
- *Volumen de hueso mineralizado: 15,95%.*
- *Volumen óseo total: 15,95%.*
- *Volumen relativo de osteoide: 0%.*
- *Espesor medio de osteoide: 5,7 micras.*

#### *1.3 GRUPO II (calcitonina):*

- *Superficie de osteoide con osteoblastos: 27,95%.*
- *Superficie de osteoide sin osteoblastos: 0,1%.*
- *Perímetro óseo: 65,4%.*
- *Superficie de resorción con osteoclastos: 5,9%.*
- *Superficie de resorción sin osteoclastos: 0,25%.*
- *Número de osteoclastos: 5,3/mm2.*
- *Volumen de osteoide: 1,8%.*
- *Volumen de hueso mineralizado: 33%.*
- *Volumen óseo total: 35,2%.*
- *Volumen relativo de osteoide: 5,6%.*
- *Espesor medio de osteoide: 10,76 micras.*

### *1.4 GRUPO III (CEMP):*

- *Superficie de osteoide con osteoblastos: 32,05%.*
- *Superficie de osteoide sin osteoblastos: 0,2%.*
- *Perímetro óseo: 64%.*
- *Superficie de resorción con osteoclastos: 3,15%.*
- *Superficie de resorción sin osteoclastos: 0,07%.*
- *Número de osteoclastos: 4,3/mm2.*
- *Volumen de osteoide: 0,8%.*
- *Volumen de hueso mineralizado: 38,2%.*
- *Volumen óseo total: 39%.*
- *Volumen relativo de osteoide: 2,6%.*
- *Espesor medio de osteoide: 10,7 micras.*

*Asi pues, los resultados obtenidos, en relación a la determinación de los parámetros histomorfométricos estáticos según los grupos, y referidos en valor medio, fueron los siguientes (tabla V):*

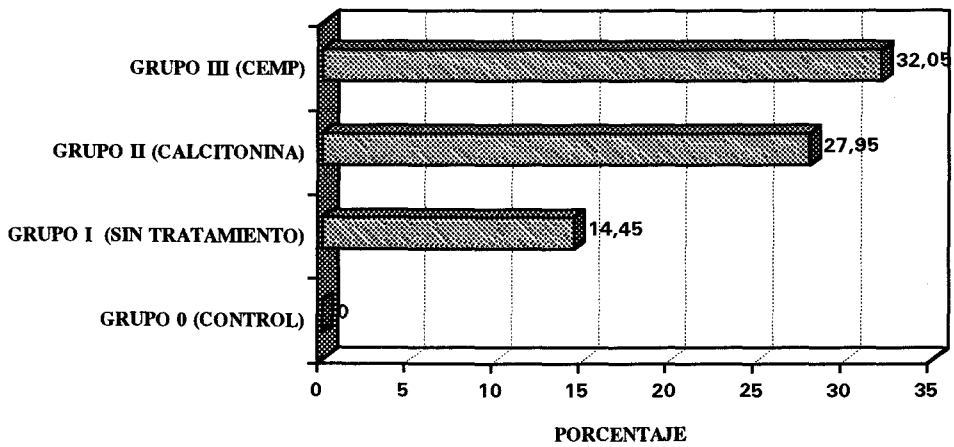
**TABLA V: PARAMETROS HISTOMORFOMETRICOS ESTATICOS**

| | GRUPO 0 (CONTROL) | GRUPO I (SIN TRATAMIENTO) | GRUPO II (CALCITONINA) | GRUPO III (CEMP) |
|---|---|---|---|---|
| OSTEOIDE CON OSTEOBLASTOS % | 0 | 14,45 | 27,95 | 32,05 |
| OSTEOIDE SIN OSTEOBLASTOS % | 0 | 0 | 0,1 | 0,2 |
| PERIMETRO OSEO % | 98,5 | 83,4 | 65,4 | 64 |
| RESORCION CON OSTEOCLASTOS % | 0 | 2 | 5,9 | 3,15 |
| RESORCION SIN OSTEOCLASTOS % | 1,5 | 0 | 0,25 | 0,07 |
| Nº OSTEOCLASTOS / $mm^2$ | 0 | 1,09 | 5,3 | 4,3 |
| VOLUMEN OSTEOIDE % | 0 | 0 | 1,8 | 0,8 |
| VOLUMEN OSEO % | 40 | 15,95 | 33 | 38,2 |

*Relacionando los parámetros según los grupos se observa:*

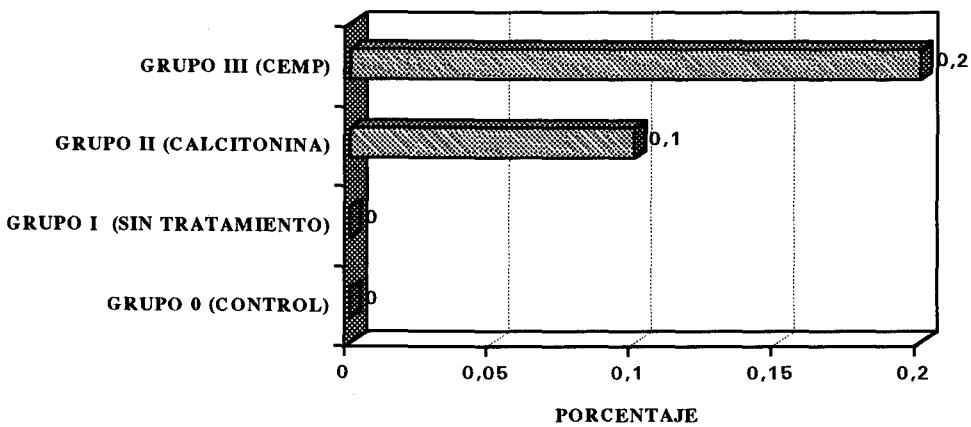
*- Un aumento en la superficie de osteoide con osteoblastos en los grupos con CTs y CEMP en relación al grupo sin tratamiento y al grupo control (figura 10).*

***Figura 10: Osteoide con Osteoblastos***



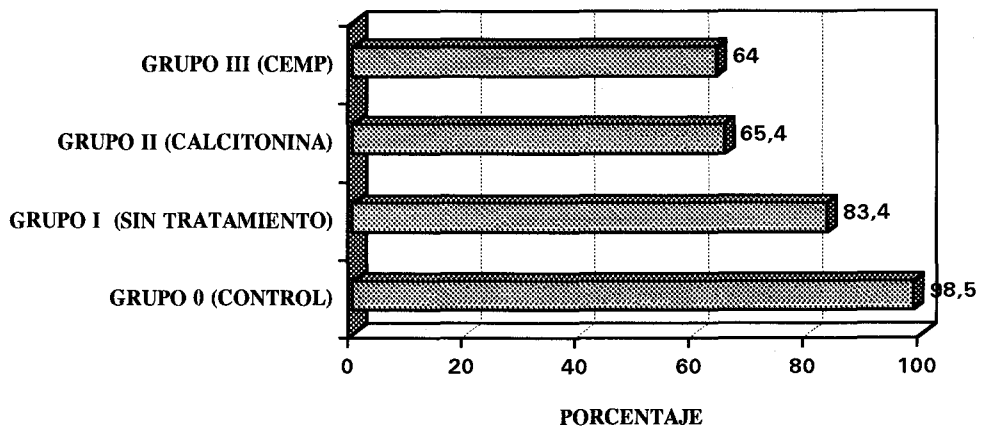

*- Un aumento en la superficie de osteoide sin osteoblastos en los tratados frente a los no tratados, mayor en el grupo tratado con CEMP (figura 11).*

***Figura 11 : Osteoide sin Osteoblastos***



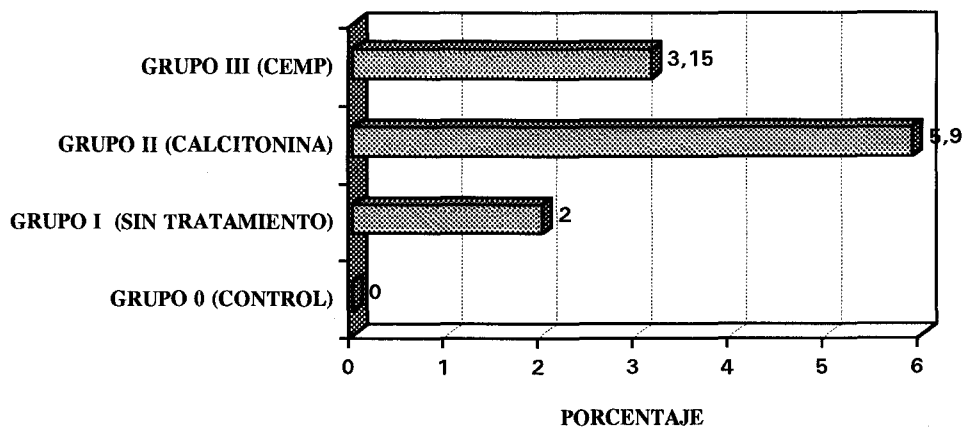
*- Una disminución del perímetro óseo similar en ambos grupos sometidos a tratamiento, que no se observa en el grupo no tratado en relación al grupo control (figura 12).*

***Figura 12 : Perímetro Oseo***



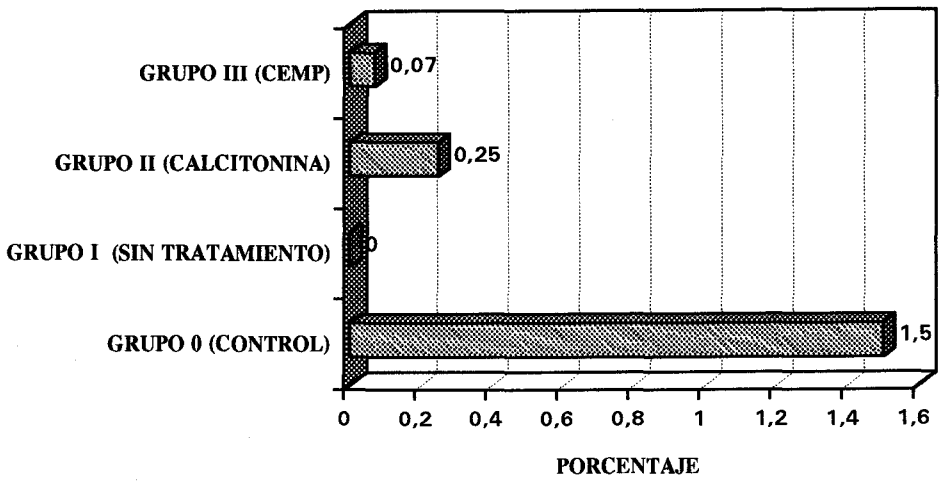

*- Un aumento de la superficie de resorción con osteoclastos sobre todo en el grupo tratado con CTs (figura 13).*

***Figura 13: Resorción con Osteoclastos***



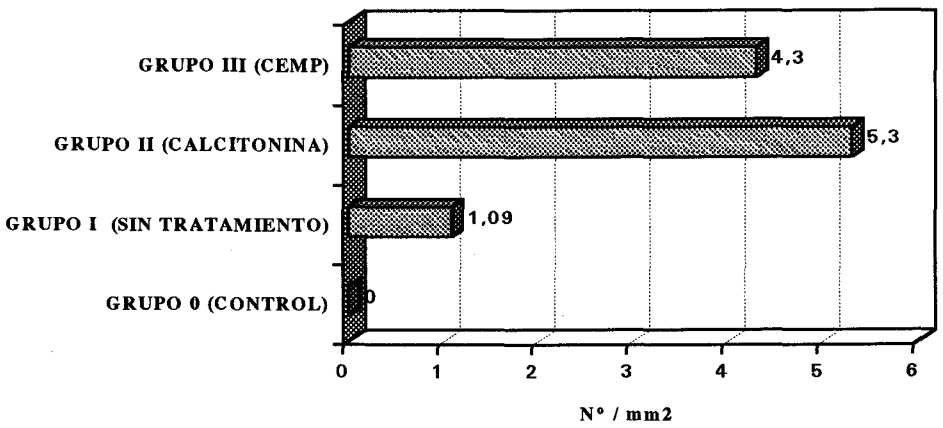

*- Una superficie de resorción sin osteoclastos mayor en el grupo control, y en el grupo tratado con CTs (figura 14).*

***Figura 14: Resorción sin Osteoclastos***



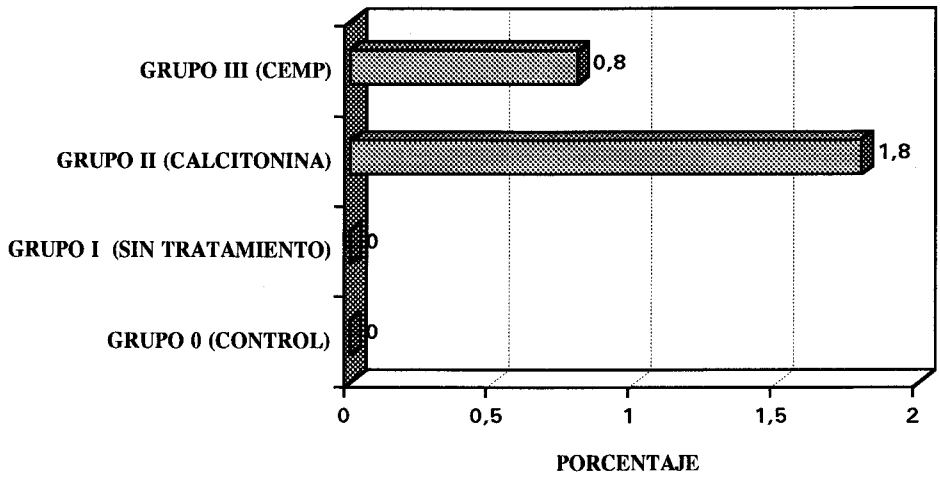

*- Un aumento del número de osteoclastos en los grupos tratados con CTs y CEMP (figura 15).*

***Figura 15: Número de Osteoclastos***



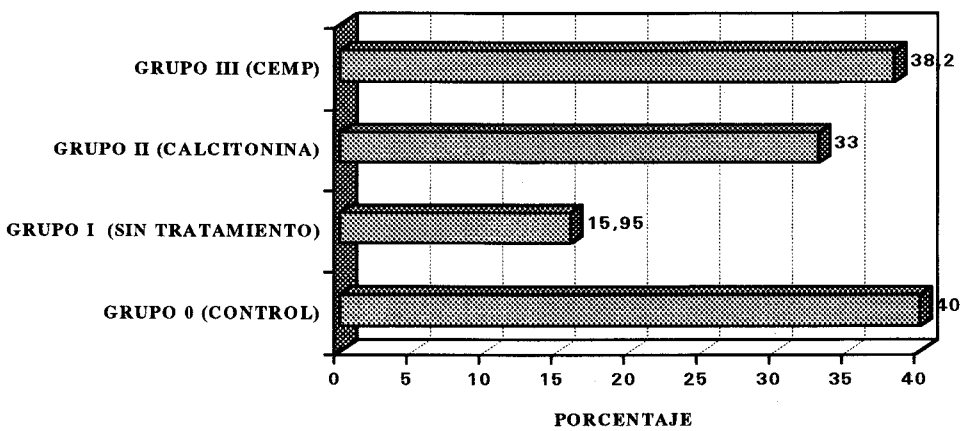

*- Un aumento del volumen de osteoide en los grupos tratados, con ausencia del mismo en el no tratado y en el control (figura 16).*

***Figura 16: Volumen de osteoide***




*- Una disminución del volumen óseo mineralizado en el grupo sin tratamiento comparado con el grupo control y los grupos tratados con CTs y CEMP, los cuales presentaban un volumen similar entre ellos y proximo al control (figura 17).*

***Figura 17: Volumen óseo mineralizado***



*En el cálculo de los parámetros histomorfométricos estáticos se observa, segun los grupos (tabla VI):*

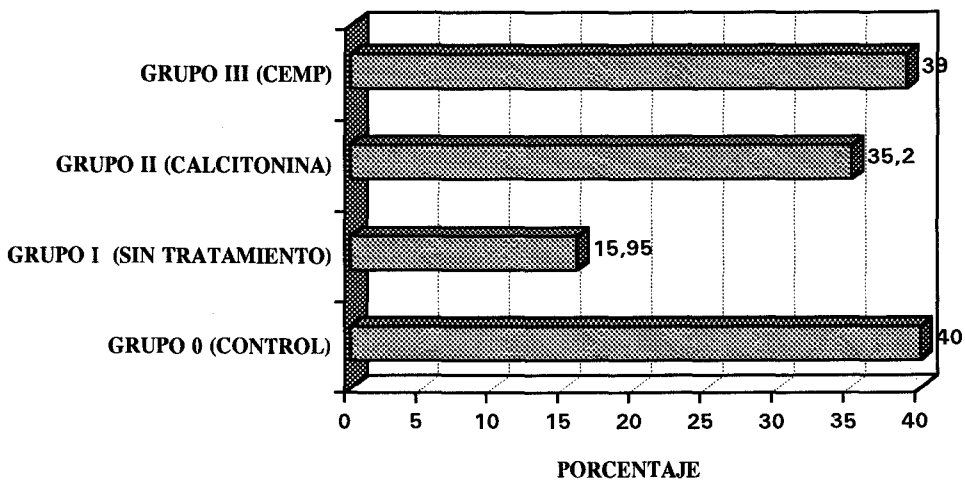
***TABLA VI: PARAMETROS HISTOMORFOMETRICOS ESTATICOS***

| | *GRUPO 0 (CONTROL)* | *GRUPO I (SIN TRATAMIENTO)* | *GRUPO II (CALCITONINA)* | *GRUPO III (CEMP)* |
|---|---|---|---|---|
| *VOLUMEN OSEO TOTAL %* | *40* | *15,95* | *35,2* | *39* |
| *VOLUMEN RELATIVO DE OSTEOIDE %* | *0* | *0* | *5,6* | *2,6* |
| *ESPESOR MEDIO DE OSTEOIDE Micras* | *0* | *5,7* | *10,76* | *10,7* |

*Asi pues, relacionando los parámetros encontramos:*

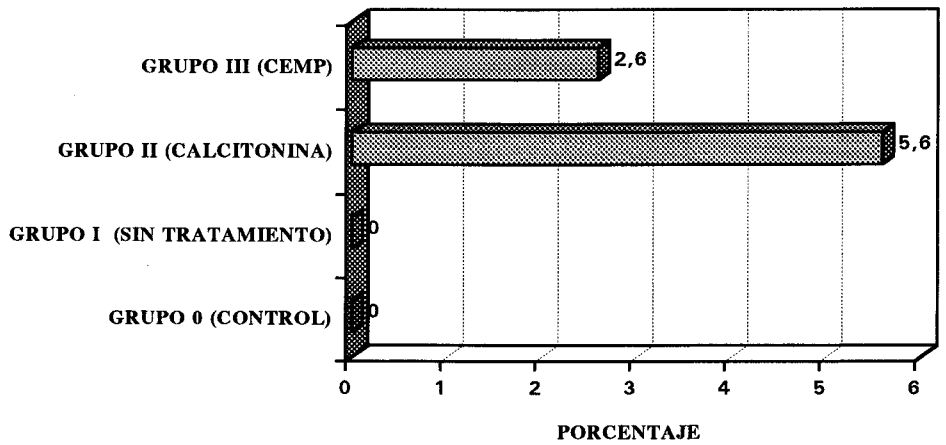
*- Un volumen óseo total en los grupos tratados con CTs y CEMP similar al grupo control, con una disminución del mismo en el grupo sin tratamiento (figura 18).*

***Figura 18: Volumen óseo total***



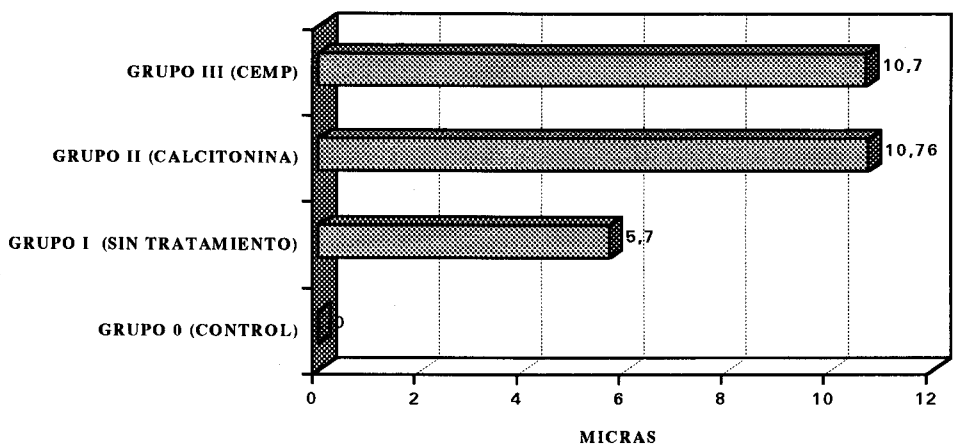
*- Un volumen relativo de osteoide mayor en el grupo con CTs en relación al grupo con CEMP, y ausencia de osteoide en el resto de los grupos (figura 19).*

***Figura 19: Volumen relativo de Osteoide***




*-Un espesor del osteoide con valores similares y superiores en los grupos sometidos a tratamiento, en relación a los no tratados y al grupo control (figura 20).*

***Figura 20: Espesor medio de Osteoide***



*Por todo esto, podemos afirmar que en los grupos sometidos a tratamiento se observa un aumento en la formación ósea, que se deduce por el aumento en la superficie de osteoide con osteoblastos y por el volumen óseo observado en ambos grupos; que se mantiene similar al control, mientras que disminuye en el grupo sin tratamiento. Al igual que podemos afirmar, que en estos grupos, se observa, ademas, un aumento en la resorción ósea, con un aumento en el número de osteoclastos especialmente en el grupo tratado con calcitonina de salmón.*

*Dichos hallazgos concuerdan con las imagenes obtenidas por anatomía patológica, donde se observa en el grupo control, una escasa actividad ósea (figura 21); en el grupo intervenido y sin tratamiento, una escasa actividad ósea junto con un número y tamaño trabecular menor (figura 22); y en los grupos tratados con CTs y CEMP, un aumento en el número de osteoblastos y superficie de osteoide, con un tamaño de trabeculas óseas similar al control, y con algunos osteoclastos aislados, especialmente en el grupo tratado con CTs (figuras 23 y 24):*

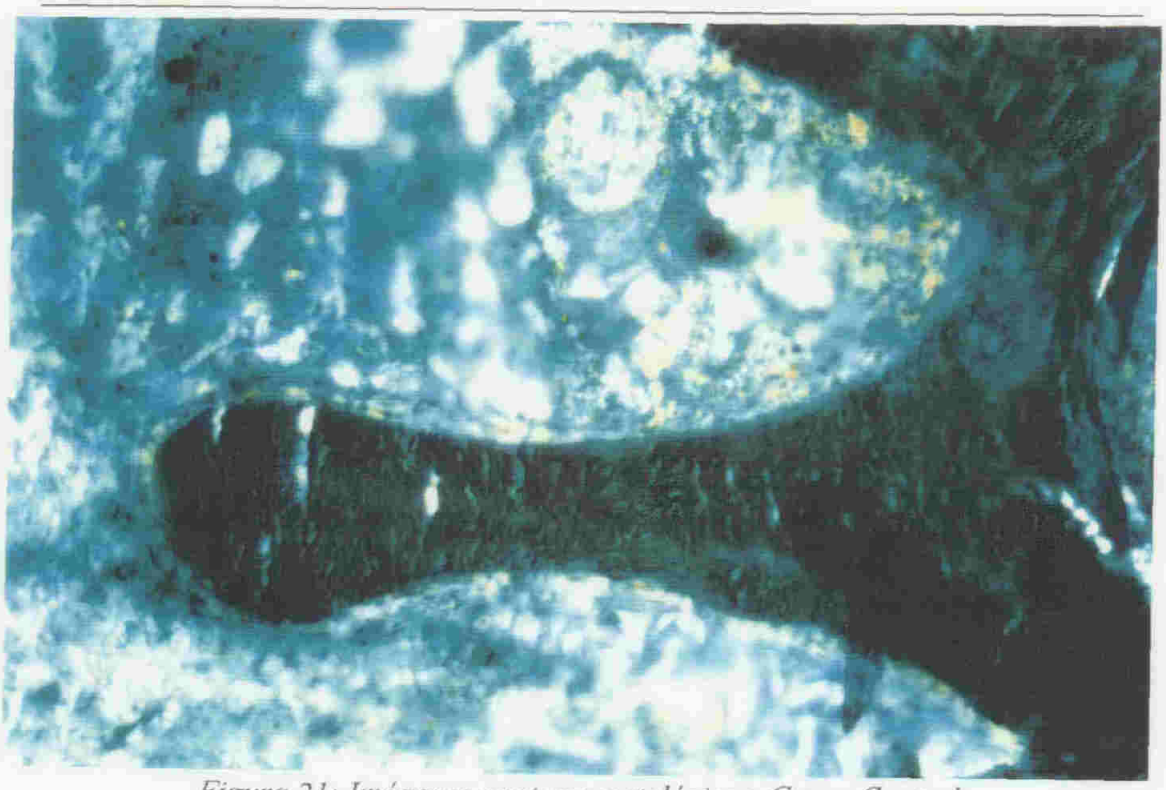


*Figura 21: Imágenes anatomo-patológicas, Grupo Control (metilmetacrilato, tricrómico de Goldner, 200×)*

