

---

**Universidad de Valladolid**

Facultad de Medicina

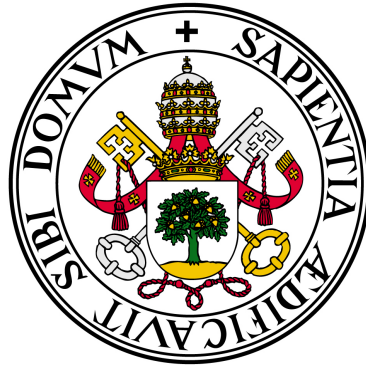
Departamento de Biología Celular, Histología y Farmacología

**Eficacia de la calcitonina en la prevención de  
fracturas óseas osteoporóticas. Un metaanálisis**

Presentada por María Sáinz Gil

Dirigida por:  
Alfonso Carvajal García-Pando

Valladolid, 2008



Universidad de Valladolid

Facultad de Medicina

Departamento de Biología Celular, Histología y Farmacología

**EFICACIA DE LA CALCITONINA EN LA PREVENCIÓN DE FRACTURAS  
ÓSEAS OSTEOPORÓTICAS. UN METAANÁLISIS**

María Sáinz Gil

Valladolid, 2008



**AUTORIZACIÓN DEL DIRECTOR DE TESIS  
(Art. 11.3 del R.D. 56/2005 de 21 de enero)**

**Dr. D. ALFONSO CARVAJAL GARCÍA-PANDO**, con D.N.I. nº 6.194.373J, profesor del departamento de **BIOLOGÍA CELULAR, HISTOLOGÍA Y FARMACOLOGÍA**, como Director de la Tesis Doctoral titulada "**EFICACIA DE LA CALCITONINA EN LA PREVENCIÓN DE FRACTURAS ÓSEAS OSTEOPORÓTICAS. UN METAANÁLISIS**"; presentada por

**Dña. MARÍA SÁINZ GIL**, alumna del programa M07 Farmacología, impartido por el departamento de **Biología Celular, Histología Y Farmacología**, autoriza la presentación de la misma, considerando que **cumple los requisitos necesarios para se presentada como Tesis Doctoral en la Universidad de Valladolid.**

Valladolid, 22 de mayo de 2008

El Director de la Tesis,

Fdo.: .....

ILMO. SR. PRESIDENTE DE LA COMISIÓN DE DOCTORADO

# Indice

---

---

Resumen .....	1
Introducción .....	2
El hueso .....	2
Funciones y estructura óseas .....	2
El remodelado óseo y la regulación hormonal del calcio .....	5
Osteoporosis y fracturas osteoporóticas.....	8
Las consecuencias clínicas de la osteoporosis: las fracturas óseas.....	12
Clasificación de la osteoporosis .....	14
Factores de riesgo para la aparición de osteoporosis y de fracturas osteoporóticas.....	22
Epidemiología de la osteoporosis y de las fracturas osteoporóticas.....	29
Diagnóstico de la osteoporosis y riesgo de sufrir fracturas osteoporóticas .....	32
Tratamiento de la osteoporosis.....	39
Calcitonina.....	60
Estructura química.....	61
Acciones fisiológicas.....	64
Características farmacocinéticas .....	65
Mecanismo de acción y acciones de la calcitonina .....	67
Aparición de resistencia al tratamiento con calcitonina .....	68
Reacciones adversas .....	70
Consumo de calcitonina.....	71
Utilización clínica de la calcitonina .....	72
La calcitonina en la prevención de la pérdida de masa ósea .....	73
La calcitonina en el tratamiento del dolor osteoporótico.....	75
La calcitonina en la prevención de las fracturas óseas .....	76
Objetivos.....	77
Objetivo general.....	77
Objetivos específicos.....	78
Método.....	79
Búsqueda bibliográfica .....	79
Criterios de selección .....	80
Extracción de la información .....	81

Análisis estadístico.....	82
Cálculo de los resultados individuales de cada estudio.....	83
Métodos de combinación de los efectos .....	84
VARIABLES ESTUDIADAS .....	87
Fuentes de heterogeneidad.....	88
Análisis de subgrupos y de sensibilidad .....	89
Sesgo de publicación.....	93
Resultados.....	94
Selección de ensayos clínicos. Resultados de la búsqueda bibliográfica .....	95
Ensayos clínicos excluidos del metaanálisis .....	97
Ensayos clínicos incluidos en el metaanálisis .....	99
Descripción de las características principales de los ensayos clínicos incluidos en el metaanálisis .....	102
Ensayos clínicos sobre nuevas fracturas vertebrales.....	106
Ensayos clínicos sobre nuevos pacientes con fracturas vertebrales.....	110
Ensayos clínicos sobre número de nuevos pacientes con fracturas periféricas.....	114
Ensayos clínicos sobre número de nuevos pacientes con fracturas de cadera .....	117
Metaanálisis de los estudios que valoran la eficacia de la calcitonina en la prevención de las fracturas osteoporóticas.....	120
Efecto de la calcitonina cuando se combinan todos los estudios sin tener en cuenta el tipo de osteoporosis .....	121
Efecto de la calcitonina cuando se combinan los estudios según el tipo de osteoporosis .....	133
Efecto de la calcitonina en pacientes con osteoporosis secundaria al tratamiento con corticoides .....	143
Reacciones adversas .....	153
Discusión.....	156
Efecto de la calcitonina en la prevención de fracturas osteoporóticas cuando no se tiene en cuenta el tipo de osteoporosis.....	158
Efecto de la calcitonina en la prevención de fracturas osteoporóticas según el tipo de osteoporosis .....	160
Efecto de la vía y de la frecuencia de administración .....	167
Efecto de la dosis .....	169
Efecto de calcitonina en función de que existan o no fracturas previas .....	171
Análisis por duración del tratamiento .....	171
Análisis según el riesgo estimado en distintas áreas geográficas de sufrir una fractura de cadera .....	172
Análisis de sensibilidad.....	172
Sesgo de publicación.....	176