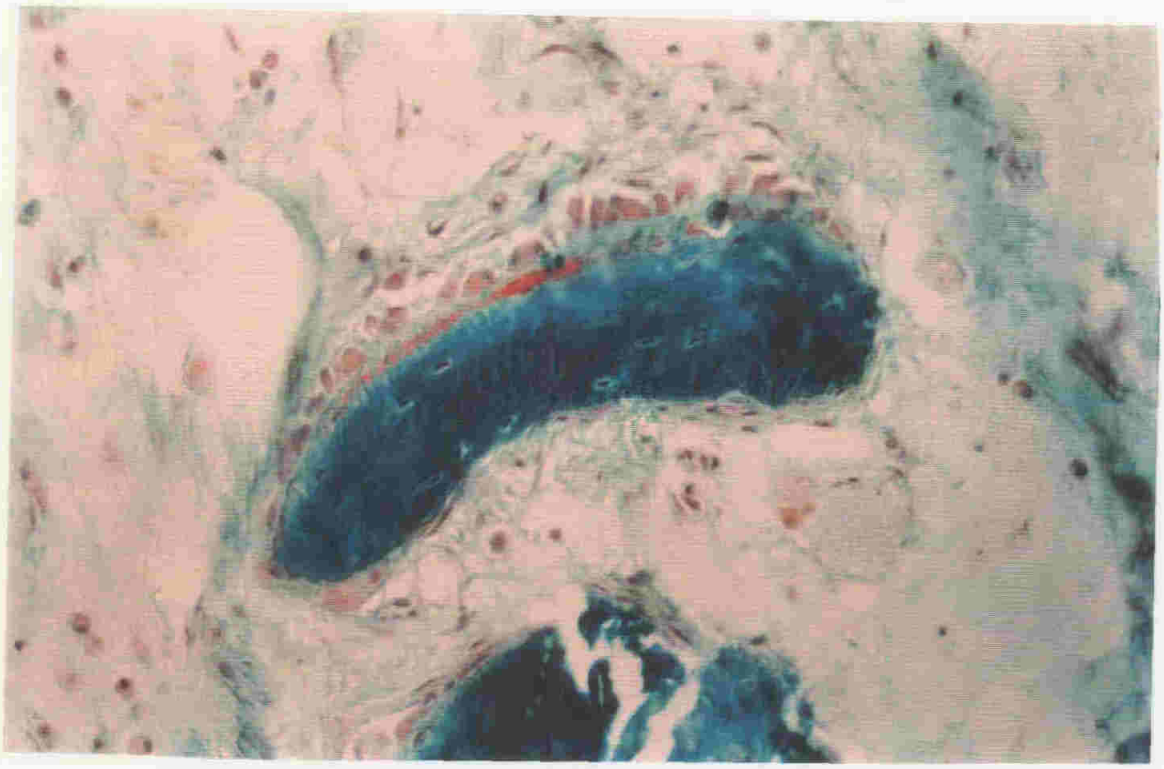


*Figura 22: Imágenes anatomo-patológicas, Grupo Operado sin tratamiento (metilmetacrilato, tricrómico de Goldner, 200×)*

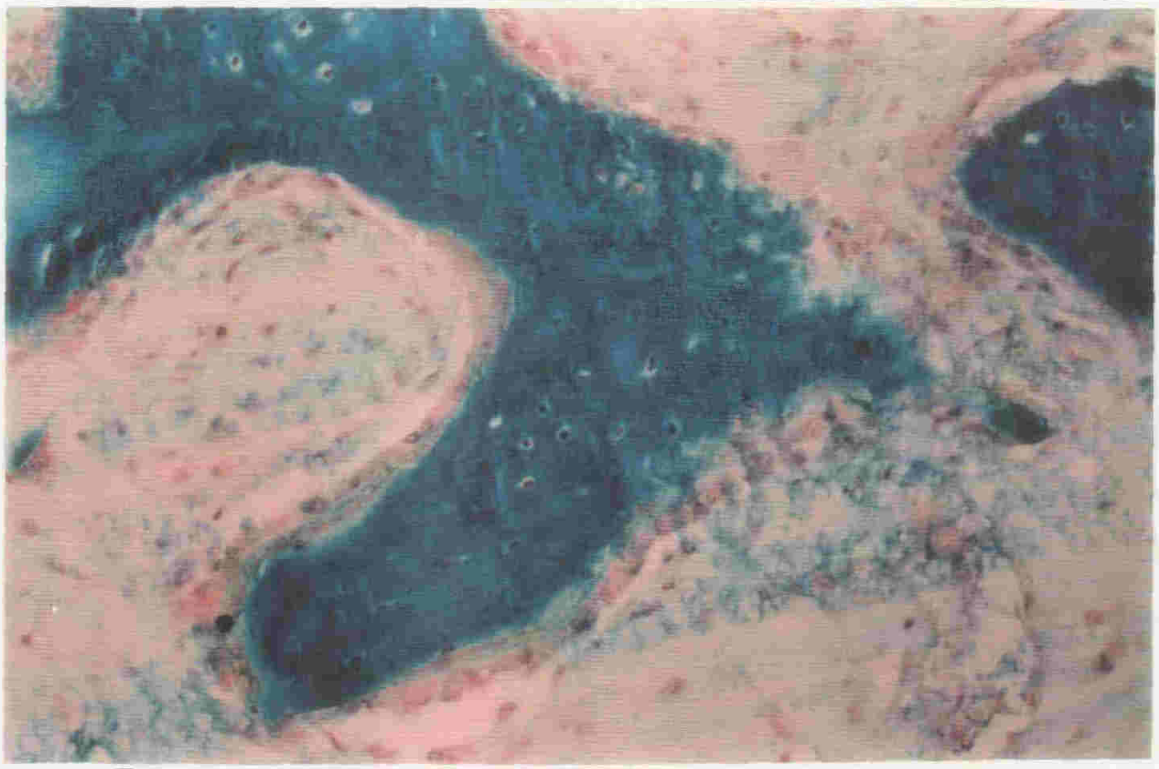


*Figura 23: Imágenes anatomo-patológicas, Grupo Operado y Tratado con Calcitonina (metilmetacrilato, tricrómico de Goldner, 200×)*

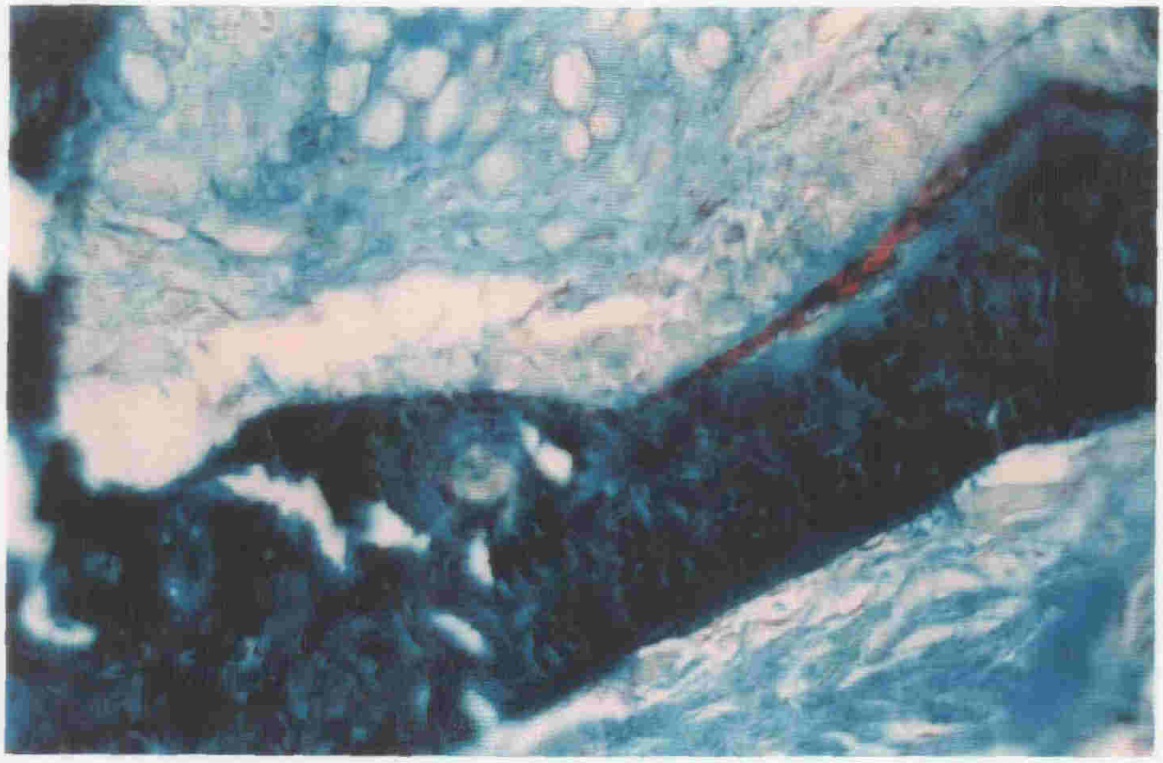


*Figura 24: Imágenes anatomo-patológicas, Grupo Operado y Tratado con CEMP (metilmetacrilato, tricrómico de Goldner, 200×)*

## 2. PARAMETROS HISTOMORFOMETRICOS DINAMICOS

### 2.1 GRUPO 0 (control):

- *Superficie trabecular con bandas: 0%.*
- *Velocidad de aposición: 0 micras/día.*
- *Tasa de formación ósea: 0 micra3/micra2/día.*
- *Tasa de formación ósea (BMU): 0 micra3/micra2/día.*
- *Tiempo de retardo de mineralización: 0 días.*

### 2.2 GRUPO I (sin tratamiento):

- *Superficie trabecular con bandas: 0%.*
- *Velocidad de aposición: 0 micras/día.*
- *Tasa de formación ósea: 0 micra3/micra2/día.*
- *Tasa de formación ósea (BMU): 0 micra3/micra2/día.*
- *Tiempo de retardo de mineralización: 0 días.*

### 2.3 GRUPO II (Calcitonina):

- *Superficie trabecular con bandas: 19,1%.*
- *Velocidad de aposición: 1,95 micras/día.*
- *Tasa de formación ósea: 0,66 micra3/micra2/día.*
- *Tasa de formación ósea (BMU): 2,38 micra3/micra2/día.*
- *Tiempo de retardo de mineralización: 4,72 días.*

### 2.4 GRUPO III (CEMP):

- *Superficie trabecular con bandas: 20,2%.*
- *Velocidad de aposición: 2,07 micras/día.*
- *Tasa de formación ósea: 0,65 micra3/micra2/día.*
- *Tasa de formación ósea (BMU): 2,04 micra3/micra2/día.*
- *Tiempo de retardo de mineralización: 4,12 días.*

*Asi pues, en la determinación de los parámetros histomorfométricos dinámicos, según los grupos, y referidos en valores medios, encontramos (tabla VII):*

***TABLA VII: PARAMETROS HISTOMORFOMETRICOS DINAMICOS***

| | *GRUPO 0 (CONTROL)* | *GRUPO I (SIN TRATAMIENTO)* | *GRUPO II (CALCITONINA)* | *GRUPO III (CEMP)* |
|---|---|---|---|---|
| *SUPERFICIE TRABECULAR CON BANDAS %* | *0* | *0* | *19,1* | *20,2* |
| *VELOCIDAD DE APOSICIÓN (Micra/Día)* | *0* | *0* | *1,95* | *2,07* |
| *TASA FORMACION OSEA ($Micra^3/Micra^2$/Día)* | *0* | *0* | *0,66* | *0,65* |
| *TASA DE FORMACION OSEA BMU ($Micra^3/Micra^2$/Día)* | *0* | *0* | *2,38* | *2,04* |
| *TIEMPO RETARDO MINERALIZACION (Día)* | *0* | *0* | *4,74* | *4,12* |

*Podemos decir, por tanto, en relación a los parámetros dinámicos, que aparece una ausencia de trabajo óseo, tanto en el grupo control, como en el grupo sin tratamiento, reflejado en la ausencia de dichos parámetros, con valores iguales a cero. Mientras que por el contrario en los grupos sometidos a tratamiento, aparece una activación del trabajo óseo, con un aumento de todos los parámetros. La superficie trabecular con bandas (figura 25), velocidad de aposición (figura 26), tasa de formación ósea/nivel de tejido (figura 27), tasa de formación/BMU (figura 28) y el tiempo de retardo de la mineralización (figura 29), presentan pues, en los grupos sometidos a tratamiento, valores similares y equiparables, aunque algo mayores para los tratados con CEMP, donde el aumento de la superficie trabecular con bandas y el menor tiempo de retardo de mineralización, hace suponer una mineralización más rápida, y por tanto una mayor actividad*

***Figura 25 : Superficie Trabecular con bandas***

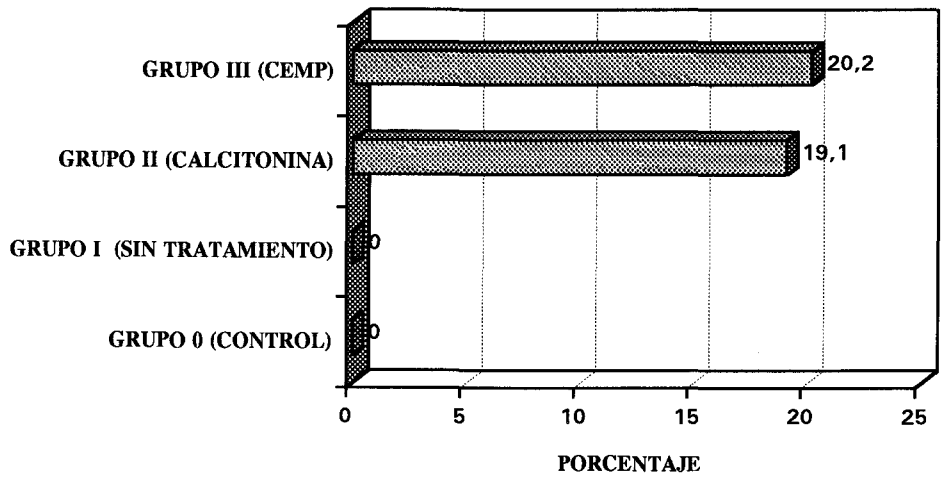



***Figura 26: Velocidad de aposición***

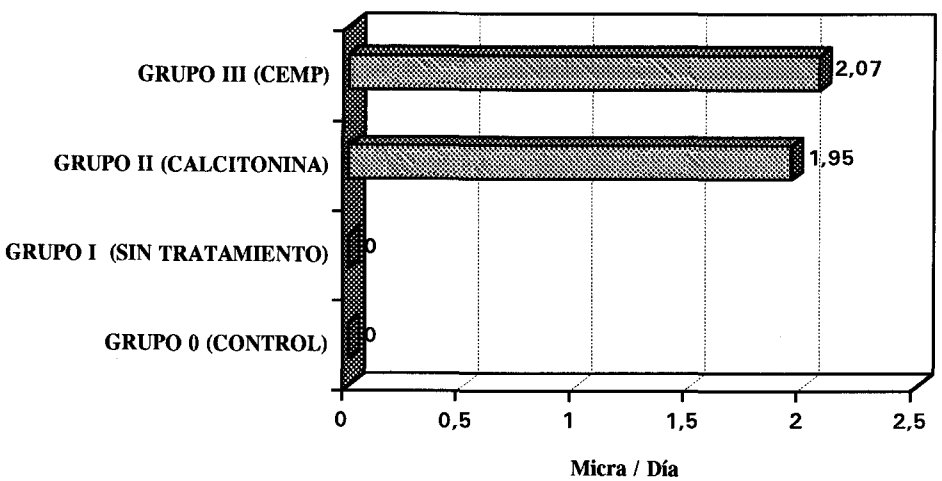


*Figura 27: Tasa de formación ósea*

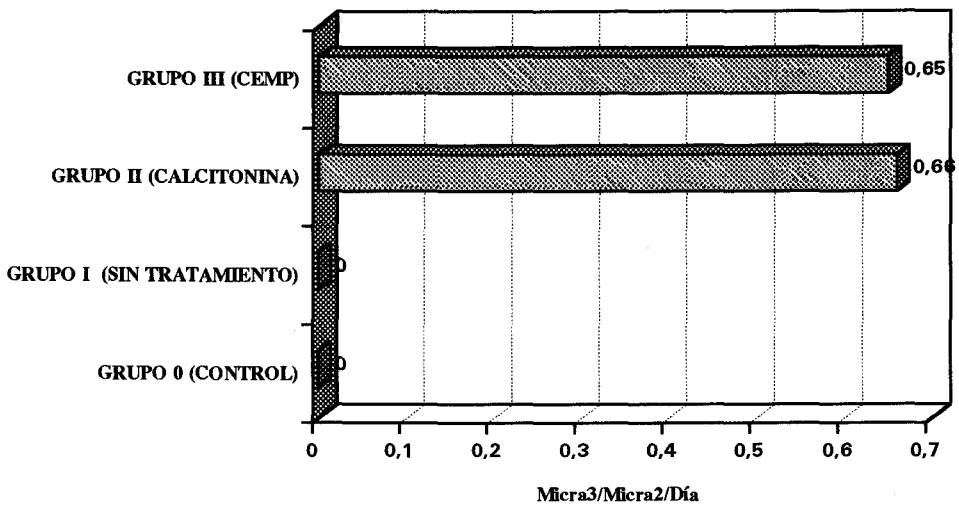



*Figura 28: Tasa de formación ósea BMU*

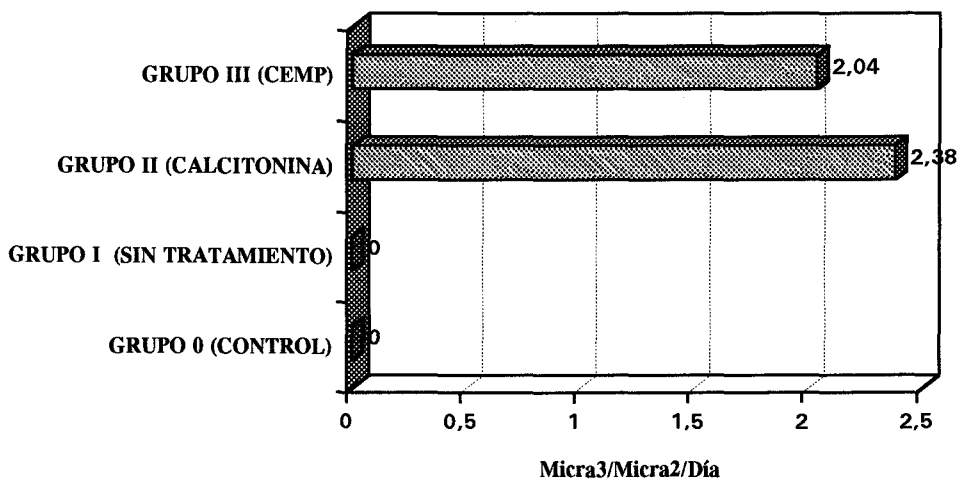
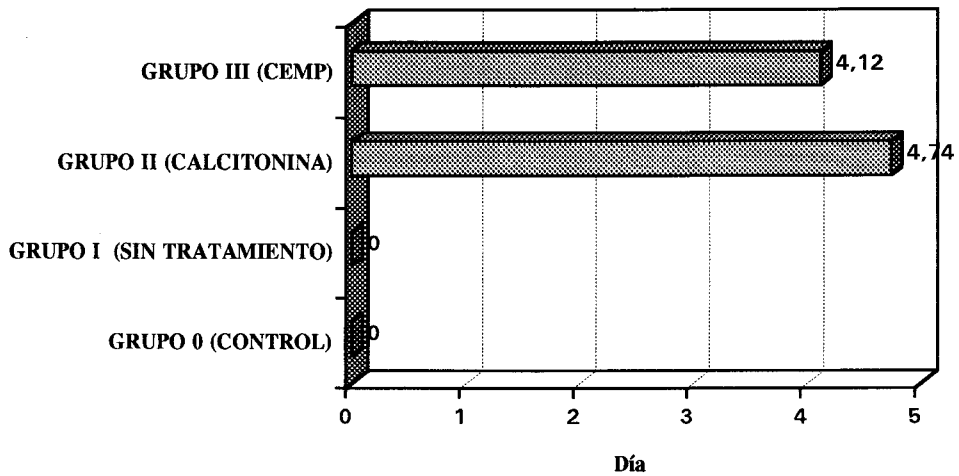


***Figura 29: Tiempo de retardo de mineralización***




*Del mismo modo en las imagenes a traves del microscopio de fluorescencia, se observa en los grupos sometidos a tratamiento con CTs Y CEMP una doble banda de fluorescencia marcada, que no aparece en el resto de los grupos (figuras 30 y 31):*

*Figura 30: Doble banda de Tetraciclina, Microscopio de fluorescencia, Grupo Operado y tratado con Calcitonina (metilmetacrilato, 200×)*

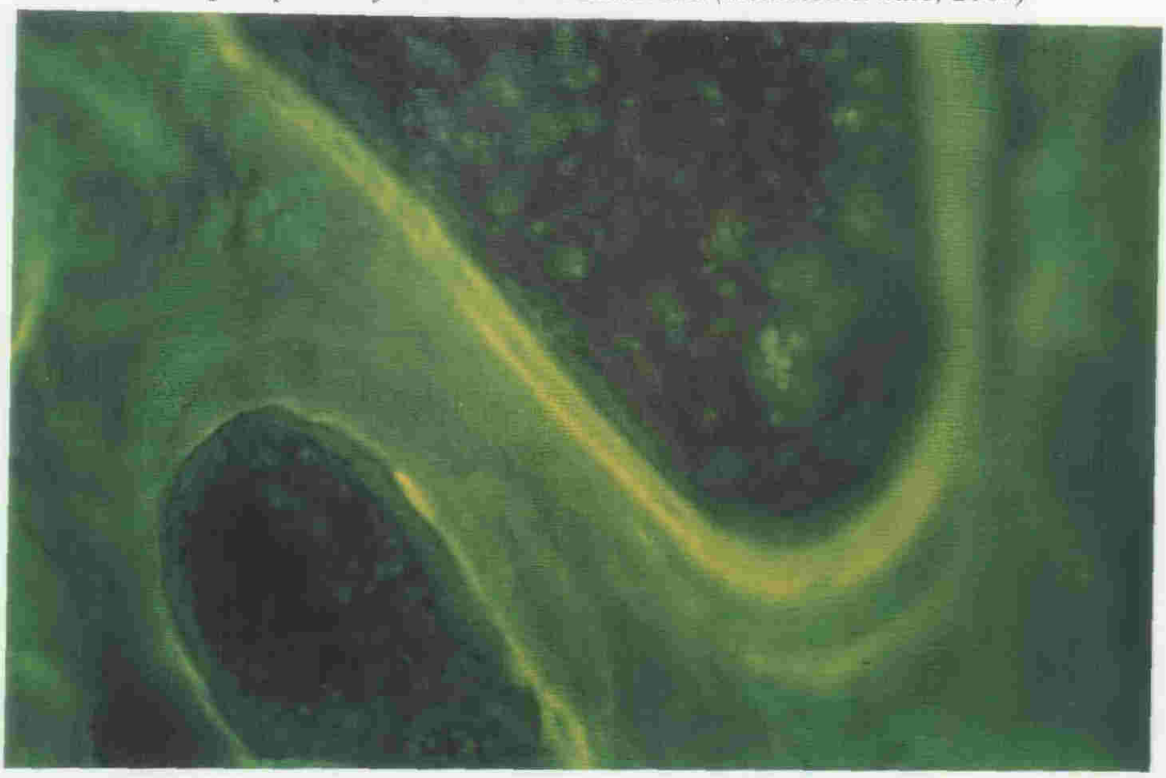


*Figura 31: Doble banda de Tetraciclina, Microscopio de fluorescencia, Grupo Operado y tratado con CEMP (metilmetacrilato, 200×)*

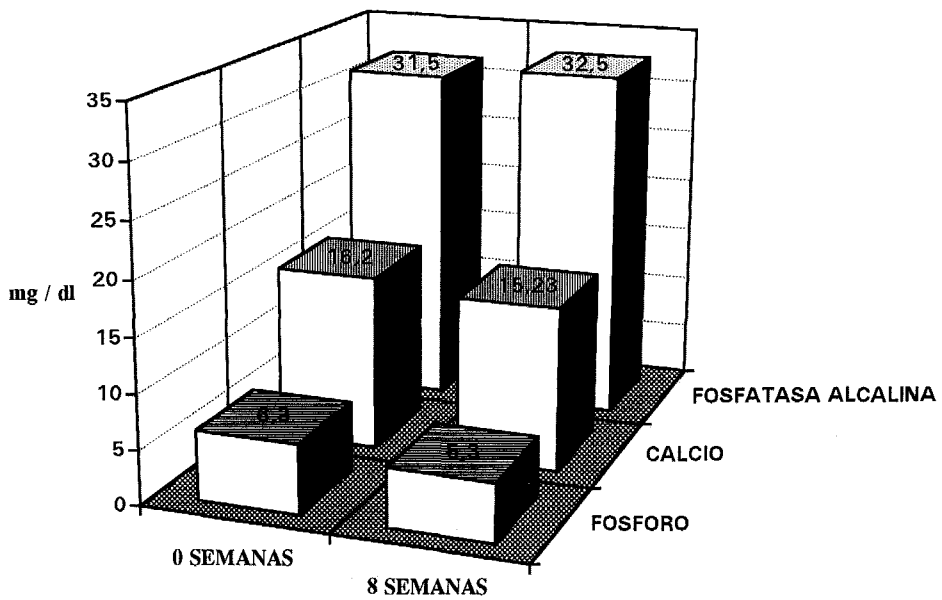
## 3. PARAMETROS BIOQUIMICOS

*Los resultados, en relación al calcio, fósforo y fosfata alcalina, fueron determinados al inicio y final del estudio, según los grupos, observando:*

### 3.1 GRUPO I (sin tratamiento) (figura 32):

- *Calcio: al inicio: 16,2 mg/dl*
  *al final : 15,23 md/dl*
- *fósforo: al inicio: 6,3 mg/dl*
  *al final: 5,3 md/dl*
- *fosfatasa alcalina: al inicio: 31,5 mg/dl*
  *al final: 32,3 mg/ dl*

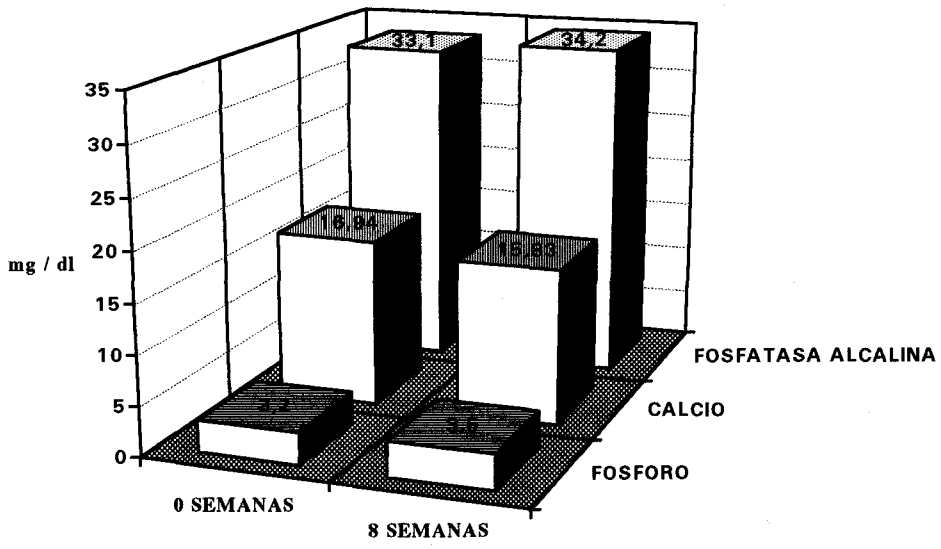
***Figura 32: Parámetros bioquímicos Grupo I (sin tratamiento)***




### 3.2 GRUPO II (calcitonina) (figura 33):

- *Calcio: al inicio: 16,94 mg/dl*
  *al final : 15,83 md/dl*
- *fósforo: al inicio: 3,2 mg/dl*
  *al final: 3,5 md/dl*
- *fosfatasa alcalina: al inicio: 33,1 mg/dl*
  *al final: 34,2 mg/ dl*

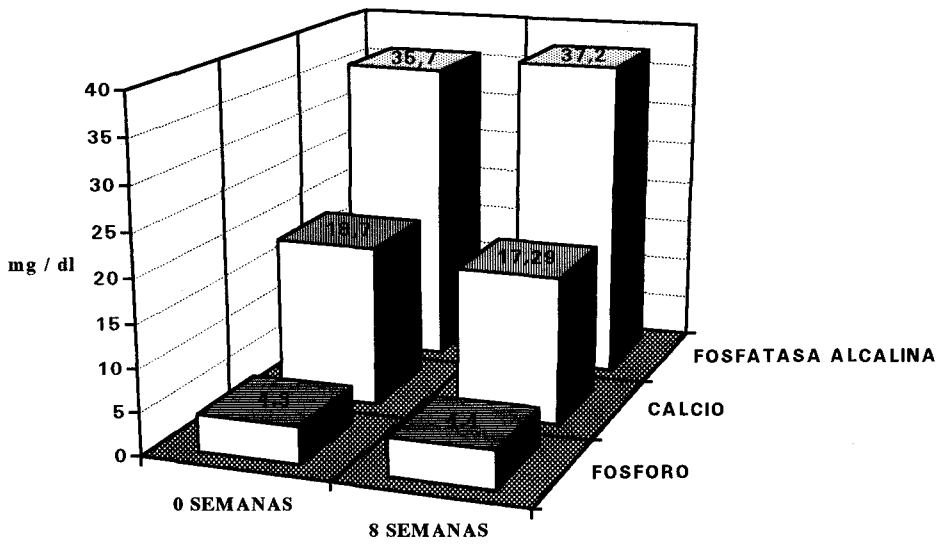
***Figura 33: Parámetros bioquímicos***
***Grupo II (Calcitonina)***




***3.3 GRUPO III (CEMP)***
***(figura 34):***

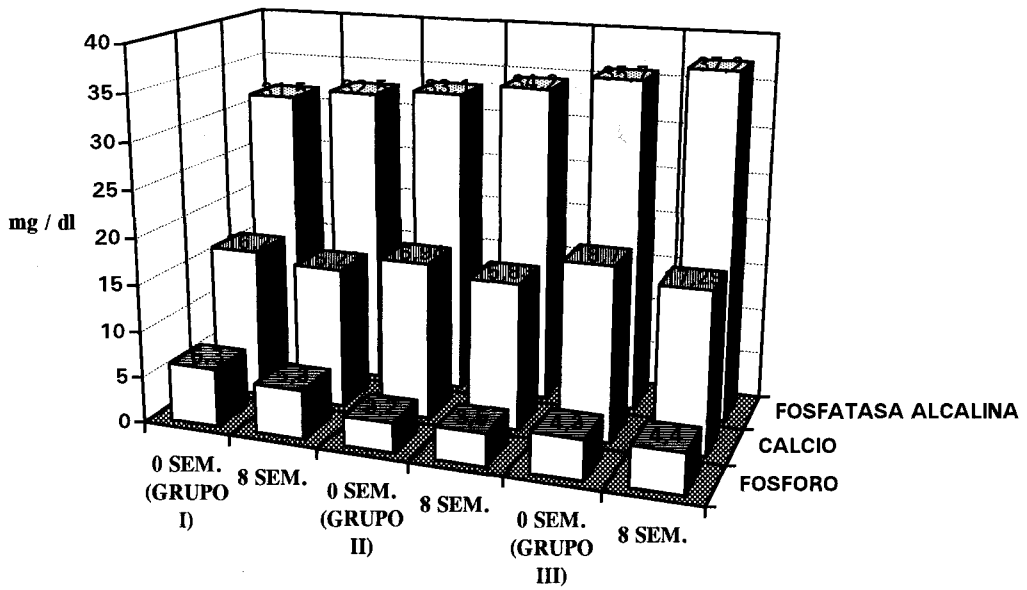
- *Calcio: al inicio: 18,7 mg/dl*
  *al final : 17,29 md/dl*
- *fósforo: al inicio: 4,3 mg/dl*
  *al final: 4,4 md/dl*
- *fosfatasa alcalina: al inicio: 35,7 mg/dl*
  *al final: 37,2 mg/ dl*

***Figura 34: Parámetros bioquímicos***
***Grupo III (CEMP)***



*Comparando los valores entre ellos, se observo, que los* ***parámetros bioquímicos,*** *de calcio, fósforo y fosfatasa alcalina presentan valores similares al inicio y final del estudio en todos los grupos, tanto los sometidos a tratamiento como el no sometido. Se observó un valor medio de calcio al inicio del estudio superior a los valores considerados normales para el ser humano; se pensó pudiera ser el valor fisiológico normal y se comparó con el calcio final por grupos de tratamiento, encontrándose una pequeña disminución en los tres grupos por igual. El fósforo no mostraba variaciones en los valores, al igual que la fosfatasa alcalina (figura 35).*

***Figura 35: Parámetros Bioquímicos***



# ***IV.- DISCUSION***

## *IV.- DISCUSION*

### *1. OSTEOPOROSIS EXPERIMENTAL*

*A la hora de buscar un modelo animal apropiado para el estudio de la osteoporosis la primera duda que puede surgir es la de, si teniendo en cuenta la epidemiología de esta enfermedad, es preciso recurrir a modelos animales para su estudio. A pesar del elevado número de pacientes sobre los que sería suceptible de estudiar esta enfermedad, la experimentación animal ocupa un lugar destacado en la investigación de los mecanismos etiopatogénicos, metodología diagnóstica y en las primeras fases de ensayos terapéuticos con nuevos fármacos (84).*

*Los ensayos con nuevos principios activos, la demostración de su efectividad, dosificación, así como posibles efectos tóxicos deben valorarse sobre modelos animales antes de su ensayo en seres humanos (84).*

*Un modelo animal para el estudio de la osteoporosis sería, basado en la definición de modelos de enfermedad en animales de Wessler, aquel que utilize un animal vivo en el que se puede estudiar una disminución de masa ósea, espontánea o inducida, que incremente el riesgo de fractura y en el cual sus características bioquímicas e histológicas sean similares a las encontradas en el tipo etiopatogénico de osteoporosis que se quiere evaluar. En el caso de los modelos de osteoporosis descritos es excepcional la aparición de fracturas espontáneas, por ello es frecuente referirse a los mismos como modelos de osteopenia o de pérdida de masa ósea (84).*

*La elección del modelo animal viene condicionado por el tipo de estudio a realizar, accesibilidad, posibilidades físicas de manejo y/o mantenimiento e incluso razones económicas. Así se han estudiado modelos en conejos, múridos, perros, cerdos, gatos, pavos, caballos; y se han utilizado modelos etiopatogénicos como osteoporosis (OP) por deprivación de hormonas sexuales (ovariectomía, orquidectomía), OP por restricción dietética del calcio, OP por inmovilización (ausencia de gravedad, denervación, sección tendinosa y fijación mecánica externa), OP por sobrecarga de ácidos (cloruro amonio), OP por administración de sustancias con efecto negativo sobre el metabolismo óseo (corticosteroides, etanol, ácido reti-*

*nóico) y OP vinculada a procesos patológicos (diabetes, inflamación crónica) (84).*

*Destacamos como válido el modelo animal utilizado en este estudio con conejos adultos hembras en fase postmenopáusica e inmovilización con tenotomía de cuádriceps y aquiles, al comprobar la pérdida posterior de masa ósea en relación al grupo control (con un volúmen óseo del 39,8% respecto al control). La ausencia de estímulo mecánico produce la disminución de masa ósea, con un aumento de la resorción ósea y con una disminución de formación por depresión de la actividad osteoblástica (85).*

*Asimismo destacamos la eficacia del tratamiento preventivo tanto con CTs como con CEMP, pues el volumen óseo total, en ambos grupos al final del período de experimentación, era similar al control o no intervenido (88% y 97,5% respectivamente) indicando una escasa pérdida de masa ósea.*

*Llama la atención la intensa actividad ósea que se observa tanto en el grupo tratado con Calcitonina de salmón y calcio y en el grupo con campos electromagnéticos pulsantes de baja frecuencia, comparados con el grupo sin tratamiento y el grupo control. Se observa un aumento en la formación ósea, manifestado con un aumento en la actividad de los osteoblastos ( velocidad de aposición mineral, tasa de formación ósea y espesor medio de osteoide) y con un aumento de la mineralización con dobles bandas de tetraciclina de fluorescencia marcada.*

*El balance óseo negativo producido por la falta de apoyo es observado por Li X.J. mediante estudio densitométrico e histomorfométrico en animales de experimentación. La precoz disminución de masa ósea (2 semanas) se consideró causada por un aumento en la resorción ósea y una disminución en la formación. Se observó una pérdida progresiva hasta las 10 semanas de ausencia de carga con una posterior adaptación a la misma a partir de las 18 semanas (coincidiendo con los postulados de Frost). En primer lugar aparece un aumento del número de osteoclastos (superficie de resorción) y posteriormente una disminución de la actividad osteoblástica (velocidad de aposición y tasa de formación ósea) (86).*

*Lin BY, describe igualmente, la disminución de la masa ósea trabe-*

*cular, del grosor, y del número de trabéculas, en la metáfisis tibial proximal de ratas inmovilizadas durante 60 días; con una disminución del perímetro óseo y de la tasa de formación ósea, que aumentaba si se asociaba a ovariectomía previa, estableciendo como patogenia una disminución de la formación y un aumento de la resorción (87).*

*También Klein, sugiere que la atrofia ósea debida a la inmovilización, en perros tras doce semanas, es consecuencia de un exceso en la resorción ósea (88).*

*Por el contrario Globus R. sugiere que la disminución de masa ósea en animales inmovilizados o en descarga es debida a la disminución en la formación ósea y no a un aumento en la resorción. Encuentra una disminución precoz en 2 semanas, que se estabiliza a pesar de continuar la inactividad o descarga, en la formación de la matriz ósea y en su mineralización mediante el marcaje con tetraciclinas (aposición mineral y tasa de formación ósea) (89).*

*Del mismo modo, en nuestro estudio, en el grupo sin tratamiento, en el cual se provoca la osteopenia, encontramos una disminución de la masa ósea debida a la ausencia de trabajo óseo reflejado en los parámetros dinámicos iguales a cero, con una disminución en la formación y sin encontrar signos de aumento en la resorción (número de osteoclastos y superficie de resorción).*

*Thompson y Rodan, tras 30 horas postenotomía, sí encuentran un aumento en el número de osteoclastos con un aumento de la resorción máxima durante los 3 primeros días de la intervención (86).*

*El efecto contrario a la inmovilización, la sobrecarga, ha sido estudiado sobre el metabolismo óseo por Jee W et al, observando un balance óseo positivo tras 18 y 26 semanas, con un aumento del área trabecular, del nº de trabéculas y una disminución del espacio entre ellas junto al aumento de la aposición mineral y de la tasa de formación ósea (90). Por Lin BY, que encuentra un efecto beneficioso en la prevención de la pérdida de masa ósea en ratas ovarictomizadas, sometidas a ejercicio de carga (87). Y por Chen MM, que refiere un incremento de la superficie perióstica, de la aposición mineral, y de la tasa de formación ósea, debido a un aumento en la formación perióstica y a una disminución en la resorción endóstica (91).*

**TABLA VIII: OP EXPERIMENTAL**

| AUTOR | ANIMAL EXPERIMENTACIÓN | TIEMPO EXPERIMENTACIÓN | METABOLISMO OSEO |
|---|---|---|---|
| Li XJ (86) | Ratas | 18 semanas | ↑Resorción ósea<br>↓Formación ósea |
| Lin BY (87) | Ratas | 8 semanas | ↑Resorción ósea<br>↓Formación ósea |
| Klein (88) | Perros | 12 semanas | ↑Resorción ósea |
| Globus (89) | Ratas | 2 semanas | ↓Formación ósea |
| Trabajo actual | Conejos | 8 semanas | ↓Formación ósea |

*Aunque se ha sugerido, tras un estudio en pavos por Rubin y Lanyon, que el efecto es mayor ante una sobrecarga dinámica que estática; se han encontrado efectos beneficiosos tras la movilizaciones pasivas en conejos inmovilizados tanto sobre masa ósea, masa muscular y rigidez articular (88); y efectos beneficiosos en la perdida de masa ósea en ratas inmovilizadas tras la contracciones musculares secundarias a estimulaciones nerviosas (92).*

## 2. OP EXPERIMENTAL Y TRATAMIENTO CON CALCITONINA

*En relación al tratamiento con Calcitonina encontramos un amplio número de publicaciones en los últimos años, de los cuales solo un escaso número de ellos están realizados sobre un modelo experimental con estudio histológico.*

*Hayashi y colaboradores utilizando como modelo de OP la ovariectomía y la hemicordotomía, como método terapéutico el derivado aminosubérico de la calcitonina de anguila, y realizando un estudio densitométrico, histomorfométrico estático y dinámico y un estudio cinético óseo; encuentran un efecto preventivo de la CT en la pérdida de masa ósea, con un efecto casi dosis dependiente sobre la actividad de los osteoclastos a los cuales inhiben, con posterior normalización de la formación ósea (93).*

*Por nuestra parte, como ya se ha indicado, apreciamos igualmente un efecto preventivo en la perdida de masa ósea tras la utilización de calci-*

*tonina de salmón. Pero, sin embargo y a pesar de lo que se podría esperar (30, 37, 57, 94) el efecto era debido a un aumento en la actividad osteoblástica y no a una disminución o inhibición en la actividad osteoclástica.*

*Por el contrario, Caine, tras administrar CT de salmón en conejos operados por tenotomía de cuádriceps y de aquiles, no encuentra efecto alguno sobre la disminución de la masa ósea en un estudio histológico del hueso (95).*

*E incluso Glafchen, en un estudio experimental con ratas tratadas con altas dosis de Calcitonina de salmón durante períodos prolongados observa una disminución de la masa ósea. Encuentra un aumento en la resorción con una disminución del volumen trabecular y una disminución en la formación con una disminución en el doble marcaje con tetraciclinas. Establece como etiopatogenia al hiperparatiroidismo secundario con aumento del número de osteoclastos que se produce debido a la hipocalcemia producida por la calcitonina (96). En nuestro caso se obvia este fenómeno al aportar un suplemento de calcio junto con la CT.*

*Wallacch, en una magnifica revisión del efecto de la calcitonina sobre la calidad ósea y la función osteoblástica, refiere 16 estudios experimentales, sobre un modelo animal y la utilización de calcitonina, que indican que la calcitonina tiene efectos bioquímicos y estructurales favorables sobre el esqueleto y puede evitar la osteopenia inducida experimentalmente. Estos efectos son debidos especialmente a su acción inhibidora de la resorción sobre el osteoclasto; aunque se establece también su acción sobre el osteoblasto con aumento en la formación ósea. Se basa en estudios in vivo e in vitro realizados durante los pasados 30 años, donde se establece la actividad osteoblástica inducida por la calcitonina de manera dosis dependiente, con un efecto favorable sobre la proliferación celular, con aumento de la matriz ósea (97).*

*De Vernejoul et al, en un trabajo experimental en cerdos, utiliza CT homóloga vía parenteral de forma continua o alterna a una dosis de 4UI/Kg/día/60 días, realizando estudio histomorfométrico estático y dinámico con doble marcaje con tetraciclinas y estudio bioquímico con dosificación de Ca, P, calcidiol, calcitriol y PTH. Refiere en contraposición a lo esperado y coincidiendo con nosotros, que los parámetros de resor-*

*ción no se modificaron de manera significativa y por el contrario las superficies osteoblásticas y la formación ósea aumentaron significativamente. La tasa de formación, BFR., aumentó significativamente especialmente en los grupos donde se observó un aumento del calcitriol, sugiriendo que el efecto beneficioso en la formación ósea podría estar mediado, al menos en parte, por el aumento del mismo. A su vez, la ausencia en la modificación de la resorción es atribuida al efecto corto y transitorio de los osteoclastos (98).*

*Por otro lado, la eficacia de la calcitonina en la prevención de la pérdida de masa ósea tras inmovilización, se ha estudiado también en estudios con pacientes; de este modo, se describe el aumento de los parámetros de resorción ósea, en pacientes encamados tras tratamiento quirúrgico o en parapléjicos, e incluso en astronautas (debido a la ausencia de contracción muscular y el cambio de las fuerzas gravitatorias), que pueden ser evitados con la aplicación de CTs (85).*

***TABLA IX: OP EXPERIMENTAL Y CT***

| *AUTOR* | *ANIMAL EXPERIMENTACIÓN* | *RESULTADOS* |
|---|---|---|
| *Hayashi (93)* | *Ratas* | *Inhibición de resorción ósea* |
| *Caine (95)* | *Conejos* | *No efecto* |
| *Glafchen (96)* | *Ratas* | *↑Resorción ósea*<br>*↓Formación ósea*<br>*Hiperparatiroidismo 2º* |
| *Wallach (97)* | *Revisión* | *Inhibición de resorción ósea*<br>*↑Formación ósea* |
| *De Vernejoul (98)* | *Cerdos* | *↑Formación ósea* |
| *Trabajo actual* | *Conejos* | *↑Formación ósea* |

## *3. OP EXPERIMENTAL Y TRATAMIENTO CON CEMP*

*Los efectos biológicos de la estimulación eléctrica con CEMP de baja frecuencia ha sido documentado en la literatura médica por un amplio número de investigadores. Los estu-*

*dios se iniciaron, basándose en la influencia del campo magnético terrestre sobre la mayoría de las formas de vida (62, 64) y especialmente en su influencia sobre el tejido óseo, donde se establece, estimula la fijación del calcio y evita la aparición de OP, observada tras la ausencia del mismo (63).*

*Entre ellos, fueron Basset y Pawlok, quienes comunicaron en 1964, que la corriente eléctrica sobre hueso vivo produce crecimiento óseo. Tras un estudio histológico y radiográfico en perros sometidos a osteotomía de tibia y tratados con corriente continua a 20mA, el incremento en la osteogénesis, fue observado alrededor del cátodo o electrodo negativo después de 28 días de tratamiento (71).*

*También, Basset, en un estudio experimental, mediante análisis histológico, con ratas inmovilizadas con tenotomía y neurectomía y tratadas a igual pauta, con corriente continua a 20mA, durante 28 días, establece la utilidad de los CEMP en la prevención de la perdida de masa ósea en relación al grupo control (99).*

*Paterson et al, en un estudio con perros a los cuales producía un retardo de consolidación a nivel de la tibia, sugiere, igyalmente, el efecto beneficioso en la osteogénesis a nivel del polo negativo, con un incremento en la masa ósea, encontrando un aumento en la vascularización y en la actividad metabólica (100).*

*Cane et al, en un trabajo con caballos, a los cuales se sometió a CEMP a una dosis de 28 gauss, un tiempo de impulso de 1,3 msegundos y una frecuencia de 75 Hz durante 30 días; y a los que se realizó estudio de la aposición mineral, mediante marcaje con tetraciclinas; observa un efecto positivo con un incremento en la actividad de los osteoblastos (101), al encontrar un aumento en la aposición mineral en el grupo tratado. Resultados similares a los encontrados en nuestro estudio.*

*Así pues , por nuestra parte el efecto beneficioso de los CEMP, sobre la osteogenesis, se objetivó con un aumento en los parámetros de formación ósea. Con un incremento en los parámetros dinámicos, marcaje con tetraciclina y velocidad de aposición; junto con un incremento de los parámetros estáticos, superficie de osteoide y volumen óseo total, con un mantenimiento del mismo del 97,5% en relación al control.*

*Rubin y Mc Leod, utilizando un modelo experimental animal, con pavos inmovilizados por osteotomía, establecieron, del mismo modo, el efecto beneficioso de los CEMP sobre la profilaxis de la OP por desuso. Encuentran una pérdida del 13% de masa ósea en la extremidad inmovilizada comparada con la sometida a tratamiento; con una respuesta dosis - dependiente en el efecto osteogénico, máxima a una dosis de 0,01-0,04 tesla2/segundo y frecuencia de 1,5 Hz, tras 8 semanas de tratamiento, 1 hora al día, 5 días a la semana. Refiere una disminución en el remodelado cortical y en la resorción endostal, junto con un aumento en la formación perióstica y endóstica (102). Es decir, una disminución en la resorción ósea y un aumento en la formación, resultados que concuerdan con los referidos en nuestro estudio y que sugieren su utilidad en la prevención de la pérdida de masa ósea.*

*Posteriormente Mc Leod Y Rubin, realizan un nuevo estudio experimental de similares caracteristicas, donde sugiere la utilidad, no solo, en la prevención de la pérdida de masa ósea, sino también en el aumento de la misma, con aumento en la formación ósea, especialmente tras la aplicación de CEMP de baja frecuencia. Refiere una diferencia significativa, con una pérdida del 13% en los no tratados y una ganancia mayor, dependiente de la menor frecuencia, de hasta un 20% en los tratados con 15 Hz de frecuencia (103).*

*Friedenberg, en un estudio histomorfométrico en conejos, con la aplicación intramedular de un campo magnético de corriente continua, con distintas intensidades (5-100mA), y voltaje (máximo de 7,5 voltios), durante 3 semanas, tres veces a la semana; encuentra una máxima respuesta de formación ósea o efecto osteogénico, a nivel del cátodo o electrodo negativo, con una dosis de 20mA y con fenómenos de necrosis o daño tisular a dosis superiores. Refiere, igual que nosotros, un incremento del hueso trabecular neoformado, con un aumento en el número de osteoblastos y también un incremento de la dilatación vascular (104).*

*Del mismo modo, Petersson, en la electroestimulación de conejos inmovilizados, obtiene en un primer estudio un efecto favorable en la formación ósea, a la misma dosis de 20mA, que aparece tanto en el electrodo negativo como en el positivo; y que se observa mediante estudio del grosor cortical de fémur con radio-*

*grametría (105). Pero, sin embargo en un estudio posterior donde realiza histomorfometría no corrobora dicho aumento de la masa ósea, no encontrando diferencias entre los sometidos a tratamiento con el control (106).*

*En nuestro país, Olcina y Robles, realizan un estudio experimental con conejos, donde comparan el efecto de los CEM a corriente continua o alterna, a distinta intensidad y voltaje y en distinta localización de los electrodos. Tras estudio radiográfico e histológico, concluyen que la corriente continua produce efectos de neoformación ósea evidente a nivel del electrodo negativo o cátodo, y efectos de osteolisis en el electrodo positivo o ánodo; mientras que la corriente alterna produce siempre fenómenos de osteolisis con independencia del electrodo (107).*

*Otros autores que realizan estudios experimentales de la aplicación de los CEMP, con resultados beneficiosos son Ottani et al, que en un estudio con ratas sometidas a osteotomía de tibia, y tratados con CEMP de baja frecuencia, a una intensidad de 70 gauss, frecuencia de 50 Hz y durante 3 horas al día, durante 8 semanas, refiere un aumento en la osificación, con un incremento en la formación ósea (108). Guizzardi et al, que sugiere los mismos resultados, en este caso, tras artrodesis posterior a nivel de columna lumbar, con un incremento en la aceleración del proceso de organización del callo, especialmente si la aplicación es precoz (109). Y Hellewell et al, con un estudio en gallos sometidos a osteotomía, donde se observa el aumento en el contenido mineral óseo, medido por absorciometría, tras la utilización de CEMP de corriente continua (110).*

*Como podemos observar, los modelos experimentales descritos, se basan en la inducción de una osteoporosis por desuso tras inmovilización, similar al realizado en nuestro trabajo, en los cuales se observa el efecto beneficioso de los CEMP en la osteogénesis o formación ósea; y en los cuales se basaran para la posterior utilización de los mismos en ensayos clínicos con humanos en el tratamiento de los retardos de consolidación.*

*Sin embargo, también, se describen modelos experimentales, de OP por déficit estrogénico, en los cuales se basaría su utilización en la OP postmenopáusica e incluso, senil. Entre ellos Brighton, describe un modelo animal de OP vertebral postcastra-*

*ción de ratas que es revertido con la aplicación durante 8 semanas de CEMP y que se manifiesta tras un estudio histológico, con un aumento del área trabecular y un aumento del peso en cenizas de las vertebras lumbares sometidas a tratamiento, en relación con las no tratadas (111).*

***TABLA X: OP EXPERIMENTAL Y CEMP***

| *AUTOR* | *ANIMAL EXPERIMENTACIÓN* | *RESULTADOS* |
|---|---|---|
| *Basset (71)* | *Perros* | *↑Osteogénesis en cátodo* |
| *Basset (99)* | *Ratas* | *Previene pérdida ósea* |
| *Paterson (100)* | *Perros* | *↑Osteogénesis en cátodo* |
| *Cane (101)* | *Caballos* | *↑Actividad osteoblastos* |
| *Rubin-McLeod (102)* | *Pavos* | *Previene pérdida ósea* |
| *McLeod-Rubin (103)* | *Pavos* | *↑Formación ósea* |
| *Friedenberg (104)* | *Conejos* | *↑Osteogénesis en cátodo*<br>*Necrosis a dosis > 20 mA* |
| *Petersson (105)* | *Conejos* | *↑Osteogénesis en cátodo* |
| *Petersson (106)* | *Conejos* | *No efecto* |
| *Olcina-Robles (107)* | *Conejos* | *↑Osteogénesis en cátodo*<br>*Osteolisis en ánodo* |
| *Ottani (108)* | *Ratas* | *↑Formación ósea* |
| *Guizzardi (109)* | *Ratas* | *↑Callo óseo* |
| *Hellewel (110)* | *Gallos* | *↑CMO* |
| *Brighton (111)* | *Ratas* | *↑Masa ósea* |
| *Trabajo Actual* | *Conejos* | *↑Formación ósea* |

## *4. OP Y TRATAMIENTO CON CALCITONINA*

*A pesar de que en la última conferencia consenso sobre OP (112) se ha dejado claro la utilidad de la misma en la prevención de la pérdida de hueso trabecular perimenopáusica, en el tratamiento de la pérdida ósea postmenopáusica y en la relacionada con la edad, e incluso en la reducción de la incidencia de fracturas osteoporóticas, aun quedan algunas cuestiones por resolver:*

***TABLA XI: CUESTIONES SOBRE CALCITONINA***

| |
|---|
| *1. Indicaciones de CT. Grupos de riesgo.* |
| *2. Selección de pacientes.* |
| *3. Dosis óptima.* |
| *4. Vías de administración. Efectos secundarios.* |
| *5. Asociación a otros fármacos.* |

*- Poder determinar con exactitud las indicaciones de la CT, identificar con mayor precisión los grupos de riesgo y valorar adecuadamente la relación coste-beneficio, estableciendo criterios que eviten su utilización en los casos que no esta indicada y que por tanto se valoraran como ineficaces ante respuestas negativas dependientes de una prescripción errónea (113).*

*- Seleccionar a los pacientes (114) estableciendo la edad de comienzo, bien precozmente en la menopausia, para evitar mayores pérdidas de masa ósea; o bien en edades avanzadas, donde también parece ser efectiva (113).*

*- La selección de la dosis óptima a emplear, determinando la pauta más efectiva, el momento de administración más adecuado (115) y la duración del tratamiento más correcto, así como establecer cuanto tiempo dura el beneficio y ver si es inevitable la reversión de masa ósea que, según algunos autores, ocurre a los 10-12 meses a pesar de continuar el tratamiento (114, 116).*

*- Determinar la vía de administración más útil y con menos efectos secundarios para conseguir un mejor efecto clínico (113, 114).*

*- Y por último, establecer la eficacia de la asociación con otros fármacos para conseguir un mayor resultado en el tratamiento de la pérdida de masa ósea; o bien la utilización aislada con efecto analgésico o bien su utilidad en otras patologías (114).*

*Numerosos estudios sobre la utilización de la CT responden a estas cuestiones, y su aplicación viene respaldada por un gran número de experiencias clínicas.*

### *4.1 Indicación de la CT, grupos de riesgo*

*La CT, aprobada por la FDA*

*como droga para el tratamiento de la OP establecida (117), se considera como fármaco de 2ª elección, para la prevención y el tratamiento de la OP postmenopáusica, utilizándose en aquellas pacientes que presenten contraindicación a la THS (Terapia Hormonal Sustitutiva), o no respondan a la misma (118, 119, 120) y especialmente en la OP con un elevado recambio óseo ( 119, 121, 122, 123), en la OP masculina y en la OP secundaria (113, 124).*

*En el caso de la OP-PM, la indicación esta basada en la prevención de la pérdida acelerada de masa ósea, no siendo necesario el aumento de la misma al no encontrarse aún disminuida (125) y utilizándose de forma aislada (116) o bien asociada a otros fármacos (125).*

*En el caso de la OP senil es aplicada formando parte de una terapia cíclica, pues la CT no tiene mucho valor como tratamiento único, ya que su acción primordial es la inhibición osteoclástica, hecho que no suele producirse en la OP senil, a no ser en la fase de renovación rápida, infrecuente pero posible en este tipo de OP (126). Por este motivo la CT se debe utilizar en la OP-PM de pacientes ancianos sí existen fracturas vertebrales, especialmente si presentan dolor (127), sí existe una disminución de la DMO medida por densitometría ósea, sí aparecen factores de riesgo, como inmovilización o terapias asociadas como corticosteroides, y sí existe un hiperparatiroidismo primario que no puede ser intervenido (128). En estos casos la CT se asocia a vit D y Ca (126, 128).*

*La utilización en la OP con un elevado recambio óseo, es un hecho aceptado por la mayoría de los autores (119, 121, 122). Se sugiere que existen dos patrones de respuesta: una rápida en pacientes con remodelación alta, debida, principalmente, a la actividad directa de la CT como supresora de la resorción, y una respuesta lenta en pacientes con remodelación baja, debida a un hiperparatiroidismo secundario, aumento de la síntesis de calcitriol o 1-25 OH D3 y consiguientemente incremento de la absorción de Ca (129).*

### *4.2 Selección de los pacientes*

*La selección de los pacientes a tratar se realiza, al no estar al alcance la medición de masa ósea en todos los centros, mediante el análisis de los factores de riesgo, la presencia de fracturas, la utilización del índice me-*

*tacarpiano (130) y los parámetros bioquímicos indicativos de resorción ósea acelerada (113). Así los parámetros de resorción, según Rico Lenza, útiles en base a establecer un diagnóstico sugerente de OP son los índices en orina tras 12 horas de ayuno de calcio/creatinina superior a 0.25 mg/mg, e hidroxiprolina/creatina superior a 0,027 mg/mg, y los niveles de la fosfatasa ácida tartrato resistente (FATR) sanguínea en los límites altos de la normalidad, además de los niveles de calcio en orina de 24 horas por encima de 250 mg en la mujer y 300 mg en el varón (130), y del aumento de los derivados de la hidroxilisina, la piridolina y la deoxipiridolina (24).*

***TABLA XII: PARAMETROS DE RESORCION***

| |
|---|
| 1. *Indice calcio / creatinina: > 0,25 mg/mg.* |
| 2. *Indice hidroxiprolina / creatinina: > 0,027 mg/mg.* |
| 3. *Fosfatasa ácida tartrato resistente: > a límites normales.* |
| 4. *Calcio en orina de 24 horas: > 250 mg (mujer); > 300 mg (varón)* |

*Ref. 130*

*Según otros autores la determinación de la fosfatasa alcalina y la osteocalcina en suero; y el calcio, la hidroxiprolina y la deoxipiridinolina en orina nos permiten distinguir entre perdedoras de hueso rápidas y lentas (131). Permitiendo determinar el porcentaje de pérdida ósea, durante un período de al menos 10 años (21). Mientras que otros autores sugieren que la medida del área cortical ósea a nivel del II a IV metacarpiano en la 4ª-5ª década de la vida es altamente predictiva de la pérdida y del área cortical dos décadas más tarde (132). Estableciéndose una correlación entre dicha medida y la actividad de la fosfata ácida tartrato resistente, parámetro de resorción (133).*

### *4.3 Pauta, dosis y duración del tratamiento*

*Distintas experiencias clínicas en la utilización de la CT, determinan diferentes pautas de administración, a distintas dosis y durante distintos períodos de tiempo en relación al aumento de la masa ósea y la aparición de fracturas vertebrales y periféricas.*

#### ** CT y densidad mineral ósea*

*El efecto beneficioso y dosis dependiente de la administración de CT sobre la pérdida ósea vertebral y*

*femoral ha sido descrita por la mayoría de los autores (116, 134, 135, 136, 137, 138, 139, 140, 141), aunque el efecto sobre la pérdida, se cree más eficaz a nivel de columna que a nivel periférico (127, 142, 143, 144); estableciendo como causa su mayor contenido en hueso trabecular (127, 143) y haciendo surgir la pregunta de si el efecto de la CT se limita a hueso trabecular con recambio óseo alto, o si una dosis, de alguna manera más alta, afectaría a zonas del esqueleto con un contenido relativamente más alto de hueso cortical (129).*

*De este modo, en un estudio reciente, en cultivos celulares en ratas, sobre el RNAm a nivel de osteoblastos y osteoclastos, se describe la heterogeneidad de respuesta del esqueleto, tras la aplicación de CT, con un incremento del colágeno tipo I y una disminución de la FATR a nivel de columna, que no se observa a nivel de fémur, sugiriendo su mayor actividad a nivel espinal (145).*

*Revisamos distintos trabajos en relación a la aplicación de CT y el aumento de masa ósea, donde la medición se expresa en g, g/cm, g/cm2, y g/cm3, encontrando que en algunos se correlaciona mejor el CMO que la DMO, en la predicción de la fuerza ósea. Y en todos ellos la CT, dió lugar a un aumento de la misma.(146).*

*Mazzuoli et al, realizan el primer estudio a doble ciego, que demuestra que la inyección de 100 UI de CT al día a días alternos durante un año produce un aumento del 13% del mineral óseo del antebrazo (147).*

*Y Christiansen et al, demuestran, a su vez, por primera vez, que la administración vía nasal de CT de salmón también es efectiva sobre la pérdida de masa ósea, en este caso con la administración de 200 UI al día. En un estudio doble ciego durante un año, refieren un aumento de la masa ósea, medida mediante ADF y ASF, de aproximadamente un 1%, en comparación con la disminución del 2% en el grupo control (116, 134).*

*Overgaard et al, (144) en un estudio similar, durante dos años de duración con distintas dosis de CTs encuentra un efecto beneficioso sobre la masa ósea que pareció más pronunciado en la columna vertebral, con un significativo aumento relacionado con la dosis, del 1% por cada 100 UI de CTs. Valor que refiere algo menor al encontrado por Watts en un estudio con difosfonatos como tratamiento de la OP (25).*

*De nuevo Overgaard et al, (142) en un estudio posterior, de dos años de duración en mujeres con postmenopausia reciente tratadas con 100 UI vía nasal refiere un efecto beneficioso de CTs sobre la prevención en la pérdida de masa ósea con un efecto en columna vertebral que no aparece a nivel periférico. Refiere un aumento en el CMO a nivel columna vertebral de 3,8% en el primer año y de 8,2% en el segundo, que no se observa a nivel de antebrazo.*

*Gennari, (135) encuentra sin embargo un efecto de la CTs dosis dependiente sobre el contenido mineral óseo no solo de columna lumbar, sino también de diáfisis femoral, en este caso vía parenteral, durante 1 año de terapia y utilizando dos pautas de CTs, intermitente (a días alternos) o continua encontrando un aumento del 4% y del 8,5% respectivamente.*

*También Jacchia refiere un aumento de la masa ósea del 3,10% tras el tratamiento con CT de Salmón vía nasal a una dosis de 100 UI/día durante tres meses con tres meses de descanso y durante un año (136). Y Ozoran et al, con una dosis de 100 UI/día/10días, seguidos de 100 UI cada dos días, vía parenteral, durante 3 meses, obtiene resultados beneficiosos con un aumento del CMO del 4% (141).*

*Además, de la dosis administrada, observamos que, en los resultados de las distintas pautas de administración influyen también, otros parámetros, como el momento de su uso. Así la aplicación de CT en el tratamiento de la OP-PM, basada en la elevada tasa de resorción ósea consecuencia de la hipersensibilidad a la hormona paratiroidea derivada del déficit del estrógenos (140), se ha sugerido debe ser precoz en la menopausia (142, 148), siendo útil en la menopausia prematura (137) y en la menopausia postquirúrgica (149).*

*Ribot et al (137), sugieren que para prevenir eficazmente la pérdida, es necesaria la aplicación, tan pronto como sea posible, tras la menopausia de una dosis de al menos 100 UI de CTs administrada intranasal; dosis que podría ser insuficiente en pacientes con menopausia normal o con una tasa baja del metabolismo óseo.*

*Del mismo modo, Mazzuoli et al (150), sugieren el efecto beneficioso de la administración inmediata de la CTs, a una dosis de 100 UI vía parenteral, en la prevención de la*

*pérdida de masa ósea después de una deficiencia aguda de estrógenos en mujeres ovariectomizadas. Realiza tratamiento inmediato y durante 12 meses de duración, en comparación con el tratamiento tardío, tras 6 meses y durante solo 6 meses, encontrando una disminución de la DMO en la administración tardía (149). Mazzuoli, en un nuevo estudio similar, en este caso con 200UI de CTs por vía nasal, obtiene los mismos resultados, con un mantenimiento del contenido mineral óseo, tras 12 meses de terapia (148).*

*Se observa que la mayoría de estas pautas utilizan una dosis de al menos 100 UI administrados, bien vía parenteral o bien vía nasal, con un esquema terapéutico que implica la administración de manera intermitente de la misma, posiblemente para evitar la aparición de resistencias (143, 151); de esta forma la respuesta en los parámetros densitométricos que se observa a los 6 meses de tratamiento (135, 143, 147), debe ser mayor a los 12 meses de terapia (143, 152). Este retraso en el aumento de la masa ósea, hasta los 6 meses, se cree derivado de una asincronía transitoria entre la inhibición de la resorción por la calcitonina y un nivel inalterado de formación ósea, con un ajuste del equilibrio del turnover óseo (151).*

*Sin embargo, Reginster et al, han demostrado que una dosis de solo 50 UI de CTs nasal durante 5 días a la semana, 6 meses, podría ser suficiente para prevenir la pérdida ósea vertebral en las primeras fases de la menopáusia (138). Refiere que tras 12 meses de terapia la DMO,en el grupo tratado, aumentó un 1,38 %, mientras que disminuyó un 3,16 % en el control (139). Posteriormente, en un estudio similar de tres años de duración, indica que la CT permanece activa durante todo este período de tiempo, de manera que la densidad ósea permaneció estable con un aumento significativo a los 6 meses de 1,4% y a los 36 meses de 1,8% (151).*

*Más tarde, Reginster, en un estudio prospectivo de 2 años de evolución, establece de nuevo el efecto beneficioso dosis dependiente de la CTs en la OP-PM; sugiriendo que 50 UI son suficientes para prevenir la perdida de hueso trabecular, mientras que 200 UI son capaces de aumentar significativamente el CMO de hueso trabecular (153).*

***TABLA XIII: OP, CT Y MASA OSEA***

| *AUTOR* | *PAUTA* | *RESULTADOS* |
|---|---|---|
| *Mazzuoli (147)* | *100 UI /Día/2 Días/ 1 año / Parenteral* | *↑ 13% CMO del antebrazo* |
| *Christiansen (134)* | *200 UI/Día/1 año/Nasal* | *↑ 1% por ASF y ADF* |
| *Overgaard (144)* | *200 UI/Día/2 años/Nasal* | *↑ 1% de DMO por 100 UI CTs* |
| *Overgaard (142)* | *100 UI/Día/1 año/Nasal*<br>*100 UI/Día/2 años/Nasal* | *↑ 3,8% CMO en C.Vertebral*<br>*↑ 8,2% CMO en C.Vertebral* |
| *Gennari (135)* | *100 UI/Día/Año/Parenteral*<br>*100 UI/2 Días/Año/Parenteral* | *↑ 8,5% CMO en C.Lumbar y diáfisis femoral*<br>*↑ 4% CMO en C.Lumbar y diáfisis femoral* |
| *Jacchia (136)* | *100 UI/Día/3 meses/1 año/Nasal* | *↑ 3-10% Masa ósea* |
| *Ozoran (141)* | *100 UI/Día/10 Días/mes 1 año/Parenteral* | *↑ 4% CMO* |
| *Renginster (139)* | *50 UI/Día/5 Días/ Semana/1 año* | *↑ 1,38% DMO en C.Vertebral* |
| *Renginster (151)* | *50 UI/5 Días/Semana/3 años* | *↑ 1,8% DMO* |

**** CT y fracturas vertebrales y periféricas***

*El efecto beneficioso de la CT sobre la tasa de fracturas vertebrales ha sido descrito en varios trabajos. Overgaard (144) y Christiansen (154) en un estudio prospectivo de dos años de duración encuentran en el grupo tratado con CTs una reducción de 2/3 en la tasa de fracturas en comparación con el grupo tratado con Ca.*

*Rico et al (155) encuentran una disminución del 60% en el número de fracturas vertebrales después de dos años de tratamiento con 100 UI de CTs al día durante 10 días al mes, vía parenteral, asociado a un suplemento de Ca, en comparación con el aumento del 35% observado en los pacientes tratados solo con Ca. Basa-*

*do en el índice de deformidad vertebral y en los cambios de los parámetros bioquímicos establece la utilidad de la terapia cíclica con un efecto beneficioso mayor al obtenido por Watts (25) y Storn (27) con etidronato, donde solo se inhibe la resorción, mientras que con la CT se aumenta la formación.*

*Gennari (135), Jacchia (136), Ozoran (141), Agrawal, Ringe (97) y Chenut (156) encuentran también efectos beneficiosos sobre la incidencia de fracturas vertebrales a distintas pautas de tratamiento. Se propone que dicho efecto podría estar mediado por su acción sobre el dolor (156) que aumentaría la movilidad y con ello la masa ósea (85).*

*La influencia de la CT en las fracturas de cadera ha sido valorado por Kanis et al (157), en un estudio retrospectivo realizado en 14 centros de seis países del sur de Europa, y que valora los efectos del uso previo de la utilización de fármacos sobre el metabolismo óseo. El riesgo relativo de padecer fracturas de cadera fue de 0,55 para mujeres que tomaban estrógenos, 0,75 para las que tomaban Ca y 0,69 para aquellas que tomaban CT; las drogas fueron igualmente efectivas en jóvenes y ancianas, con excepción de los estrógenos, y los efectos fueron mayores cuanto más larga fue la duración de la terapia. Concluye que las mujeres que estaban tomando o habían tomado tratamiento, entre ellos la CT, tenían un riesgo de padecer fracturas de cadera significativamente menor que las que no lo tomaban (158).*

***TABLA XIV: OP, CT Y FRACTURA OSEA***

| *AUTOR* | *PAUTA* | *RESULTADOS* |
|---|---|---|
| *Christiansen (154)* | *2 años* | *↓ 2/3 Tasa de fractura vertebral* |
| *Overgaard (144)* | *2 años* | *↓ 2/3 Tasa de fractura vertebral* |
| *Rico (155)* | *2 años* | *↓ 60% Número de fracturas vertebrales* |
| *Kanis (157)* | *Estudio MEDOS* | *Riesgo relativo de fractura 0,69* |

*La utilización de una pauta cíclica, hoy día generalizada (160), en la administración de CT, esta basada en el aumento de masa ósea que se observa, más pronunciada en el primer año de terapia, con un descenso*

*posterior del turn over, hasta su normalización (144), con incluso una falta de respuesta trascurrido este tiempo (135,159). Así, a pesar de que los estudios más largos realizados sobre CT, han sido de tres años (151, 156), parece que podría esperarse un efecto continuado más alla de este tiempo.*

*Se cree que la administración cíclica evitaria la falta de respuesta que se produce por el acoplamiento de resorción y formación (161), el agotamiento de la receptibilidad de los receptores (160); y la aparición de Ac, que ocurre en un 30-60%, a los 6-12 meses del tratamiento (159). La aplicacion, se hará, dando un período de descanso mayor que de tratamiento, para permitir la eliminación de los Ac. y la adaptación de los receptores. Se sugiere que el óptimo índice de uso es de 1 de tratamiento a 2 de descanso (143, 160).*

*Pero, a pesar de todo, no está determinado el tiempo que debe administrarse la hormona, pues es obvio, que depende, en gran medida, de la patología en que se vaya a usar. En la OP, bajo un punto de vista profiláctico, la hormona presenta actividad después de tres años de tratamiento observándose un aumento de la masa ósea (151, 160). Y bajo un punto de vista curativo, el efecto se mantenía a lo largo de dos (160) o tres años (162, 163), con una disminución en la tasa de nuevas fracturas osteoporóticas (160). Como pauta recomendable, ya que no existe una establecida, parece indicada la administración de la hormona un mínimo de seis meses, seguida por ciclos cada 3 ó 4 meses (160).*

*Además, el tiempo de administración dependerá también del tipo de OP; así, la respuesta a la terapia, máxima en la OP de alto remodelamiento, aparece en los primeros 12 meses en la OP tipo I u OP-PM y en los primeros 18-24 meses en la OP tipo II u OP senil La administración, pues, se debe realizar durante el período de máxima respuesta, es decir los primeros 12-18 meses; posteriormente, y tras la supresión del mismo se valorará la aparición de factores de riesgo y la aparición de pérdida de masa ósea, de manera que si se produce una disminución de 3-4%, se iniciará otro ciclo de terapia (162). En este sentido se ha realizado un estudio, con un año de terapia seguido de otro de descanso y de nuevo otro de tratamiento , encontrando valores similares de pérdida de masa ósea (CMO), durante el período de descanso, en el grupo tratado y en el grupo*

*que no había sido tratado (163). Se cree, que la disminución rápida de la masa ósea descrita, por algunos (147), tras la interrupción del tratamiento con CT, y que no aparece en este estudio, se normalizará al reanudar el tratamiento, con una respuesta aditiva al principio (144).*

*En relación a la dosis, se ha observado un efecto dosis dependiente (135, 137, 144, 153, 160), que se ha comprobado tanto en estudios in vivo e in vitro (160). En la OP establecida la dosis mínima recomendada es la de 100 UI de CTs, dosis con la que se ha demostrado un efecto significativo sobre la masa ósea (116, 134, 135, 136, 137, 144) y una significativa disminución de la tasa de nuevas fracturas osteoporóticas (135, 136, 141, 144, 155, 157). Desde el punto de vista profiláctico dosis menores, incluso de 50 UI a la semana han demostrado su utilidad en la pérdida de masa ósea (138, 153, 164, 165, 166).*

### *4.4 CT, vías de administración y efectos secundarios*

*Las limitaciones de la CT derivadas de su administración parenteral y de los efectos secundarios (148), han obligado a la investigación de nuevos preparados con nuevas vías de administración que obvien dichos problemas; tales preparados deben ser efectivos y bien tolerados tanto localmente como sistemicamente (167). Entre las distintas opciones (1, 113, 167) disponibles (intranasal, intrarectal, oral, tópica por iontoforesis, bucal e intrapulmonar) se seleccionaron dos formas el supositorio y el aerosol nasal, dándose mayor prioridad a este último; pues la mucosa nasal presenta una absorción más rápida debida al grosor de su epitelio (30-70 micras) y a su mayor vascularización (168). En 1987 se introdujo por primera vez en la terapéutica el uso de la formulación en aerosol nasal de la CT de salmón y actualmente esta aprobada para su comercialización en más de 30 países (167).*

*La tolerancia local del aerosol ha demostrado ser excelente, pues la solución no utiliza ningún propelente o potenciador de la absorción que podría provocar deterioro de la función ciliar, congestión e irritación nasal, lacrimación e incluso hiperplasia de la mucosa, poliposis y fibrosis (167, 168) y la irritación nasal, que aparece excepcionalmente, suele ser transitoria (170).*

*En lo que concierne a la tole-*

*rancia sistémica, la forma nasal de CTs es notablemente superior a la forma inyectable (116, 136, 139, 171, 172), especialmente en efectos como las naúseas y los sofocos (167). Aunque sin embargo, la aparición en menor intensidad de dichos efectos secundarios ha sido atribuido a su menor absorción y por tanto a su menor concentración plasmática (170) y esto podría sugerir una menor efectividad de la misma lo que obligaría a su utilización en los casos de bajo recambio óseo (173).*

*Por este motivo, se realizan estudios para establecer la biodisponibilidad de la misma en relación a su vía de administración. Se establece una biodisponibilidad de la vía nasal del 30% (116, 134); y se establecen equivalencias de 200 UI de CTS nasal con 80 UI parenteral (139, 172), 100 UI nasal con 50 UI intramuscular (149), 200 UI nasal con 100 UI parenteral (172).*

*Para comprobar esta equivalencia, O'Doherte, estudia la hipocalcemia inducida tras la administración de 400 UI de CTS nasal comparada con 1, 10 y 100 UI de CT subcutanea, encontrando una disminución plasmática dosis dependiente, con una equivalencia de 400 UI en spray nasal con 30 UI subcutánea (173). Y González et al, refieren el efecto significativamente mayor en el descenso de la hidroxiprolina urinaria, tras la administración de 100 UI de CTs intramuscular en relación con 200 UI nasal (171).*

*Se ha observado, en relación a su aplicación nasal que la concentración plasmática aumentó en función del horario de administración, siendo máxima si la inhalación se realiza a la 00.00 am (115).*

*En relación a la resistencia a la CT según su vía de admistración, también se establece una menor aparición de Ac con la administración nasal (167), que podría estar relacionada con su menor absorción.*

### *4.5 CT y asociación con otros fármacos*

*La administración junto a calcio oral, entre 0,5 y 2 gr, especialmente tras 4 horas de su administración, es recomendada (116, 134, 144) basándose en el efecto hipocalcemiante de la CT. Se ha observado una disminución significativa, dosis dependiente, del calcio plasmático (173, 175), máxima a las 4-6 horas de la administración de la CT (174), que*

*puede aparecer incluso tras la aplicación por iontoforesis de la misma (176) y que se cree debida a la inhibición de la resorción ósea acompañada de un incremento de la PTH, y a un cambio de los iones de calcio plasmático al interior de las células (174).*

*La asociación de la CT a otros fármacos, formando parte de una terapia cíclica o coherente en el tratamiento de la OP esta basada en su acción inhibidora de la resorción ósea.*

*La terapia cíclica o coherente, ADFR (Activación, Depresión, Free, Repetición), basada en la fisiopatología del hueso y en la actividad de las unidades de remodelamiento, se basa en la teoría de Frost y establece que todas las unidades de reestructuración de los huesos en el organismo convergen en un ritmo de trabajo, de manera que determinados fármacos estimuladores de resorción (fósforo, PTH, hormona tiroidea, 1-25 (OH)D3, o hormona del crecimiento) e inhibidores de la misma (CT, bifosfonatos o incluso estrógenos y anabolizantes esteroideos) administrados con cierta secuencia especial y repetidos pueden conseguir un balance óseo positivo (126, 177, 178). Debido a que el ciclo ADFR de Frost se completa en unos tres meses, se considera justificado el respetar dicho intervalo de tiempo entre un ciclo y el sucesivo (179), utilizándose, en algunas ocasiones, durante este tiempo libre, fármacos como el Ca y la vit D, para conseguir un depósito de hueso normal (126).*

*Así, la utilización, en la OP-PM, de la CTs en terapia cíclica o coherente asociada a fósforo (P) (1,5gr/día/3días de P, seguido de 100UI/día/10días de CTs y 1gr/día de Ca, con un período de descanso de 77 días) ha demostrado una disminución significativa en la pérdida de masa ósea después de 18 meses de terapia (180).*

*Marie PJ y Caulin F (181) realizan un estudio histomorfométrico estático y dinámico tras doble marcaje con tetraciclina, en pacientes con OP-PM tratadas mediante terapia coherente con fosfato y CTs o bien con CTs aislada encontrando mejores resultados en el primer caso. En relación a los parámetros estáticos no aparecía ningún cambio significativo en las tratadas con CTs aislada, incluso en la superficie de osteoclastos y en el número de osteoclastos; mientras que si refieren un aumento en la*

*superficie de osteoide y en el volumen de osteoide en las tratadas con CTs y P. Sin embargo en relación a los parámetros dinámicos, si refiere un aumento en la velocidad de aposición de ambos grupos de tratamiento. Marie PJ y Caulin T, en un nuevo estudio (182), en pacientes con terapia coherente, donde valora la DMO, médida por ASF, refiere que el hueso cortical de radio, permaneció constante en el grupo tratado con terapia coherente mientras que disminuyó significativamente en los otros grupos, incluso en los tratados con CT. Encuentra, por tanto mejores resultados con la terapia coherente o asociación de fármacos.*

### *4.6 CT y otras patologías*

*Sin embargo, las indicaciones de la CT no se limitan a la OP, refiriendo su utilización en otros procesos distintos a la misma :*

*En el tratamiento de la Distrofia Simpático Refleja (183, 184), se ha utilizado basándose en su efecto analgésico, al actuar sobre estructuras encefálicas y sobre la secreción de prostaglandinas (183), y en su efecto inhibidor de la resorción ósea. Se propone una pauta similar al tratamiento de la OP de 100 UI/día/10 días al mes seguida de un suplemento de 500 mg de Ca a las 4 horas de la administración.*

*La utilización como analgésico (30, 59, 60, 61), aun a pesar de no estar aprobado por la FDA (117), se ha sugerido en numerosas experiencias clínicas y experimentales (185, 186). La eficacia ha sido atribuida, como ya se ha indicado, a la inhibición de la secreción de PG (61, 185), a su efecto central sobre receptores opiaceos (30, 60, 186) y sobre la liberación de beta-endorfinas (59). Pacientes con tumor primario de mama, próstata, pulmón o cervix, son sometidos a distintas pautas en administración intramuscular (185) e intratecal (186) con resultados beneficiosos.*

*En la enfermedad de Paget se considera, fármaco de elección (174), asociada en algunas ocasiones a difosfonatos, al producir estos últimos un mayor período de remisión (170). Produce una disminución de la fosfatasa alcalina en sangre e hidroxiprolina en orina, disminuye del turnover óseo, detiene la tendencia a fracturas, tiene propiedades antiarrítmicas y bradicárdicas, e incluso frena la pérdida progresiva de la audición y las lesiones compresivas neurológicas. La dosis depende de la extensión y gra-*

*vedad de la enfermedad (174).*

*Utilizada en otros procesos como Artritis Reumatoide, Mieloma, Hipercalcemias malignas, Osteogénesis Imperfecta, Pancreatitis, Síndrome de Zollinger Ellison, y Episodios Psicóticos (113), se describen resultados satisfactorios.*

*Se refiere ademas, su acción como hipouricemiante eficaz y su uso en el tratamiento del episodio agudo de gota basado en su acción analgésica y antiinflamatoria al inhibir a los macrófagos responsables del proceso (160).*

*E incluso se describe también su acción beneficiosa en el tratamiento de la disminución de masa ósea vertebral, que podría aparecer en las atletas de competición secundaria a la amenorrea que suelen presentar las mismas debido al exceso de ejercicio (162).*

### *4.7 OP y elcatonina*

*El empleo terapéutico de la elcatonina (ECT) o derivado aminosubérico de la calcitonina de anguila, ha sido sugerido por algunos investigadores, como más apropiado que la CT de Salmón en el tratamiento de la OP, dadas algunas de sus ventajas (187).*

*Sintetizado en 1976 por Morikoma, mediante la sustitución de las cisteinas de la posición 1-7 por ácidos 1-alfa aminosubéricos, y del enlace disulfuro por un enlace etileno estable, ha sido utilizada con efectos favorables en la Enfermedad de Paget, el Síndrome de Sudeck, la OP-PM (188) y la OP senil (179).*

*Se describe una excelente absorción, con una biodisponibilidad del 80-90% para su aplicación vía parenteral y del 50% por vía intranasal (187). Una menor incidencia de efectos secundarios propios de la CT, rubor, naúseas, vómitos o diarrea al no estimular la secreción del VIP, responsable de los mismos (189). Una gran actividad analgésica (190), con un aumento de las concentraciones de betaendorfinas, que se mantiene tras 4 horas de la administración. Y una mayor resistencia a variaciones de temperatura y PH, siendo estable a temperatura ambiente durante 27 meses (187).*

*La dosis a emplear, se establece en base a un estudio experimental, donde tras la administración de 40 UI de elcatonina vía nasal se en-*

*cuentran mejores resultados que con 100 UI de CTS, en relación a la disminución del calcio sérico y al aumento del AMPc (187).*

*Fatti y Chirardini, refieren un aumento de masa ósea tras un estudio doble ciego durante 6 meses en OP-PM con ECT vía nasal con un aumento de la masa ósea del antebrazo distal del 4,19% del CMO, con una disminución del dolor y ausencia de efectos secundarios (189).*

*Goisis et al, en un estudio similar, encuentra un efecto analgésico evidente a la segunda semana de terapia, con ausencia de efectos secundarios y una disminución en la resorción ósea, valorado mediante estudio bioquímico (190).*

*Del mismo modo, Palumbo, describe el efecto beneficioso de la terapia, en mujeres con menopausea precoz (menor a 5 meses) con un efecto preventivo sobre la pérdida de masa ósea valorada por ASF (191). Y Zichella (192), refiere un aumento de la misma del 1,4% con una normalización de los parámentros bioquímicos.*

*Caniggia, refiere un incremento de la DMO, en OP-PM, de todo el esqueleto (1,23%), pero especialmente de columna vertebral (2,11%), tras tratamiento con 40UI de ECT (188).*

*Y Pietrogrande, refiere su utilización en OP, especialmente OP senil, con una terapia cíclica (40UI/ día/ 1 mes / 2 meses de descanso). Realiza un estudio de más de 3000 casos, siguiendo criterios clínicos, de laboratorio, radiográficos y densitométricos, encontrando un aumento progresivo de masa ósea confirmada por DSF, a nivel de columna lumbar, y especialmente en personas de edad (179).*

*Se realiza un estudio postcomercialización de elcatonina sobre 3112 pacientes donde se observa el efecto de la misma en pacientes con OP de diferentes etiologías, indicando que mejoraba el dolor y la movilidad, y que se aumentaba el CMO, medido por ASF en un 13,5% (193).*

**TABLA XV: OP Y ELCATONINA**

| AUTOR | PAUTA | RESULTADOS |
|---|---|---|
| Fatti (189) | 40 UI/Día/Año/Nasal | ↑4,19% CMO Antebrazo |
| Goisis (190) | 40 UI/Día/4 meses/Nasal | Inhibe remodelado óseo |
| Palumbo (191) | 40 UI/Día/Año/Nasal | ↑1% CMO por ASF |
| Zichella (192) | 40 UI/Día/6 meses/Nasal | ↑1,4% CMO por ASF |
| Caniggia (188) | 40 UI/Día/2 Días/Año/Nasal | ↑2,11% DMO por ADF |
| Pietrogrande (179) | 40 UI/Día/1 mes/2 meses descanso /Año | ↑DMO C. Vertebral |
| Curr Ter Res (193) | 40 UI/Día/2Días/Año | ↑13,5% CMO por ASF |

## 5. OP Y TRATAMIENTO CON CEMP

*El fenómeno de la inducción de la formación del hueso aplicando corrientes continuas bajas a los tejidos, se ha reconocido repetidas veces de forma regular durante los últimos 160 años, aunque solo en fechas recientes se ha investigado los factores que hay detrás del mismo (194).*

*Es a partir de 1957, con el descubrimiento de los potenciales piezoeléctricos, por Yasuda y Fukada, cuando se estimulan las investigaciones; y es a partir de 1964, por Basset, cuando se inicia su utilización en terapéutica (64). Posteriormente se inicia una amplia serie de investigaciones, algunas de las cuales ya hemos referido, en animales de experimentación y en humanos, hasta ser aprobado por la FDA en 1979, como tratamiento de las desuniones óseas (70).*

*La aplicación en otros campos referidos a patología ósea deberían ser investigados y de hecho se esta realizando en la actualidad.*

### 5.1 Indicaciones de los CEMP

*Son indicaciones contrastadas de los CEMP las Pseudoartrosis congénitas, las Pseudoartrosis adquiridas, los retardos de consolidación, las fracturas recientes complicadas, y la necrosis avascular de cabeza femoral.*

*Son indicaciones no contrastadas, pero en estudio, la osteoporosis, postmenopáusica y senil.*

*Y son indicaciones en estudio, el crecimiento óseo en endoprótesis, la cicatrización de lesiones cutáneas, la regeneración nerviosa, y los procesos inflamatorios.*

### *5.2 Inducción de la osteogénesis por CEMP*

*Se cree que los CEMP provocan en los tejidos, débiles corrientes variantes en el tiempo, parecidas a las corrientes producidas en los huesos ante las deformaciones mecánicas; y que estas corrientes desencadenan la calcificación de los tejidos y aceleran la consolidación ósea (195).*

*Así, se cree que un fragmento óseo, sometido a deformación mecánica, da origen a un potencial eléctrico, o fenómeno de piezoelectricidad, con una migración o desplazamiento de las cargas positivas hacia la superficie convexa y de las cargas negativas a la superficie cóncava; con actividad osteoclástica sobre la superficie positiva y actividad osteoblástica sobre la negativa (71).*

*Por este motivo, cuando un animal esta andando, se aplican y se interrumpen las presiones de carga al hueso con rapidez, de modo que el hueso vibra a una frecuencia aproximada de 15 Hz creando un potencial eléctrico bajo; se establece, que dicho potencial eléctrico podría aportar la clave en la remodelación del mismo (194).*

*Sin embargo, actualmente, el efecto sobre la osteogénesis de la electroestimulación, se sugiere no solo debido al efecto piezoeléctrico de las fibras de colágeno, sino también a los cambios iónicos producidos en la fase mineral de la matriz (103, 196, 197), con cambios en el fluido intersticial (198).*

*Así, se han establecido numerosas teorías sobre los mecanismos por los cuales la estimulación eléctrica inicia la osteogénesis, tales como el aumento de flujo intracelular de calcio (60, 67, 108); la disminución de la tensión de oxígeno (104, 108), el incremento de los hidrogeniones, y los cambios del Ph (108), con una actividad de los osteoblastos en condiciones alcalinas y los osteoclastos en ácidas (194); la estimulación en las líneas celulares que intervienen en los estadios precoces de formación ósea (109, 198), y la moderación en la actividad de los osteoclastos (63, 199).*

### *5.3 Estudios clínicos sobre CEMP*

*En la actualidad, se han efectuado ensayos clínicos para evaluar la eficacia del tratamiento eléctrico, para conseguir la osificación de los tejidos; de manera, que se ha establecido el éxito de los CEMP en el tratamiento de las desuniones y retardos de la consolidación (194).*

*La primera aplicación documentada de los CEMP, en el esqueleto humano, se refiere a pseudoartrosis congénitas y adquiridas y es referida por Basset et al (64). Basset, utiliza, pulsaciones rectangulares asimétricas, con una frecuencia de 75 Hz, una amplitud de impulso de 1-2 mv/cm, y un ancho de pulsación de 300 microsegundos, durante 12-16 horas al día, 3-6 meses. Obteniendo resultados beneficiosos valorado mediante estudio radiográfico, con un aumento en la formación de callo de fractura. En este mismo estudio, se refiere también, resultados favorables sobre la aplicación de CEMP en osteoporosis secundarias a hemocromatosis, resistente a su vez a tratamiento con vit D, Ca y fluoruro de sodio y en la OP por desuso (64).*

*Haimovici (74), en un magnífico trabajo, realiza un estudio comparativo clínico, radiológico, tomográfico, escintigráfico, y anatomopatológico, en pacientes sometidos a osteotomía bilateral seguida de osteosíntesis por metatarso varo, donde utiliza CEMP unilaterales durante 16 semanas a una pauta de 50 gauss, y 10 Hz, durante 30 minutos, dos veces al día. Refiere resultados beneficiosos de los mismos, con una formación del callo óseo más precoz, por una aceleración en la formación del hueso, y con una formación de osteoide, orientación del colágeno, y estructuración del callo más adecuada en el lado tratado.*

*Posteriormente Haimovici, basado en estos resultados, utiliza los CEMP en el tratamiento de la osteotomía con osteosíntesis, la Pseudoartrosis, los retardos de la consolidación, la enfermedad de Sudeck, la OP-PM y senil, la OP por desuso, y la descementación de prótesis, en todos ellos con resultados evidentes y favorables sobre la formación ósea. En el caso de la OP refiere una estabilización de la enfermedad del 74% mediante estudio clínico y radiográfico, estableciendo que la asociación de los mismos en el tratamiento junto con calcitonina, aumentaría los resultados en un 25-35% (74).*

*Por nuestra parte, con el fin de evaluar la efectividad de los CEMP, en la remineralización ósea, se ha realizado un estudio prospectivo de 3 años de duración en pacientes afectos de Síndrome de Sudeck postraumático. La osteoporosis localizada por desuso u OP de alto remodelamiento, que se observa tras la resolución de los síntomas clínicos, es tratada con CEMP a una frecuencia de 50 Hz, y una intensidad de 80 gauss, durante 25 minutos y durante 50 sesiones. Se realiza estudio de la densidad mineral ósea mediante DEXA, al inicio del estudio, a los 6 meses y a los 12 meses. Se observa, una ganancia de la DMO del 23%, con diferencias significativas en relación al inicio.*

*Simultáneamente, y con el fin de comparar dicha efectividad con otros tratamientos, sometimos a otro grupo de pacientes de iguales caracteristicas a Calcitonina de Salmón (100 UI/día/15 días/2meses,vía parenteral y 100 UI/día/15 días/6meses,vía nasal) y 500 mg de calcio oral; encontramos igualmente una ganancia de DMO, pero en este caso de solo 6,7%. Se demostró por tanto, de forma cuantificada la utilidad de los CEMP, sugiriéndolos como alternativa al tratamiento con calcitoninas, incluso con mejores resultados (200).*

*En relación a la aplicación de los CEMP en otras patologías, Borsalino, muestra resultados beneficiosos y significativos en pacientes tratados con osteotomía femoral, por patología osteoarticular degenerativa de cadera y sometidos a CEMP. Utilizando una pauta de 75 Hz de frecuencia, un tiempo de impulso de 1,3 msegundos, un voltaje de 2,5 voltios y una intensidad de 18 gauss, durante 8 horas al día, 60 días, realiza estudio radiografico y de densidad ósea, encontrando un aumento en la formación de callo óseo perióstico, y un aumento de hueso trabecular (201).*

*Y Mammi et al, estudia igualmente, el efecto de los CEMP sobre pacientes con osteotomía valgizante de tibia por degeneración articular de rodilla, a una pauta similar, con efectos positivos de los mismos sobre la unión ósea (202).*

*Del mismo modo, Basset (195), Becker (203), Pérez caballer (198), Gupta (204), Rinaldi (205), Fontanesi (206), establecen su utilidad en el tratamiento de las pseudoartrosis adquiridas o retardos de la consolidación, con pautas similares, tras favorecer la osteogenesis.*

*La utilización de los CEMP en la necrosis avascular, es referida por Bagnacani et al, que describen el efecto beneficioso de los CEMP, en pacientes con necrosis avascular de cabeza femoral, tras valorar la respuesta, mediante estudio radiográfico y por tomografía axial computarizada, estableciendo su aplicación en estadios iniciales y durante 6 meses (207).*

*Y por Aaron et al, que tras 12 meses de terapia, en pacientes con osteonecrosis de cabeza femoral, refiere igualmente, resultados satisfactorios en relación a los cambios radiográficos y clínicos (208).*

*Además, también, se ha estudiado, la utilidad de los CEMP de baja frecuencia en pacientes sometidos a tratamiento quirúrgico con prótesis de cadera, por patología degenerativa. Así, Rispoli et al; refieren un incremento en la formación de hueso trabecular y cortical, mediante estudio radiografico (209). Y Kennedy et al, encuentra una disminución en la descementación protésica utilizando CEMP a una frecuencia de 15 Hz y durante 6 meses (210).*

*El uso de los CEMP se establece en otras patologías con distintos resultados, así, en la periartritis escápulo humeral, no parece tener resultados evidentes (211); mientras que en patología dolorosa de aparato locomotor, especialmente en algias vertebrales, si se sugiere su utilidad (212).*

*La utilidad en la osteoporosis postmenopáusica y senil, ha sido indicada por Basset (99), basándose en sus estudios experimentales (71). Y por Brighton (111), tras los resultados obtenidos en sus investigaciones, especialmente en la OP-PM.*

*Tabrah, realiza un estudio en mujeres propensas a OP, diagnosticadas mediante densitometría ósea, donde refiere el efecto beneficioso de los CEMP, en el incremento de la densidad mineral ósea, a nivel de antebrazo, tras la aplicación de 72 Hz de frecuencia, durante 10 horas al día, 12 semanas; con lo que sugiere la utilidad da los mismos en la profilaxis de la pérdida de masa ósea (213).*

**TABLA XVI: OP Y CMP**

| AUTOR | APLICACION | RESULTADOS |
|---|---|---|
| Basset (71) | Pseudoartrosis congénita y adquirida<br>OP secundaria-OP por desuso | Callo de fractura |
| Haimovici (74) | Osteotomía-Osteosíntesis-Prótesis<br>OP senil-OP PM-OP Sudeck | Callo de fractura<br>Estabilización de enfermedad |
| Alvarez (200) | OP Sudeck | ↑23% DMO por DEXA |
| Borsalino (201) | Osteotomía | Callo de fractura |
| Tabrah (213) | OP PM | ↑DMO Antebrazo |

### 5.4 Parámetros utilizados

Después de llegar a la conclusión, que la acción del campo magnético, depende de los parámetros utilizados, frecuencia, amplitud, intensidad, así como a la posición y orientación del campo (213); las investigaciones actuales, según algunos investigadores, siguen fundamentalmente en dirección de averiguar la intensidad y frecuencia más apropiada para su mayor acción (197). Así, las frecuencias bajas actúan sobre los iones, con efecto analgésico y antiinflamatorio, y las altas frecuencias, por el contrario, actúan sobre el citoplasma y su efecto es sobre la organización de membrana y el metabolismo celular (197). Estableciendo que la estimulación de la osteogénesis es mayor a dosis bajas, sobre todo 15 Hz, con una mayor calcificación (195), e incluso a 0-7 Hz (204).

Según algunas casas comerciales, la pauta debe ser, en el caso de las fracturas de una intensidad de 99 gauss, un tiempo de 30 minutos y una frecuencia creciente de 16, 25 y 50 Hz. En el caso de las OP senil, 80 gauss, 16 Hz; 99 gauss, 25 Hz; y 99 gauss 50 Hz, durante 30 minutos, cada pauta. Y en la OP-PM 80 gauss, con frecuencia creciente de 16, 25, 50 Hz, durante 20 minutos.

## 6. OP Y TERAPIA HORMONAL SUSTITUTIVA (THS)

La terapia hormonal sustitutiva (THS), con estrógenos, instaurada precozmente en la menopausia, se

*considera el medio más eficaz en la prevención de pérdida ósea (112, 114, 119, 121, 214, 215, 216). Los efectos de los estrógenos en el hueso tienen un especial interés en relación con la pérdida ósea que se produce después de la menopausia y en el empleo terapéutico de los mismos para prevenirla (214).*

*Las primeras afirmaciones para explicar el efecto de preservación ósea se refieren a la producción de CT y la consiguiente reducción en la resorción ósea (214). Se ha descubierto que las mujeres, después de la menopausia, tras la disminución brusca de estrógenos, pierden la capacidad de segregar CT a estímulos adecuados recuperando dicha capacidad tras la administración de los mismos (217) o bien algunos años después de la misma, consecuencia del aumento en las concentraciones de PTH relacionadas con la edad (125).*

*Se cree, que los estrógenos actúan sobre la secreción de CT en la glándula tiroides (140) y su efecto es modulado por ella (141, 217, 218), al encontrar niveles plasmáticos de CT elevados tras la administración de los mismos (142).*

*Se ha establecido también, un efecto directo de los estrógenos sobre las células óseas. A pesar de los primeros estudios negativos sobre la existencia de receptores óseos (140, 141, 214, 218, 220) en la actualidad se han encontrado receptores estrogénicos en los osteoblastos (114, 131, 140, 180, 219), aunque a concentraciones pequeñas (214).*

*Se sugiere, los estrógenos actuarían disminuyendo el turnover óseo al disminuir la sensibilidad de los osteoclastos a la PTH, aumentada en la mujer postmenopáusica (114, 140); aumentando la proliferación de células de tipo osteoblásticas (114, 214) a través de cambios en la producción de factores de crecimiento (214, 219); aumentando la biodisponibilidad de la 1-25(OH)2 D3 con una mayor absorción intestinal de Ca (212); e inhibiendo en el sistema inmunitario la liberación de promotores de resorción ósea, tales como la IL-6 (219) o la PG E2 (214).*

*A pesar de que el uso de hormonas estrogénicas combinado con progestágenos, en el tratamiento de la OP-PM en mujeres con útero in situ, esta ampliamente respaldado y aprobado por la FDA (117), como fármaco de primera elección (112, 215), solamente el 10-15% de las mujeres*

*que se beneficiarían con la terapia, reciben este tratamiento (117, 119). El miedo a los efectos secundarios, aumento de peso, naúseas, cefaleas, sangrado vaginal y tensión mamaria (117, 214), hace que solo un tercio de las mujeres acepte la terapia (112).*

*Por otro lado, otros efectos secundarios como el carcinoma de endometrio y el de mama, que también, hacen disminuir la utilización de los mismos, podrían ser evitados o disminuidos. De este modo, el incremento en el riesgo de hiperplasia endometrial, referido en 4-8 veces más (114), se reduce con la utilización cíclica de progestágenos asociado a los estrógenos (114, 119, 121, 216). Y el ligero aumento del cáncer de mama, hasta de un 30% (131), se ha observado, se asocia solo a la utilización prolongada de la terapia (más de 15 años) (121) y a la historia familiar del mismo (112, 119, 121, 216) y además, en el caso de aparecer, no da lugar a un aumento en la mortalidad (112, 121, 121, 216). Se recomienda exploraciones anuales que incluyan exámenes ginecológicos con citologías exfoliativas cervico-vaginales e incluso biopsias de endometrio (112), y exploraciones mamarias con manografías periódicas (114, 119).*

*Otros efectos secundarios asociados a la utilización de la terapia hormonal, como los fenómenos tromboembólicos y el incremento en la tensión arterial, no suelen aparecer en la mujer PM, aunque aparezcan niveles elevados de renina-angiotensina-aldosterona (114).*

*De todas formas, son contraindicaciones y no se recomienda su uso en pacientes con antecedentes de carcinoma de mama o de endometrio, la hipertensión grave, la enfermedad tromboembólica reciente o recidivante, la insuficiencia renal (119), el infarto agudo de miocardio, la enfermedad hepática severa, la enfermedad cerebro-vascular, la migraña y el tabaco (114).*

*Para poder establecer los riesgos/beneficios de la THS en la actualidad se realiza un estudio de 140.000 mujeres PM para valorar la incidencia de infarto agudo de miocardio, neoplasia de mama, fracturas y mortalidad (119, 121).*

*Dentro de las ventajas ó beneficios de la THS, además de su acción ósea y eficacia antifractuaria a largo plazo, se describen sus efectos positivos sobre la enfermedad cardiovascular (114, 121), al disminuir las lipo-*



UNIVERSIDAD DE SEVILLA FACULTAD DE MEDICINA BIBLIOTECA

*proteinas de baja densidad y aumentar las de alta densidad (112), refiriéndose incluso una disminución del 50% de la mortalidad por enfermedad cardiovascular y cerebrovascular en mujeres que recibían tratamiento durante 10 años (221); así como su efecto sobre el síndrome climatérico y otras manifestaciones involutivas del déficit de función gonadal (117).*

*Se cree que el tratamiento precoz con estrógenos en la menopausia previene la pérdida de masa ósea y disminuye la incidencia de fracturas en un 50-60% (121, 131, 216), con un efecto dosis dependiente sobre el riesgo de fractura de cadera (157, 158) e incluso, según algunos con un riesgo relativo inferior a los tratamientos con CT (144, 154, 158). Y que el tratamiento en la OP establecida aumentaría la masa vertebral en un 5%, con una reducción del 50% (121, 216) e incluso del 90% (131) de las fracturas vertebrales.*

*Aunque no se ha llegado a establecer la edad de comienzo del tratamiento y la duración del mismo, se recomienda en menores de 75 años y se iniciará lo antes posible tras la menopausia (114) continuándose durante un largo período de tiempo, de al menos 5-10 años (216); pues se cree que al abandonar la terapia, la pérdida ósea se produce de manera similar al principio de la misma (131).*

*El tratamiento más habitual es la administración cíclica de estrógeno conjugado equino 0,625 mg desde el día 1 al 25 añadiendo medroxiprogesterona (5-10 mg) los últimos 10-12 días del ciclo. Otros estrógenos como etinil estradiol (20 microgramos), valerato de estradiol (1 mg) o 17 beta estradiol (114, 215) y otros progestágenos como el acetato de noretindrona y acetato de medroxiprogesterona, son también utilizados (121).*

*La administración de estrógenos percutáneos, en parches, se ha mostrado tan eficaz como la administración oral. Se implantan parches de 0.025, 0.05 y 0.1 mg de 17 beta estradiol desde el día 1 al 25 cambiándose 2 veces a la semana y añadiendo progesterona (114, 121). Estos evitarían algunos efectos secundarios (117) al evitar la circulación portal y su paso hepático, sin afectar a los factores de coagulación, el substrato de renina, transportadores de cortisol y tiroxina, ni los patrones lipoproteicos (114).*

*Diferentes estudios muestran*

*la eficacia de la THS, comparando la pauta administrada y la asociación con otros fármacos.*

*Stevenson et al en un estudio prospectivo en mujeres con OP-PM tratadas con distintas pautas de estrógenos y progestágenos durante 18 meses (0.05 mg de 17 beta estradiol y 0,25 mg de acetato de noretinrona comparada con 0,625 mg de equino conjugado y 0.15 mg de norgestrel) encuentra resultados beneficiosos y similares en el aumento de la densidad ósea de columna y cadera (218).*

*Grey et al, incluso sugiere la utilidad de los estrógenos en el tratamiento de pacientes con OP mayores de 65 años; refiriendo un incremento de la DMO en la OP-PM de pacientes de edad, con la utilización de 5mg de acetato de medroxiprogesterona y 0,625 mg de estrógenos conjugados, con un incremento en columna lumbar, medido por DXA en 7,1% en un año y 8,9% en dos años, y en cuello femoral de 2,9% (222).*

*Weiss et al determina la reducción del riesgo de fracturas de cadera en 0.43 para mujeres tratadas en comparación con un 0,77 en las no tratadas (131).*

*Kanis et al, encuentran igualmente, un riesgo relativo de padecer fracturas de cadera, en mujeres que tomaban estrogenos, de 0,55 en comparación del 0,75 de aquellas que tomaban Ca (158).*

*En relación a la asociación de los estrógenos con otros fármacos, como el Ca, existen resultados contradictorios a favor (223) y en contra (131) en relación al incremento en la masa ósea. Algunos autores afirman que la asociación de estrógenos y calcio incrementarían la masa ósea; Ettinger, mostró que 0,3 mg de E. equino conjugado asociados a 1,500 mg de Ca eran tan efectivos como 0,625 mg de E. aislados en el mantenimiento de la masa cortical y hueso trabecular (131, 221); mientras que Gallagher no encuentra mejores resultados al asociar Ca (131).*

*Por otro lado, en relación a la eficacia de la THS, comparada con otros fármacos poco habituales en el tratamiento de la OP, Bell describe que los AINE, como el diclofenaco, previene la pérdida ósea que acompaña a la deficiencia de estrógenos, estableciendo como etiopatogenia la inhibición de las prostaglandinas ocasionada por los mismos. Estudiando la respuesta de los parámetros*

*bioquímicos (Ca, P, fosfatasa alcalina, piridolinas, y deoxipiridolinas) encuentra valores similares tras la utilización de estrógenos conjugados y diclofenaco (224).*

*En suma el uso de estrógenos iniciado por primera vez por Albrigh en 1941 (114), se considera como terapia de primera elección en la OP-PM, en los primeros años de la menopausia, y solo en aquellos casos donde exista una contraindicación formal al uso de los mismos, una mala tolerancia o un rechazo a la terapia se utilizaran fármacos antiresortivos, tales como la CT, para controlar el alto remodelado óseo.*

## *7. OP Y VITAMINA D*

*La utilización de los suplementos de vit D en el tratamiento de la OP, se ha sugerido en los casos de sospecha de déficit de la misma (114, 119, 131). Aunque también, se establece su eficacia en la prevención de la perdida de masa ósea (225) y en la disminución en la incidencia de fracturas (226).*

*La ingesta adecuada de vitamina D presenta una particular importancia en las personas de edad avanzada que se ven obligadas a permanecer en sus casas privadas de luz solar y deficientemente nutridas (112, 119, 131, 216, 225).*

*Sabemos, que el Ca es el mineral principal en el hueso y que la forma activa de la vit D resulta imprescindible para la absorción del mismo y la mineralización ósea (114, 118, 227). La vit D actúa estimulando el trasporte activo del Ca y mantiene las concentraciones del Ca y el fósforo (P) (119).*

*Las personas ancianas al absorber el Ca de forma menos eficiente (119, 131) presentan una pérdida acelerada de tejido óseo con una predisposición mayor de presentar OP (228) por un aumento en la secreción de PTH (128), producido para mantener la homeostasis de la Vit D (229). Esta malabsorción de Ca puede ser debida a un consumo disminuido, a una disminución de la capacidad del intestino para adaptarse a una ingesta baja de Ca (128), a la disminución en plasma de los metabolitos activos de la vit D (223, 225, 226, 228, 230), y también a anomalías en los receptores gastro-intestinales (131, 231).*

*Consiguientemente se han estudiado los niveles de los metabolitos*

*de la vit D encontrándose discrepancias en los mismos (227, 228). Se ha referido una disminución de la concentración sérica de 25 OH D (el mejor marcador del estatus corporal de la vit D), que ha sido relacionada con la edad, en respuesta a una menor exposición solar (128) y que no se compensaría con el aumento en la ingesta de vit D o suplementos de la misma (128, 226, 231); y una disminución incluso del 30% en la 1-25 OH 2 D3 o calcitriol ( metabolito más activo de la vit D ) (230, 231), que podría ser debido a una disminución en la actividad en la 1-alfa-hidroxilasa renal (128, 226). Mientras que, también se ha referido, concentraciones séricas de 25 OH D y 1-25 OH2 D3 con valores normales (228, 231), sugiriendo que los niveles bajos podrían presentarse a nivel óseo (128).*

*En nuestro país, para evaluar los niveles de los metabolitos de la vit D y de la PTH, se realiza un estudio en 32 pacientes con fractura de cadera y 39 controles, en el área de Madrid, en pacientes ancianos, encontrando niveles séricos disminuidos, tanto de calcidiol y calcitriol en ambos grupos, siendo más acusado en el grupo con fractura, con un aumento de la PTH similar, considerándose que la deficiencia de vit D, influye en el grado de hiperparatiroidismo y en la incidencia de fracturas de cadera (128).*

*Se postula que la acción de la vit D, especialmente del calcitriol, no se limita a estimular la absorción de Ca, sino que induce un estimulo en la formación y resorción ósea por un efecto directo sobre el hueso (117, 126, 128, 216, 232). Se han descubierto receptores en el osteoblasto (131) para la 1-25 OH 2 D3 que responden con un aumento en la osteocalcina (parámetro de formación) (232). Y se ha referido el aumento de resorción ósea (232) al estimular la formación de osteoclastos (227).*

*Así, se ha observado que las formas subclínicas de hipovitaminosis D, frecuente en los pacientes ancianos, pueden predisponer a estos a sufrir una fractura de cadera (121, 216), que podría ser prevenida, a pesar de estudios en contra (114, 131, 157, 158, 217, 228), por la administración de vit D (112, 119, 121, 216, 226, 231). Se cree pues, que la administración de la misma, evitaria la pérdida acelerada de hueso cortical asociada al hiperparatiroidismo secundario que aparece en personas de edad y que predispone a este tipo de fractura (119, 131, 226).*

*Los suplementos de vit D deberían ser utilizados, ante la sospecha de déficit de la misma (114, 119, 131), en mujeres mayores de 75 años (119, 131), con escasa exposición solar, tendencia a caídas y con fracturas previas (225). A una dosis de 400-800 UI (10-20 microgramos) de 1-25 OH 2 D3 o calcitriol (112, 119, 121, 216), sin sobrepasar la dosis de 1000 UI (25 microg) (114, 131), y asociado a suplementos de Ca.*

*Sin embargo, se establece la eficacia de la utilización de vit D, en la prevención de la pérdida de masa ósea, especialmente en pacientes de edad, con una reducción en el riesgo de padecer fracturas de cadera (225, 227), incluso en pacientes con niveles normales de su metabolito más activo la 1-25 OH 2 D3, a una dosis de 0,25 microgramos (231).*

*Riggs y Nelson, ademas refieren la utilidad en OP-PM, en la normalización de la homeostasis mineral, tras 12 meses de tratamiento con calcitriol (230).*

*Chapuy et al, refieren una reducción del riesgo de fracturas de cadera y fracturas no vertebrales, tras el seguimiento de 18 meses de 3270 mujeres de edad adulta (84 años), tratadas con 800 UI/día de vit D (colecalciferol) más 1,2 gr de Ca, con medición de los niveles séricos de PTH y de 25 OH D y determinación de la densidad mineral ósea por ADF; encuentra un aumento de DMO en cuello femoral en el grupo tratado de 2,7% y una disminución en el placebo de 4,6%; con una disminución del 43% en las fracturas de cadera y un 32% en las no vertebrales comparados con el placebo (226). En un estudio inicial de 134 pacientes utilizando vit D2 (ergocalciferol) más Ca, durante seis meses se observó una disminución de la concentración sérica de PTH en más de un 30%, con una reducción del hiperparatiroidismo secundario senil factor predisponente de las fracturas (128). En un estudio posterior más ampliado, Chapuy, describe iguales resultados, con una disminución de las fracturas de cadera de 29% y de fracturas no vertebrales de 24% y con una concentración normal de PTH y Vit D tras tres años de tratamiento (233).*

*Resultados similares describe Linsay (216), que encuentra incluso un efecto preventivo en la incidencia de fracturas vertebrales tras la administración durante tres años de 0,50 microgramos de calcitriol más Ca*

*(226).*

*El efecto contrario, se describe, sin embargo, en algunos trabajos, donde se refiere la disminución de la masa ósea, medida por absorciometría en el antebrazo y por radiogrametría en el 2º metacarpiano, tras la administración de calcitriol (228).*

*La asociación de la vit D a otros fármacos ha sido sugerida por múltiples autores, tanto en el tratamiento de la OP senil (126), como de la OP-PM (234). Palmieri, et al indican la asociación de altas dosis de vit D (150.000 U /semana), a dosis moderadas de CTs (120UI /semana) durante 2-6 años con un aumento en el volumen trabecular del 43%, tras biopsia de cresta iliaca, aunque sin encontrar cambios en radio distal por ASF, posiblemente al tratarse de hueso cortical (234).*

## *8. OP Y CALCIO*

*Actualmente se cree que, sobre un 25% de la población femenina puede hacerse osteoporótica por no haber adquirido un adecuado pico de masa ósea en los primeros 15 años de su vida. En la mujer, la masa ósea se incrementa de forma significativa durante el desarrollo puberal, se mantiene durante su edad fértil o premenopáusica, aun a pesar de aumentar las necesidades de Ca en el embarazo y la lactancia, y disminuye tras la menopausia, donde las necesidades de Ca de nuevo aumentan (114, 217). De aquí la importancia de no solo frenar la pérdida de masa ósea postmenopáusica, sino también de estimular el aumento de la misma durante los primeros años de la vida.*

*Existen estudios sobre la importancia del Ca en la adquisición de masa ósea; en este sentido Johnston et al, dan un suplemento de Ca a uno de dos hermanos de una serie de gemelos haciendo un estudio longitudinal de su masa ósea, a los dos años encuentran que aquellos que tomaban dicho suplemento presentaban un aumento de la misma (235). Rico et al, refiere un incremento de incluso un 2,6% del CMO en mujeres en edad fértil que ingerían calcio, comparadas con aquellas que no lo hacían (236). Murphy, establece que el consumo de leche en mujeres menores de 25 años ocasionaba un aumento de la DMO a nivel de fémur proximal, que no ocurría en las mayores de 44 años (237). Y también Kelly describe la importancia de la ingesta de calcio en la determinación y mantenimiento de la DMO, aunque refiere es mayor a nivel*

*de columna vertebral y fémur proximal que de hueso periférico (238).*

*Constituye también un tema de estudio, los efectos terapéuticos de los suplementos de Ca en las mujeres postmenopáusicas con tendencia a la OP. No se ha demostrado que el Ca solo sea capaz de impedir la pérdida acelerada de hueso trabecular en la menopausia (114, 124, 135, 239), aunque si se ha observado una disminución en la pérdida de hueso cortical (114, 117, 119, 124, 155) y también se ha establecido su eficacia en asociación con otras terapias como los estrógenos (117, 124, 126) y por supuesto, como ya se ha establecido, con la CT.*

*Recker, fue de los primeros en sugerir que la ingesta de un suplemento de 1gr de Ca elemento, disminuiría la pérdida de masa ósea de manera significativa cuando se comparaba con un grupo control sin tratamiento. Estableciendo que el uso de Ca se debería instaurar en todas las estrategias de prevención y tratamiento de la OP (117).*

*Elders et al, encontró una disminución en la pérdida de hueso de la columna lumbar en mujeres que recibían 1-2 gr/día de Ca durante un año, aunque estos efectos se perdían en el segundo año de tratamiento (121).*

*Prince et al (240), en un estudio comparativo de varios tratamientos en mujeres con OP observó, que los controles, que no tomaban nada, pierden un 2,7% por año de masa ósea, mientras que los que se trataron con Ca ganaban un 0,5% y los que tomaban estrógenos ganaban un 2,7%; concluyen que el Ca podría frenar la pérdida de masa ósea.*

*Los estudios epidemiológicos sobre los suplementos de Ca, como tratamiento único durante el período perimenopáusico, sobre el índice de fracturas muestra resultados contradictorios (119, 121, 216).*

*En un estudio realizado en Yugoslavia en 1979, se refieren una disminución del 50% en la incidencia de fracturas (223). De igual modo, Holbrook et al, refieren que el riesgo de fractura de cadera esta inversamente asociado a la ingesta de Ca, con una disminución del 60%, tras 14 años de seguimiento, a una dosis de 765mg/día (241).*

*Cummings, señala la evidencia del efecto protector sobre la masa*

*ósea, estableciendo que los suplementos son más efectivos en la disminución de la pérdida ósea en ancianos que en jóvenes, de manera que en los primeros 5 años de la menopausia, la pérdida ósea y el consumo de Ca no tienen probablemente una relación directa, mientras que en las mujeres postmenopáusicas de mayor edad, los suplementos si podrían ser útiles (225, 242). Se ha sugerido que un suplemento de unos 1000 mg/día en la mujer postmenopáusica puede prevenir la pérdida de aproximadamente un 1% de la masa ósea al año (243).*

*Sowers, sugiere que se necesita más investigación para poder determinar la influencia de los suplementos de calcio, así como de la dieta rica en dicho elemento en relación con el metabolismo óseo según los ciclos de la vida (223).*

*Se cree, que si la nutrición es adecuada y equilibrada, evitando las dieta hiperproteicas (1,5g/kg) ricas en fosfatos, las dietas vegetarianas ricas en fitatos y oxalatos y el exceso de sal, los suplementos de Ca no son necesarios (119, 122, 126, 216). Se requiere una ingesta de Ca de 800 mg en niños, 1200 mg en adolescentes, 800 mg en adultos, 1000 mg en premenopáusicas y 1200 mg durante la lactancia y el embarazo (12).*

*Si a pesar de esto, se requiere la utilización de los suplementos de Ca se debe tener en cuenta que las sales de Ca farmacologicamente hablando presentan cantidades distintas de Ca elemento; de manera que el carbonato cálcico, sal más utilizada (122, 216, 244), contiene un 40% de Ca, el fosfato cálcico tribásico un 39%, el citrato cálcico un 24%, el lactato cálcico un 13% y el gluconato cálcico un 9% (122, 131, 245).*

*También, se debe tener en cuenta la distinta absorción de Ca elemento, en relación a la sal utilizada; en general, se cree que la absorción es generalmente mejor a partir de compuestos cítricos que de carbonato, debido a su mayor biodisponibilidad (131, 239). Ekmon, en un estudio comparativo de tres preparados de Ca diferentes (carbonato, lactogluconato y cloruro) encuentra una absorción significativamente mejor para el carbonato y cloruro en relación al lactogluconato (239).*

*Otro punto a tener en cuenta es el efecto de las comidas sobre la absorción de los suplementos de Ca. Existen estudios que demuestran que la ingesta de Ca junto a los alimentos*

*favorece su absorción intestinal (117, 122, 216, 245). Se cree que la aclorhidria que provoca el ayuno produciría una menor absorción del carbonato cálcico, que se podría corregir con el ácido generado por los alimentos (131, 245). Se indica que los pacientes ancianos o con aclorhidria deberían tomar citrato cálcico o lactato cálcico (122, 131, 245), al absorberse estos independientemente del PH (122); o bien si se prefiere carbonato cálcico, se debería asociar a las comidas (239). Se debe administrar previa disolución durante aproximadamente 30 minutos (122, 131, 245) y se deben tomar especialmente por la noche (216).*

*Los efectos secundarios, sequedad de boca, gastralgias, naúseas, diarrea, estreñimiento, dispepsia y distensión abdominal, son escasos. La aparición de litiasis renal que puede aparecer en individuos con patología previa, es prevenida monitorizando calcio en orina que no debe superar los 250-300 mg/día, tomando una dieta pobre en sal, asociando un diurético o bien utilizando citrato cálcico que inhibe la cristalización del oxalato (131).*

*En suma los suplementos de Ca se utilizarían en la prevención de las deficiencias de Ca en pacientes en los que la dieta es inadecuada e insuficiente, o bien asociado a otros agentes antiresortivos como estrógenos, CT o difosfonatos.*

*La utilización de compuestos tipo oseína-hidroxiapatita (colágeno y péptidos/proteínas no colágenas con factores del crecimiento y proteínas especificas del hueso) asociado a Ca y P, en el tratamiento de la OP, es debatido. Entre ellos, Ruegsegger, encuentra resultados beneficiosos en la prevención de la pérdida de masa ósea mediante un estudio comparativo con el carbonato cálcico y estableciendo su utilidad en estimular la formación ósea (243).*

## *9. OP Y EJERCICIO FISICO*

*El ejercicio físico practicado de forma regular en todas las edades, y especialmente en la adolescencia, es capaz de estimular el desarrollo óseo, incrementando el pico de masa ósea (112, 114, 119). El ejercicio con carga aumenta la densidad mineral ósea en el adulto, mediante estímulos mecánicos y eléctricos sobre el osteoblasto (119). El hueso trasforma la energía mecánica en eléctrica, cuando se aplican cargas negativas, se produce un depósito de calcio con forma-*

*ción de tejido óseo y cuando las cargas son positivas, se produce el efecto contrario con pérdida de la misma (114).*

*Los efectos beneficiosos se pierden al cesar este y reiniciar un estilo de vida sedentario (114, 119, 131, 216). Se recomienda caminar o realizar ejercicios aeróbicos, durante una hora al día, tres o cuatro días a la semana (122, 124, 216), con lo que se obtiene, mayor fuerza muscular, agilidad, estabilidad y equilibrio, y con lo que se reduce la frecuencia de las caídas y el riesgo de fracturas asociadas a las mismas (112, 114).*

*Un programa de ejercicios, podría ser útil para prevenir la aparición de OP (114), e incluso para el tratamiento de la misma (117, 119). Observándose que el mantenimiento o aumento de la densidad mineral depende del tipo y frecuencia del ejercicio realizado; que debiera ser realizado regularmente, moderado, y con carga.*

*Así se observa, que las jugadoras de tenis, presentan una masa ósea mayor en el brazo dominante (131, 246), al igual que las jugadoras de squash con un aumento del 15% de la DMO medida por DXA en humero y 5% en cúbito (247); que las corredoras aumentan su masa ósea a nivel del calcáneo (248); y que las nadadoras presentan una menor densidad mineral vertebral que otras deportistas (114, 131). Y se establece que el aumento de la masa ósea, esta influenciado por la edad de comienzo del ejercicio fisico, siendo mayor si se inicia en la infancia o pubertad (246, 247).*

*Se han realizado estudios en mujeres jóvenes premenopáusicas que realizaban ejercicio fisico, comparándolas con aquellas que realizaban una vida sedentaria, encontrando un aumento de la DMO en el primer grupo (183 / 163 mg/cm3); y estudios en mujeres postmenopáusicas con iguales resultados (112 / 111 mg/cm3) (131).*

*Sin embargo, se ha referido que un exceso de ejercicio podría ser perjudicial, así las corredoras de maratón presentan una disminución de la DMO a nivel lumbar, explicada por la amenorrea secundaria al déficits de estrógenos producida por el ejercicio (119, 131). Wolman, refiere que el efecto beneficioso del ejercicio intenso es contrarrestado por el efecto adverso de la amenorrea sobre la densidad trabecular espinal; encontrando*

*que la densidad en atletas eumenorreicas de 210 mg/cm3, es de solo 168 mg/cm3 en las amenorreicas (249). Prior et al sugiere que esta disminución de la DMO esta relacionada con los disturbios en la ovulación con o sin amenorrea, que se produce en las deportistas no solo por la inadecuada secreción de estrógenos sino también de progesterona (250).*

*Se ha sugerido que, en este caso, la utilización de CT podría ser útil en la prevención de la disminución de la densidad trabecular producida por el ejercicio excesivo (162).*

# ***V.- CONCLUSIONES***

## *V.-CONCLUSIONES*

*1. La inmovilización por tenotomia de la extremidad posterior del animal de experimentación, produce una marcada disminución de la masa ósea, siendo su efecto valorado por histomorfometría estatica y dinamica y correlacionada con los parámetros bioquimicos.*

*2. La ausencia de estimulo mecanico produce la disminución de masa ósea, principalmente por una disminución de la formación ósea, con una inhibición en la actividad de los osteoblastos.*

*3. La administración de calcitonina de salmón produce un aumento de la masa ósea en el animal de experimentación inmovilizado, con un mantenimiento de la misma a pesar de la inmovilización.*

*4. El aumento de la masa ósea producida por la administración de Calcitonina es consecuencia de un aumento en la formación ósea y no a una inhibición de la resorción ósea, hecho constatado por histomorfometría estatica y dinamica y correlacionado con los parámetros bioquimicos.*

*5. En la administración de calcitonina, los parámetros de formación aumentaron de forma significativa, mientras que los parámetros de resorción no se modificaron.*

*6. La aplicación de CEMP produce un aumento de la masa ósea en el animal de experimentación inmovilizados, similar al producido por la calcitonina, con un mantenimiento de la misma, a pesar de la inmovilización.*

*7. El aumento de la masa ósea producida por la aplicación de los CEMP, es consecuencia de un aumento en el trabajo óseo, hecho constatado por histomorfometría estatica y dinamica y correlacionado con los parámetros bioquimicos.*

*8. A pesar de los resultados equiparables, en el aumento de la masa ósea, entre la administración de calcitonina y la aplicación de CEMP, la mineralización ósea es algo más rapida con la aplicación de CEMP, hecho constatado por histomorfometría dinamica.*

*9. Por todo lo anterior, podemos afirmar, que la aplicación de ambas terapias produce una profilaxis en la pérdida de masa ósea asociada a la inmovilización.*

*10. El aumento en la formación ósea o efecto osteogenico objetivado con la administración de calcitonina y la aplicación de CEMP, nos induce a pensar en su eficacia en el tratamiento y prevención de la pérdida acelerada de masa ósea, que se produce no solo por la inmovilización, sino también en otras patologias como la OP-PM, la OP senil, y la OP secundaria.*

# ***VI.- BIBLIOGRAFIA***

## VI. BIBLIOGRAFIA


1. *Serrano S, Aubia J, Mariñoso ML: Patología ósea metabólica. Ed. Sandóz, SAE 1990.*
2. *Kanis JA: Epidemilogía de la fractura de cadera en Europa: el Estudio MEDOS. Rev Clin Esp 1991; 188(2): 16-19.*
3. *Díaz Curiel M: Epidemiología de las fracturas osteoporóticas. Calcif Tissue Int 1992; 1: 22-24.*
4. *Díaz Pérez A: Aspectos socioeconómicos de las fracturas en España. REEMO 1993; 2-A: 24.*
5. *Johnell O, Johnsson B, Kanis J: Aspectos socioeconómicos de las fracturas en Europa. REEMO 1993; 2-A: 25-26.*
6. *Zammit-Lucia J, Matsaganis M, Bosanquet N: Una política de salud pública contra la osteoporosis. Revista de la unidad de politica de salud 1994; 7.*
7. *Lyritis GP: Fracturas osteoporóticas, un gran problema de salud en los años 90. Rev Clin Esp 1991; 188 (2): 3-8.*
8. *Gullberg B, Allander E, Johnell O, Kanis JA: Incidencia aparente de las fracturas de cadera en Europa: un estudio del National Register Sources. Rev Clin Esp 1991; 88(2): 11.*
9. *Dequeker J, et al: El concepto del estudio MEDOS. Rev Clin Esp 1991; 188 (2): 9-10.*
10. *Health and public policy committee: Radiologic methods to evaluate bone mineral content. Annals of Internal Medicine 1984; 100(6): 908-911.*
11. *Herrero-Beaumont G, Martín Mola E, Riestra Noriega JL, Tornero Molina J: Manual de enfermedades reumáticas. Ed. Doyma. Madrid 1992.*
12. *Rico Lenza H: Osteoporosis como síndrome. Ed.Ciba-Geigy. Barcelona 1988.*
13. *Schild HH, Heller M: Osteoporosis. Ed. Masson. Barcelona 1993.*
14. *Meunier PJ: Definición y clasificación de la osteoporosis. Rev Clin Esp 1991; 188(2): 29.*
15. *Roig Escofet D: Enfermedades óseas metabólicas. Ed.Prodisa Barcelona 1992.*
16. *Riggs BL, Melton LJ: Osteoporosis, etiología, diagnóstico y tratamiento. Ed. Raven Press Books. New York 1988.*
17. *Avioli LV: El síndrome osteoporótico. ED. Cea. Madrid 1989.*
18. *Passeri M, Costi D, Biondi M: Principios del diagnóstico práctico. Rev Clin Esp 1991; 188(2):*

*20-24.*

19. *Mazess RB: Measurement of skeletal by non invasive methods. Calfcif Tissue Int 1979; 28: 89-92.*
20. *Christiansen C: Valoración del riesgo actual de la osteoporosis. Rev Cli Esp 1991; 188(2): 25-26.*
21. *Riis BJ: Valoración del riesgo futuro de la osteoporosis. Rev Clin Esp 1991; 188(2): 27-28.*
22. *Proyecto multicentrico de investigación en osteoporosis. Estudio de la densidad mineral en la población española. Ed. Farma-Consul. Madrid 1992; 117-133.*
23. *Mazzuoli G, et al: Medición de la fosfatasa ácida tartrato resistente sérica para evaluar el turnover óseo. Rev Clin Esp 1991; 188(2): 30-31.*
24. *Rico H, Revilla M, Ripoll E: Métodos diagnósticos de la osteoporosis. Inflamación 93 1993; 4 (4): 28-38.*
25. *Watts NB, et al: Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 1990; 323(2): 73-79.*
26. *Mallette LE, LeBlanc AD, Pool JL, Mechanick JI: Cyclic therapy of osteoporosis with neutral phosphate and brief, high-dose pulses of etiogronato. J Bone Miner Res 1989; 4(2): 143-147.*
27. *Storm T, Thansborg G, Steiniche T, Genant HK, Sorensen OH: Effect of intermittent cyclical etiodronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med 1990; 322(18): 1265-1271.*
28. *Dilsen G, Oral A, Gokmen E: Papel de la actividad física en la prevención y tratamiento de la osteoporosis. Rev Clin Esp 1991; 188(2): 59-62.*
29. *Peña Arrebola A: Rehabilitación en osteoporosis. Crónica de congresos, Simposio Osteoporosis: Enfermedad, Tratamiento y Rehabilitación. Ed.Saned.*
30. *Azria M: Las calcitoninas. Ed.Mayo. 1989.*
31. *Kumar MA, Foster GV, Macintyred I: Further evidence for calcitonin: A rapid-acting hormone which lowers plasma calciun. Lancet 1963; 2: 480-482.*
32. *Hirsch PF, Gautier GP, Muson PL: Thyroid hipocalcamic principle and recurrent laryngeal nerve injury as factors affecting the response to parathyroidectomy in rats. Endocrinology 1963; 73: 244-252.*
33. *Bussolati G, Pearse AG: Immunofluorescent localization of calcitonin in the C-cells of pig*

*and dog thyroid. J Endocrinol 1967; 37: 205-209.*

34. *Nonidez JF: The origen of the "parafollicular" cells, a second epithelial component of the thyroid gland of the dog. Am J Anat 1932; 49: 479-505.*
35. *Pearse AG: The cytochemistry of the thyroid C-cells an their relationship to calcitonin. Proc R Soc Lond(Biol) 1966; 164: 478-487.*
36. *Roediger WE: The oxiphil and C cells of the human thyroid gland. Cáncer 1975; 36: 1758-1770.*
37. *Martínez ME, García G-Llorente JA, Sánchez Cabezudo MJ: Fisiología del metabolismo mineral. Medicine 1993; 6(32): 1336-1348.*
38. *Wolfe HF, Delellis RA, et al: Distribution of calcitonin containing cells in the normal neonatal human thyroid gland. A correlation of morphology with peptide content. J Clin Endocrinol 1975; 41: 1076-1081.*
39. *Livilsi VA: Calcitonin: The hormone and its significance. Chapter 5. En: Fenoglio CM, Wolff M: Progress in surgical pathology. Ed.Masson. New York 1980; I: 71-103.*
40. *Pearse AG: Comon cytochemical and ultrastructural characteristics of cell producing polypeptido hormones (the Apud series) and their relevance to tyroid and ultimobranchial C cells and calcitonin. Proc R Soc Lond (Biol) 1968; 170(B): 71-80.*
41. *Polak JM,y Bloom SR: Immunocytochemistry of the diffuse neuroendocrine systen. Chapter 20. En: Polak JM, Van Noorden S (eds): Immunocytichemiistry. Modern methods and applications. Wright, Bristol. 1986.*
42. *Delellis RA et al: C-cells granule heterogenty in man. An ultrastructural inmunocitochemical study. Lab Invest 1978; 38: 268-269.*
43. *Delellis RA, Tischler AS, Wolfe HJ: Multidirectional differentiation in neuruendocrine neoplasms. J Histochem Cytochem 1984; 32: 899-904.*
44. *Gómez C, Martín T, Morier MT: Calcitonina y sus implicaciones clínicas. Medicine, 1989; 37: 1498-1505.*
45. *Stevenson JC: The structure and function of calcitonin. Invest Cell Pathol 1980; 3: 187-193.*
46. *De Micco C: Inmunohistochemic des carcinomes thyroidiensi carcinomes médullaires (CMT) et tumeurs "mixtes" ou "intermédiaires". Ann Pathol*

*1990; 10: 297-312.*

47. *Morris HC, et al: Isolation and characterization of human calcitonin gene-related peptide. Nature 1984; 308: 746-748.*
48. *Girgis SJ, Stevenson JC, et al: Calcitonin gene-related peptide: potent vasodilatador and mayor product of calcitonin gene. Lancet 1985; 6: 14-16.*
49. *Macintyre I, Hillyard CJ, et al: A second plasma-lowering peptide from the calcitonin precursor:a reevaluation. Nature 1982; 300: 460-462.*
50. *Smith R, Stevenson JC, Winearls CG, Words BP: Osteoporosis en el embarazo. The lancet (ed. Esp.) 1985; 7(4): 239-240.*
51. *Mesle M, Lefevre G, Milhaud G: Predicted secondary structure of calcitonin in relation to the biologica activity. Biochem Biophys Res Commun 1977; 87: 455-460.*
52. *Singer FR, Ahrne-Collier I: Salmon calcitonin therapy: Antibodies and clinical resistance in patiens with paget's disease of bone. Molecular Endocrinology 1977; 207-212.*
53. *Guttmann S, Marbach P, Maurer R: Distribution of calcitonins between their receptors and antibodies. En: The effects of calcitonins in man. Ed. Masson, 1983.*
54. *Staehelin A: Calcitonin in der ambulaten praxis. Rundschau Med 1976; 65: 614-620.*
55. *Haddad JG, Caldwell JG: Calcitonin resistance: clinical and immunologic studies in subjects with paget's disease of bone treatment with porcine end salmon calcitonins. J Clin Invest 1972; 51: 3133-3141.*
56. *Dietrich FM, Fisher JA, Bijvoet OLM: Formation of antibodies to synthetic human calcitonin during treatment of paget's disease. Acta Endocrinol 1979; 92: 468-476.*
57. *Ransjo M, Lerner UH, Heersche JN: Calcitonin-like effects of forskolin and choleratoxin on surface area and motility of isolated rabbits osteoclasts. J Bone Miner Res 1988; 3: 611-619.*
58. *Goltzman D: Examination of interspecies differences in renal and skeletal receptor binding and adeylate cyclase stimulation with human calcitonin. Endocrinology 1980; 106: 510-518.*
59. *Roth A, Kolarie k: Analgesic potential of salmon calcitonin in bone pain. Oncology 1986; 43: 283-287.*
60. *González Navarro A, González Hernández MJ, Molinero Apari-*

*cio T, Zimann Mansfeld H: Administración epidural de calcitonina en el tratamiento del dolor provocado por metástasis óseas. Rev Clin Esp 1987; 181(1): 26-28.*

61. *Welzel D: Analgesic potential of salmon-calcitonin in postoperative pain. En: The effects of calcitonins in man. Ed. Masson, 1993.*
62. *Monteagudo JL, et al: Aplicación biomecánica de estímulos magnéticos. En: Pros. IV Simp. Soc. Iber. Biomecánica. Valencia, 1981.*
63. *Madroñero de la cal A, Guillén García P: Magnetoterapia y magnetosteogenia. Med Clin 1985; 85: 838-839.*
64. *Basset CAL, Pilla AA, Pawluk: A non-operative salvage of surgically-resistant pseudarthroses and non-unions by pulsing electromagnetic fields. Clin Orthop 1977; 124: 128-143.*
65. *Rioja Toro J: Electroterapia y electodiagnóstico. Ed. Angelma. Valladodid. 1993.*
66. *López Fernández R: Efectos de la laserterapia He-Ne e Infrarrojos y Magnetoterapia sobre la cicatrización de quemaduras de 3ª grado. Estudio experimental. Tesis Doctoral Universidad de Sevilla. 1987.*
67. *Narbona : Aplicación de medios físicos en el tratamiento de roturas fibrilares musculares. Tesis Doctoral Universidad de Sevilla. 1986.*
68. *López-Durán Stern L, Pedro Moro JA, Marco Martínez F: Electroestimulación ósea. IV Memorial DR. Federico Rubio. Ed.Egraf. Madrid. 1991.*
69. *Blanco Pozo A, Alvarez Blanco M, Fernández Berrendero L: Aplicación de las corrientes inducidas por campos electromagnéticos pulsados en el tratamiento de la speudoartrosis. En: Pseudoartrosis (15 años después). Ed. Mapfre. Madrid. 1989; 57-76.*
70. *Basset CAL, Pawlok RJ, Pilla AA: Augmentation of bone electromagnetic filds. Science 1974; 184: 575-577.*
71. *Basset CAL, Pawlok RJ: Acceleration of fracture repair by electromagnetic fields. A surgically noninvasive method. Ann N Y Acad Sci 1979; 238: 242-262.*
72. *Guillén García P: Origen de las células óseas. En: Pseudoartrosis (15 años después). Ed.Mapfre, Madrid. 1989; 1-15.*
73. *Rodríguez Delgado JM: Efectos biológicos de los Campos Mag-*

*néticos. Indicaciones y contraindicaciones. En: Nuevas técnicas diagnósticas y terapéuticas en patología del aparato locomotor. Ed. Mapfre. 1986; 227-234.*

74. *Haimovici N: Utilizzacione clinica dei campi magnetici pulsati a bassa frequenza e debole intensita nell'ambito Dell'ortopedia e traumatologia. Cap. 25. En F.Bistolfi: Campi Magnetici in medicina. Ed Minerve. Torino. 1983; 325-386.*
75. *Fallon M, Teitelbaum S: The interpretation of fluorescent tetracycline markers in the diagnosis of metabolic bone disease. Hum Pathol 1982; 13: 416-417.*
76. *Villanueva AR: Methods of preparing and interpreting mineralized sections of bone. En Jawarski ZFG, Cameron E, Eds. Proceedings of first workshop on bone morphometry. Otawa. University of Otawa Press 1976; 341-357.*
77. *Merz WA, Schenk RK: Quantitative structural analysis of human concellous bone. Acta anat 1970; 75: 54-66.*
78. *Melsen F, Mosekilde L: Tetracycline double-labeling of iliac trabecular bone in 41 normal adults. Calcif Tiss Res 1978; 26: 99-102.*
79. *Serrano S, Mariñoso ML, Aubia J, Guañabens N: Valor de la biopsia transilíaca en el diagnóstico de la patología metabólica del hueso. Sandorama. 1986; I: 5-8.*
80. *Melsen F, Mosekilde L: trabecular bone mineralitation lag time determined by tetracycline double-labeling in normal y certain pathological conditions. Act Path Microbiol Scand sect,A 1990; 88: 83-88.*
81. *Melsen F, Melsen B, Mosekilde L: An evaluation of the quantitative parameters applied in bone histology. Act path Microbiol Scand Sect,A 1978; 86: 63-68.*
82. *Melsen F, Melsen B, Mosekilde L, Bergman S: Histomorphometric analysis of normal bone from the iliac crest. Acta path Microbiol Scand Sect,A 1978; 86: 70-81.*
83. *Vincent J: The bone biopsy protocol for evaluating osteoporosis and osteomalacia. Am J Surg Pathol 1984; 8(12): 925-930.*
84. *Gómez Alonso C: Utilidad clínica y experimental de la densitometría ósea radiológica de doble energía (DEXA) en el estudio de la osteoporosis. Tesis Doctoral Universidad de Oviedo, 1992.*

85. *Van Der Wiel HE, et al: La calcitonina intranasal inhibe la resorción ósea aumentada durante la inmovilización a corto plazo impidiendo por tanto la pérdida de masa ósea: un estudio a doble ciego sobre los efectos de la calcitonina sobre los parámetros bioquímicos del recambio óseo. J Bone Miner Res 1993; 4(12).*
86. *Li XJ, Jee W, Chow SY, Woodbury D: adaptation of cancallous bone to aging and immobilization in the rat: a single photon absorptiometry and histomorphometry study. The Anatomical Record 1990; 227: 12-24.*
87. *Lin BY, Jee W, Chen MM, Ma JF, Li XJ: Mechanical loading modifies ovariectomy-induced cancellous bone loss. Bone Miner 1994; 25: 199-210.*
88. *Gebhard JS, Kabo JM, Meals RA: Passive motion: the dose effects on joint stiffness, miscle mass, bone density, and regional swelling. J Bone Joint Surg 1993; 75-A(11): 1636-1647.*
89. *Globus RK, Bikle D, Morey-Holton E: The temporal response of bone to unloanding. Endocrinology 1984; 118(2): 733-742.*
90. *Jee W, Li XJ: Adaptation of concellous bone to overloanding in the adut rat: a single photon absorptiometry and histomorphometry study. The anatomical record 1990; 227: 418-426.*
91. *Chen MM, Yeh JK, Aloia JF, Tierney JM, Sprintz S: Effect of treadmill exercise on tibial cortical bone in aged female rats: a histomorphometry and dual energy X- ray absorptiometry study. Bone 1994; 15: 313-319.*
92. *Nordsletten L, et al. Muscle contration increases the in vivo structural strength to the same degree in osteopenic and normal rat tibiae. J Bone Miner Res 1994; 9: 679-685.*
93. *Hayashi T, Yamamuro T, Okamura H, Kasai R, Tada K: Effect of (Asu 1.7)-Eel calcitonin on the prevention of osteoporosis induced by combination of immovilization and ovariectomy in the rat. Bone 1989; 10: 25-28.*
94. *Ellis HA: Metabolic bone disease. En: Anthony PP, Sween M: Recent Advances in histopathology. Londres. 1981; Vol I: 185-202.*
95. *Caine S, Boyle I, Boyce BF: The effect of continuous and pulsed calcitonin on bone loss following immobilitation in the rabbit. Bone 1987; 8(1): 48.*
96. *Glajchen N, Thomas S, Jowell P, Epstein S, Ismail F, Fallon M:*

*The effec of high-dose salmon calcitonin on bone mineral metabolism in normal rat. Calcif Tissue Int 1990; 46: 28-32.*

97. *Wallach S, Farley JR, Baylink DJ, Brenner-Gati L: Effects of calcitonin on bone quality and osteoblastic function. Calccif Tissue Int 1993; 52: 335-339.*
98. *De Vernejoul, et al, citado por: Miravent L: La calcitonina. Rev Clin Esp 1990; 186: 4-9.*
99. *Basset LS, Tzitzikalakis G, Pawluk RJ, Basset AL: Prevention of disuse osteoporosis in the rat by means of pulsing electromagnetic fields. In: Electrical properties of bone and cartilage: experimental effects and clinical applications. Brighton CT, BlacK J, PollacK SR (eds). New York 1979; 311-331.*
100. *Paterson DC, Hillier TM, Carter RF et al: Experimental Delayed union of the dog tibia and use in assessing the effect of an electrical bone growth stimulator. Clin Orthop 1977; 128: 340-349.*
101. *Cane V: Effect of pulsed magnetic fields on bone appositional growth rate during the repair of transcotical holes: Preliminary data. En: Martin Blank, Ed. Electricity and magnetism in bilogy and medicine. San Francisco 1993; 355-368.*
102. *Rubin CT, Mcleod KJ, Lanyon LE: Prevention of osteoporosis by pulsed electromagnetic fields. Journal Bone Surg 1989; 71-A (3): 411-416.*
103. *McLeod KJ, and Rubin CT: The effect of low frequency electrical fields on osteogenesis. J Bone Joint Surg 1992; 74(6): 920-929.*
104. *Friedenberg ZB, Zemsky LM, Pollis RP, Brighton CT: The response of non-traumatized bone to direct current. Journal Bone Joint Surg 1974; 56-A (5): 1023-1030.*
105. *Petersson C, Holmer NG, Johnell O: The effect of transistor - regulated direct current on non-fracture rabbit femur. Acta Orthop Scand 1982; 53: 161-165.*
106. *Petersson C, Holmer NG, Jonhell O: Electrical stimulation of osteogenesis. Acta Orthop Scand 1982; 53: 727-732.*
107. *Olcina PV, Robles D: Efectos de la corriente eléctrica en el hueso vivo. Rev Ortop Traumatol 1979; 23-1B(2): 161-173.*
108. *Ottani V, De Pasquale V, Govoni P, et al: Augmentation of bone repair by pulsed elf magnetic fields in rat. Anat Anz Jena 1991; 172: 143-147.*
109. *Guizzadi S, Di Silvestre M, Go-*

*voni P, Scandroglio R: Pulsed electromagnetic fields stimulation on posterior spinal fusions: A histological study in rats. Journal of Spinal Disorders 1994; 7(1): 36-40.*

110. *Hellewell AB, Beljan JR: The effect of a constant direct current on repair of an experimental osseous defect. Clin Orthop 1979; 142: 219-221.*
111. *Brighton CT, Luessenhop CP, Pollack S, Steinberg D, Petrik ME, Kaplan F: Treatment of castration-induced osteoporosis by a capacitively coupled electrical signal in rat vertebrae. J Bone Joint Surg 1989; 71-A: 228-236.*
112. *Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. Am J Med 1993; 94: 646-650.*
113. *Rapado A, Cannata JB: Papel de las calcitoninas en patología. Respuestas y preguntas. REEMO 1993; 2(A): 7-8.*
114. *González Anglada MI: Tratamiento de la osteoporosis. Farmacoterapia 1990; VII (3): 130-135.*
115. *Tarquini B, Cavallini V, Cariddi A, Checchi M, Sorice V, Cecchettin M: Prominent circadian absorption of intranasal salmon calcitonin in healthy subects. Chronobiol Int 1988; 5 (2): 149-52.*
116. *Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C, Podenphant J, Johansen JS: Nasal calcitonin for treatment of established osteoporosis. Clin Endocrinol 1989; 30: 435-442.*
117. *Recker R: Current Therapy for osteoporosis. Clinical Review. J Clin Endocrinol Metab 1993; 76 (1): 14-16.*
118. *Díez pérez A: Introducción. Calcif Tissue Int 1992; 1: 5-7.*
119. *Prevención y tratamiento de la osteoporosis. Boletín Terapéutico Andaluz, SAS 1994.*
120. *Avioli La: Rationale for use pf calcitonin in postmenopausal osteoporosi. Ann Chir et Gynecol 1988; 77: 224-228.*
121. *Riggs BL, Melton LJ: The prevention and treatment of osteoporosis. N Engl J Med 1992; 327 (9): 620-527.*
122. *Allen SH: Primary osteoporosis. Methods to combat bone loss that accompanies aging. Postgrad Med 1993; 93: 43-55.*
123. *Guañabens N: Osteoporosis. Med Clin (Barc) 1994; 102: 346-353.*
124. *Peck WA, et al: Research directions in osteoporosis. Am J Med 1988; 84: 275-282.*

125. *Perez Cano R, et al: ¿Es la osteoporosis postmenopáusica una enfermedad por deficiencia de calcitonina?. Rev Clin Esp 1991; 188(2): 32-36.*
126. *Martín Peces BI, Tornero Molina J, Vidal Fuentes J: Tratamiento de la osteoporosis senil. Inflamación 93 1993; 4 (4): 11-19.*
127. *Granata Q, Amato A, Salvati R, Barberis F: Actividad de la calcitonina de salmón en la osteoporosis senil. Curr Ther Res 1991; 49(5): 14- 21.*
128. *Vitamina D: de factor nutricional a hormona multifuncional. Ed. Quesada Gómez JM. Universidad de Cordoba. 1994.*
129. *Christiansen C: La calcitonina por vía intranasal para la prevención y tratamiento de la osteoporosis. Rev Clin Esp 1990; 186(1): 41-44.*
130. *Rico Lenza H: Manejo diagnóstico y seguimiento del paciente osteoporótico. Rev Esp Geriatr y Gerontol 1991; 24 (4): 267-275.*
131. *Notelovitz M: Osteoporosis: screening, prevention, and management. Fert Steril 1993; 59 (4): 707-725.*
132. *Garn SM, Hawthorne VM, Larkin FA, Sullivan TV: Long term continuity of bone cortical area. N Engl Med 1991; 324(12): 850.*
133. *Rico H, Revilla M, Fraile E, Martín FJ, Cardenas J, Villa LF: Metacarpal cortical thickness by computed radiography in osteoporosis. Bone 1994; 15: 303-306.*
134. *Christiansen C: Tratamiento de la osteoporosis establecida con calcitonina por vía nasal. Calcif Tissue Int 1992; 1: 31-32.*
135. *Gennari C, et al: Comparative effects on bone mineral content of calcium and calcium plus salmon calcitonin given in postmenopausal osteoporosis. Curr Ther Res 1985; 38 (3): 455-464.*
136. *Jacchia GE, Pavolini B, Ciampalini L, Civinini R: Clinical and densitometric evaluation of the treatment of osteoporosis with calcitonin nasal spray. In: New Therapeutic perspectives: The nasal spray. Roma, 1988.*
137. *Ribot C, Tremollieres F, Pouilles JM: La calcitonina de salmón en la prevención de la pérdida de hueso femoral y vertebral en mujeres con contraindicaciones para la terapia sustitutiva con estrógenos. REEMO 1993; 2 (A): 21-23.*
138. *Rengister JY, et al: Role of nasal salmon calcitonin in the preven-*

*tion of postmenopausal osteoporosis. In: International symposium on osteoporosis. Denmark. 1987.*

139. *Rengister JY, Albert A, Lecart MP, et al: One-year controlled randomised trial of early postmenopausal bone loss by intranasal calcitonin. The Lancet 1987; 1481-3.*
140. *Avioli LV: The future for calcitonin in osteoporotic syndroes. In: international Symposium on osteoporosis. Denmark 1987.*
141. *Ozoran K, Parker N, Basgoze O, et al: Calcitonin and calcium combined therapy in osteoporosis: effects on vertebra trabecular bone density. J Int Med Res 1989; 17: 395-400.*
142. *Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB, Christiansen C: Effect of salmon calcitonin given intranasally on early postmenopausal bone loss. Br Med J 1989; 299: 477-9.*
143. *Belmonte A, et al: Efectos de la calcitonina sobre la densitometría ósea en la osteoporosis postmenopáusica. Med Rehabilitación 1992; V (1): 13-18.*
144. *Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB, Christiansen C: Effect of calcitonin given intranasally on bone mass and fracture rats in established osteoporosis dose- response study. Br Med J 1992; 305: 556-561.*
145. *Jenis et al: Responsiveness of gene expression markers of osteoblastic and osteoclastic activity to calcitonin in the appendicular and axial skeleton of the rat in vivo. Calciff Tissue Int 1994; 54: 511-515.*
146. *Noorsletten L: Fracture strength prediction in rat femoral shaft and neck by single photon absorptionmetry of the femoral shaft. Bone Miner 1994; 25: 39-46.*
147. *Mazzuoli GF, Passeri M, Gennari C, et al: Effects of salmon calcitonin in postmenopausal osteoporosis: a controlled double blind clinical study. Calcif Tissue Int 1986; 38: 3-8.*
148. *Mazzuoli G, Pacciti T, Minisola S, Celi FS, Bianchi G: Efectos de la calcitonina de salmón sobre la pérdida ósea producida por la ovariectomía. Rev Cli Esp 1991; 188 (2): 57-58.*
149. *Minisola S, Mazzuoli GF: Actualización sobre la calcitonina de salmón: su farmacología y efectos sobre el hueso. REEMO 1993; 2 (A): 9-10.*
150. *Mazzuoli GF, Tabolli S, et al: Effects of salmon calcitonin on*

*the bone loss induced by ovariectomy. Calccif Tissue Int 1990; 47: 209-214.*

151. *Regisnter JY, Deroy R, Sarlet N, Franchimont P: Calcitonina de salmón por vía nasal en la prevención de la osteoporosis postmenopáusica. Rev Cli Esp 1991; 188 (2): 54-56.*
152. *Mazzuoli GF, Valtorta C, Minisola S, Tabolli S, Bigi F: Metabolic and bone effets of salmon calcitonin in postmenopausal osteoporosis. En: International symposium on osteoporosis. Denmark, 1987.*
153. *Renginster JY: Calcitonin for prevention and treatment of osteoporosis. Am J Med 1993; 95(5A): 44-47.*
154. *Christiansen C: Efecto del tratamiento con calcitonina en la tasa de fracturas osteoporóticas. REEMO 1993; 2 (A): 18.*
155. *Rico H, Hernandez ER, Revilla H, Gomez-Castresana: Salmon calcitonin reduces vertebral fracturs rate in postmenopausal crush fracture syndrome. Bone Miner 1992; 16: 131-138.*
156. *Chenut CH: Efectos clínicos de la calcitonina. REEMO 1993; 2(A): 11-12*
157. *Kanis J, et al : Fármacos en la prevención de las fracturas de cadera: análisis del estudio Medos. REEMO 1993; 2 (A) : 17.*
158. *Kanis et al: Evidence for efficacy of drugs affecting bone metalolism in preventing hip fracture. Br Med J 1992; 305: 1124-28.*
159. *Wallach S: Calcitonin treatment in osteoporosis. Drugs Therapy Abril 1993; 61-74.*
160. *Rico Lenza H: Calcitonina. Uso correcto de fármacos. FOMECO 1993; 1(4): 305-314.*
161. *Riggs L: A new option for treating osteoporosis. N Eng Med 1990; 323(2): 124-125.*
162. *Avioli LV: Osteoporosis syndrome: patient selection for calcitonin therapy. Geriatrics 1992; 47(4): 58-67.*
163. *Overgaard K, Hansen MA, Nielsen VH, Riss BJ, Christiansen C: Discontinuous calcitonin treatment of established osteoporosis. Effects of withdrawal of treatment. Am J Med 1990; 89: 1-6.*
164. *MacIntyre I, Stevenson JC, Whitehead MI, Wimalawansa SJ, Banks LM, Healy MJ: Calcitonin for prevention of postmenopausal bone loss. The Lancet Abril 1988; 900-902.*
165. *New treatment for osteoporosis. The Lancet 1990; 325: 1065-1066.*
166. *Azria M: El uso terapéutico de la*

*calcitonina. Nuevas vías de administración y nuevas aproximaciones. REEMO 1993; 2 (A): 13-14.*

167. *Azria M: Tolerability of intranasal preparations of salmon calcitonin. In: New Therapeutic perspectives: the nasal spray. Roma. 1988.*
168. *D'Agostino HR, Barnett CA, Zielinski XJ, Gordan GS: Intranasal salmon calcitonina treatment of Paget's disease of bone. Clin Orthop 1988; 230: 223-8.*
169. *Hosking DJ: Advances in the management of Paget's disease of bone. Drugs 1990; 40 (6): 829-40.*
170. *González D, Vega E, Ghiringhelli G, Mautalen C: Comparision of the acute effect of the intranasal and intramuscular administtration of salmon calcitonin in Paget's disease. Calcif Tissue Int 1987; 41: 313-5.*
171. *Renginster JY, Deroiy R, Denis D, Lecort MP, Sarlet N, Franchimont P: Is there any place for salmon calcitonin in prevention of postmenopausal bone loss?. Gynecol Endocrinol 1988; 2(3): 195- 203.*
172. *O'Doherty DP, Bickerstaff DR, McCloskey EV, Atkins R, Hamdy AT, Kanis JA: A comparison of the acute effects of subcutaneous and intranasal calcitonin. Clin Sci 1990; 78: 215-9.*
173. *Pérez Tamayo I, López-Morón AL: Enfermedad de Paget. Geriatrika 1990; 6 (3): 147-152.*
174. *Vega E, González D, Ghiringhelli G, Mautalen C: Acute effect of the intranasal administration of salmon calcitonin in osteoporotic women. Bone Miner 1989; 7: 267-73.*
175. *Barajas Sánchez EJ; De Prada Espinel J, Rioja Toro J: Estudio de la variación de la calcemia en enfermos con el síndrome de distrofia simpático refleja (SDSR) mediante la administración de calcitonina con iontoforesis. Rehabilitación 1994; 28(5): 332-336.*
176. *Dambacher MA, Ruegsegger P, Schaffner: La historia de la calcitonina. Rev Clin Esp 1990; 186(1): 13-17.*
177. *Geusen P, Dequeker J: El concepto del tratamiento coherente ADFR. Rev Cli Esp 1991; 188(2): 72-74.*
178. *Pietrogrande V: Resultado del análisis densitométrico vertebral en la osteoporosis tratada con carbocalcitonina. Rev Cli Esp 1990; 186 (1): 24-40.*

179. *Perez Cano R, Montoya MJ, Moruno R, Galan F, Garrido M: La calcitonina en la prevención de la osteoporosis postmenopáusica. Rev Clin Esp 1990; 186(1): 45-50.*

180. *Marie PJ, Caulin F: Mechanisms underling the effects of phosphate and calcitonin on bone histology in postmenopausal osteoporosis. Bone 1986; 7: 12-22.*

181. *Marie PJ, Rasmussen H, Kuntz D, Caulin F: Effects of phosphate, calcitonin and combined therapy on bone in postmenopausal osteoporosis. Calccif Tissue Int 1983; 35(A): 11*

182. *Rico H, Hernández ER, López-Timoneda F: Efecto antiálgico de la calcitonina en la distrofia simpático refleja. Dolor Inflamación 1988; 1: 277-279.*

183. *Zamudio L, Gil F, Frías R: Evolución clínica de la enfermedad de Sudeck tratada con calcitonina sintética de salmón. Comp Inv Lat Am Mex 1988; 8 (2): 32-38.*

184. *Galmarini FC, Trapani CA: Evaluación de eficacia y tolerancia de calcitonina en metastasis óseas dolorosas. Rev Sud Oncol 1988; 9 (1): 22-33.*

185. *Agnusdei D, Civitalli R, Gonnelli S, Francini G, Camporeale A, Gennari C: Calcitonin and somatostatin induced analgesis in pain from cancer. In: Pain and Reproduction. Ed. AR Genazzani. USA, 1988.*

186. *Cacchettin M, Belometti S, Benvenuti M, and Segre: Farmacocinética y biodisponibilidad de la elcatonina (Asu 1,7 ect), tras la administración por vía nasal. Calciff Tissue Int 1992, 1: 33-40.*

187. *Caniggia A, Nuti R, Martini G, Turchetti V, and Righi G: Efectos clínicos y biológicos de las diferentes calcitoninas: papel de la carbocalcitonina. Rev Cli Esp 1990; 186 (1): 18-23.*

188. *Fatti F, Ghirardini M: Dos estudios de diseño doble ciego controlados con placebo sobre la eficacia y seguridad del spray nasal de elcatonina a dosis de 40 UE/día en mujeres postmenopáusicas. Calciff Tissue Int 1992; 1: 41-44.*

189. *Goisis M, Grossi F, Soncini R, and Vassellatti D: Valoración de la eficacia y de la tolerancia del spray nasal de elcatonina en pacientes con osteoporosis postmenopáusica. Congreso Internacional. Riva de Garda, Italia. Octubre 1989.*

190. *Palumbo G, Vaccaro F: Protección de la pérdida de masa ósea*

*con elcatonina en spray nasal en pacientes con osteoporosis postmenopáusica. Congreso Inernacional. Riva de Garda, Italia. Octubre 1989.*

191. *Zichella, et al: Utilización del spray nasal de elcatonina en la prevención y tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. Congreso Internacinal. Riva de Garda, Italia. Octubre 1989.*
192. *Elcatonin in the treatment of osteoporosis: results of a postmarketing surveillance study. Curr Ther Res 1989; 45(3): 502-514.*
193. *Dealler SF: Fenomenos electricos asociados a los huesos y las fracturas, y el uso terapeútico de la electricidad en la consolidación de fracturas. J Med Tecnol 1981; 5(2): 1-24.*
194. *Basset CAL: El desarrollo y la aplicación de campos electromagnéticos pulsados (PEMFS) en las fracturas no unidas y las artrodesis. Clínicas Ortopédicas de Norte America. Enero 1984;15(4).*
195. *Pilla A: Mechanisms of electrochemical phenomena in tissue repair and growth. Bioelectrochemistry and Bionergetics 1974; 1: 227-243.*
196. *Galvez Failde JM, Madroñero de la Cal A, Valls Cabrero M, et al: Magnetoterapia: bases físicas y biológicas de su aplicación terapeútica. Rehabilitación 1990; 24(1): 3-9.*
197. *Pérez Caballer AJ, De Pedro JA, Leon C, y Lopez-Duran L: Inducción de la osteogénesis mediante campos electricos pulsátiles (PEMFS). Nuestra experiencia. Inflamación 93 1993; 4: 389-392.*
198. *Marks SC, Popoff SN: Bone cell biology: the regulation of development, structure, and function in the skeleton. Am J Anatomy 1988; 183: 1-44.*
199. *Alvarez Sala M, Vázquez Gámez MA, García González C, Romero Romero B, Conejero Casares JA, Merchante Cobos T, Pérez Cano R: Síndrome de distrofia simpático refleja. Tratamiento con calcitonina vs campos magnéticos pulsantes. Valoración objetiva mediante D.E.X.A. Rehabilitación 1995; 29(4): 253-260.*
200. *Borsalino G, Bagnacani M, Bettati E, Fornaciari F, et al: Electrical stimulation of human femoral intertrochanteric osteotomies. Clin Orthop 1988; 237: 256-263.*
201. *Mammi GI, Rocchi R, Cadossi R, Massari L, Traina GC: The electrical stimulation of tibial os-*

*teotomies. Clin Orthop 1993; 288: 246-252.*

202. *Becker RO, Spadaro JA, Marino A: Clinical experiences with low intensity direct current stimulation of bone growth. Clin Orthop 1977; 124: 75-83.*
203. *Gupta TD, Jain VK, Tandon PN: Comparative study of bone growth by pulsed electromagnetic fields. Med & Biol Eng & Comut 1991; 29: 113-120.*
204. *Rinaldi E, et al: Treatment of infected pseudarthrosis of inferior limb with low-frequency pulsing electromagnetic fields. J Bioelectricity 1985; 4(1): 251-264.*
205. *Fontanesi G, Traina G, Gianceachi F, et al: Slow Healing fractures: can they be prevented?. Italian J Orthop Traumatol 1986; XII(3): 371-385.*
206. *Bagnacani M, Borsalino G, Fornaciari F: Effect of Electromagnetic fields stimulation on a vascular necrosis of the femoral head. Electricity and Magnetism in Biology and Medicine 1993.*
207. *Aaron RK, Lennox D, Bunce GE, Ebert T: The conservative treatment of osteonecrosis of the femoral head. Clin Orthop 1989; 249: 209-218.*
208. *Rispoli FP, Corolla FM, Mussner R: The use of low frequency pulsing electromagnetic fields in patients with painful hip prostheses. J Bioelectricity 1989; 7(2): 181-187.*
209. *Kennedy WF, Roberts CG, Zuege RC, Dicus W: Use of pulsed electromagnetic fields in treatment of loosened cemented hip prostheses. Clin Orthop 1993; 286: 198-205.*
210. *Leclaire R, Bourgouin J: Electromagnetic treatment of shoulder periarthritis: a randomized controlled trial of the efficiency and tolerance of magnetotherapy. Arch Phys Med Rehabil 1991; 72: 284-287.*
211. *Peña Arrebola A, Flores García M, Conejero Casares JA: Magnetoterapia en el dolor de espalda. En: Pastrana Pérez-Canales R: Dolor de espalda y rehabilitación. Ed Ferjisa. Madrid 1989; 145-152.*
212. *Tabrah F, Hoffmeier M, Gilbert F, Batkin S, Basset CAL: Bone density changes in osteoporosis-prone women exposed to pulsed electromagnetic fields (PEMFs). J Bone Miner Res 1990; 5(5): 437-442.*
213. *Russel RG: Homeostasis del calcio y posible papel de las citoquinas y los factores de crecimiento como reguladores el*

*metabolismo óseo. Calccif Tissue Int 1992; 1: 8-21.*

214. *Spector TD, Huskisson: A rational approach to the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. Drugs 1989; 37: 205-211.*
215. *Lindsay R: Prevention and treatment of osteoporosis. The Lancet 1993; 341: 801-805.*
216. *Rico Lenza H: Tratamiento de la osteoporosis invoutiva: aspectos farmacológicos. Rev Esp Geriatr y Gerontol 1990; 25 (1): 31-36.*
217. *Stevenson JC: Calcitonin in combination with estrogens for the prevention of postmenopausal bone loss. In: International Symposium on osteoporosis, Denmark 1987.*
218. *Manolagas SC, Jilka RL: Mechanisms of disease. Bone marrow, cytokines, and bone remodeling. N Engl J Med 1995; 332 (5): 305-311.*
219. *Patel S, Lyons AR, Hosking DJ: Drugs used in the treatment of metabolic bone disease. Drugs 1993; 46(4): 594-617.*
220. *Ross RK, Pike Mc, Henderson BE, Marck TM, lober RA: Stroke prevention and oestrogen replacement therapy. The Lancet 1989; 1: 505.*
221. *Grey AB, Cundy TF, Reid IR: Continuous combined oestrogen/ progestin therapy is well tolered and increses bone density at the hip and spine in posmenopausal osteoporosis. Clin Endocrinol 1994; 40: 671-677.*
222. *Sowers MF: Epidemiology of calcium and Vitamin D in bone loss. Symposium: Nutritional Epidemiology of Chronic disease. Am Inst of Nutrition 1993.*
223. *Bell NH, et al: Diclofenac sodium inhibits bone resortion in postmenopausal women. Am J Med 1994; 96: 349-353.*
224. *Cummings SR: Bone mass and bone loss in the elderly: a special case ?. Int Fertil 1993; 38 (2): 92-97.*
225. *Chapuy MC et al: Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in elderly women. N Engl J Med 1992; 327: 1637-42.*
226. *Reichel H, Koeffler HP, Norman AW: The role of the vitamin D endocrine systen in health and disease. N Engl J Med 1989; 320(15): 980-991.*
227. *Farrenrons Minguella J, González Sastre F: Vitamina D: Implicaciones clínico-terapéuticas. Med Clín (Barc) 1985; 84: 700-711.*
228. *Silverber SJ, Shane E, De la*

*Cruz L, Segre GR, Clemens TL, Bilezikien JP: Abnormalities in parathyroid hormone secretion and 1-25(OH)2D3 formation in women with osteoporosis. N Engl J Med 1989; 320(5): 277-281.*

229. *Riggs BL, Nelson KI: Effect of long term treatment with calcitriol on calcium absortion and mineral metabolism in postmenopausal osteoporosis. Clin Endocrinol Metab 1985; 61 (3): 457-461.*
230. *Nordin C, Morris HA: osteoporosis and vitamin D. J Cellular Biochemistry 1992; 49: 19-25.*
231. *232.Geusens P, Vanderschueren D, Verstraten A, Dequeker J, Devos P, Bouillon R: Short-term course of 1-25(OH)2D3 stimulates osteoblasts but not osteoclasts in osteoporosis and osteoarthritis. Calciff Tissue Int 1991; 49: 168-173.*
232. *Chapuy MC, Arlot ME, Delmas PD, Meunier PJ: Effect of calcium and cholecalciferol treatment for three years on hip fractures in elderly women. Br Med J 1994; 308: 1081-1082.*
233. *Palmieri G, Pitcock J, Brown P, Karas J, Roen L: Effect of calcitonin and vitamin D in osteoporosis. Calciff Tissue Int 1989; 45: 137-141.*
234. *Johston CC, Miller JZ, Slemenda CW, et al: Calcium supplementation on increases in bone mineral density in children. N Engl J Med 1992; 327: 82-87.*
235. *Rico H, Revilla M, Villa LF, Alvarez de Buergo M, Arribas I: Longitudinal study of the effect of calcium pidolate on bone mass in eugonadal women. Calciff Tissue Int 1994; 54: 477-480.*
236. *Murphy S, Khaw KT, May H, Compston JE: Milk consumption and bone mineral density in middle aged and elderly women. Br Med J 1994; 308: 989-941.*
237. *Kelly P, Pocock NA, Sambrook PN, Eismon JA: Dietary calcium, sex hormones and bone mineral density in men. Br Med J 1990; 300: 1361-1364.*
238. *Ekmon M, Reizenstein P, Teigen SW, Ronnerberg R: Comparative absorption of calcium from carbonate tablets, lactogluconate /carbonate effervescent tablet, and chloride solution. Bone 1991; 12: 93-97.*
239. *Prince RL et al: Prevention of postmenopausal osteoporosis: a comparative study of exercice, calcium supplementation, and hormone-replacement therapy. N Engl J Med 1991; 325: 1189-1995.*

240. *Holbrook TL, Barret-Cannor E, Wingard Dl: Dietary calcium and risk of hip fracture 14-years prospective population study. The Lancet 1988; 2: 1046-1049.*
241. *Dawson-Hughes B, et al: A controlled trial of effect of calcium supplementation on bone density in postmenopausal woman. N Engl J Med 1990; 323(13): 878-883.*
242. *Rüegsegger P, Keller A, and Dambacher MA: Comparación de los efectos terapéuticos del compuesto oseína-hidroxiapatita y el carbonato cálcico en mujeres osteoporóticas. Osteoporosis Int 1995; 5: 30-34.*
243. *Sheikl MS, Fardtran JS: Calcium bioavailability from calcium carbonate preparations. N Engl J Med 1990; 323(13):921.*
244. *Jelleff C, Shangraw RF: Nutriotional and pharmaceutical aspects of calcium supplementation. American Pharmacy 1987; 27(2): 49-57.*
245. *Kannus P, Haapasalo H, Sievanen H, Oja P, Vuori I: The site specific effects of long-term unilateral activity on bone mineral density and content. Bone 1994; 15: 279-284.*
246. *Haapasalo H, Kannus P, Sievanen H, Oka P, Vuori I: Long-term unilateral loading and bone mineral density and content in female squash players. Calcif Tissue Int 1994; 54: 249-255.*
247. *Wolman RL, Clark P, McNally E, Harries M, Reeve J: Estado menstrual y ejercicio como determinantes de la densidad ósea trabecular espinal en atletas femeninas. Br Med J 1991; 1: 18-20.*
248. *Wolman RL, et al: Menstrual state and exercices as determinants of spinal trabecular bone density in female athletes. Br Med J 1990; 301: 516-518.*
249. *Prior JC, Vigna YM, Schechter MT, Burgess AE: Spinal bone loss and ovulatory disturbances. N Engl J Med 1990; 323(18): 1221-1227.*

ña Belén Romero Romero
Osteoporosis experimental. Respuesta a los campos magnéticos y el tratamiento con calcitonina

Apto cum laude

2 mayo 96