---

Limitaciones y fortalezas del metaanálisis.....	178
Conclusiones.....	185
Bibliografía .....	188
Anexos.....	245
Anexo1_Gráficos Forest Plot .....	246
Anexo2_Hoja de recogida de datos .....	251
Anexo3_Cartas.....	261

# Resumen

---



La osteoporosis es un trastorno caracterizado por una disminución de la resistencia ósea que predispone a una persona a un riesgo aumentado de fractura. Existen varios fármacos indicados en el tratamiento de la osteoporosis que han demostrado contribuir al mantenimiento de una masa ósea adecuada e incluso disminuir el riesgo de fracturas. La calcitonina es uno de estos fármacos. Se trata de una hormona polipeptídica con actividad antirresortiva que contribuye a mantener la masa ósea y, por tanto, a mejorar la resistencia del hueso. Se han llevado a cabo numerosos ensayos clínicos con este fármaco en los que se ha observado una reducción del riesgo de fracturas osteoporóticas, pero ninguno de ellos poseía la potencia estadística suficiente como para concluir que la calcitonina sea eficaz en este sentido. Ante esta situación, la realización de un metaanálisis con los ensayos clínicos que han evaluado la eficacia de la calcitonina en la prevención de fracturas osteoporóticas, puede proporcionar la potencia estadística necesaria para llegar a alguna conclusión con respecto al problema que se plantea. El trabajo que se presenta afronta la realización de dicho metaanálisis. Este metaanálisis ha evaluado la eficacia de la calcitonina en la prevención de distintos tipos de fracturas osteoporóticas y, además, ha tenido en cuenta los distintos tipos de osteoporosis – posmenopáusica, primarias no relacionadas con la menopausia y secundaria a corticoides -, así como otros factores como la dosis, vía y frecuencia de administración, entre otros. Los resultados muestran, de manera significativa, que la calcitonina es eficaz en la prevención de distintos tipos de fracturas osteoporóticas en pacientes con osteoporosis primarias y, sobre todo, en mujeres posmenopáusicas. No se observa, sin embargo, eficacia en pacientes con osteoporosis secundaria a corticoides.

# Introducción

---

## **El hueso**

### Funciones y estructura óseas

El hueso es la estructura fundamental que forma el esqueleto. Se caracteriza por la rigidez y resistencia del tejido por el que está formado. Posee funciones estructurales y metabólicas, ya que contribuye a dar forma al cuerpo, soporta su peso y permite el movimiento junto con los músculos; además, protege a los órganos internos, alberga a la médula ósea y actúa como reservorio de calcio, fósforo y otros iones.

El esqueleto humano está compuesto por más de 200 huesos, los cuales poseen formas y tamaños muy diversos, según sus funciones. La estructura

Íntima de todos ellos es la misma y pueden observarse dos tipos distintos de tejido óseo: el tejido compacto o cortical y el tejido esponjoso o trabecular. El tejido óseo compacto es un tejido denso que se localiza en la superficie de los huesos y constituye el 80% del volumen óseo. Su unidad estructural se denomina osteona o *Sistema de Havers* y consiste en un conjunto de laminillas óseas concéntricas dispuestas alrededor de un canal por el que discurren vasos sanguíneos y linfáticos y algunos nervios. El resto del tejido óseo compacto o cortical lo constituyen laminillas intersticiales no concéntricas. En cuanto al tejido óseo trabecular, se encuentra en la cara interna de los huesos a continuación del tejido compacto, es predominante en las vértebras y en las epífisis de los huesos largos y supone el 20% en volumen del total de hueso. Está constituido por una malla rígida formada por placas estrechas y delicadas de hueso mineralizado, denominadas trabéculas. Éstas se orientan según las líneas de fuerza a las que el hueso es sometido y dividen el volumen interior del mismo en cámaras comunicadas, ocupadas por médula roja hematopoyética o médula amarilla adiposa, dando lugar a una estructura porosa.

El hueso se compone de una matriz orgánica y de una fase mineral sólida. La matriz orgánica supone alrededor del 30% del hueso compacto, está compuesta en su mayoría por fibras de colágeno tipo I y en una pequeña proporción por la sustancia fundamental -líquido extracelular y proteoglicanos fundamentalmente-. La fase mineral, el 70% restante, está integrada por sales de calcio y fosfato, principalmente hidroxapatita, y algunos otros iones como sodio, magnesio, potasio y carbonato. Las fibras de colágeno y las sales, en forma de cristales se colocan de forma entrecruzada, confiriendo al hueso una resistencia extrema a la tensión y a la compresión.

Por último, están los componentes celulares, que constituyen entre el 1 y el 2% del volumen total del hueso y se hallan en el interior de pequeños compartimentos o lagunas. Existen tres tipos principales de células óseas. Los *osteoblastos* son las células que sintetizan y segregan la matriz orgánica. Se

sitúan formando una capa continua sobre la superficie ósea en formación y sobre las cavidades vaciadas durante el proceso de resorción del hueso. Forman la matriz ósea secretando monómeros de colágeno y sustancia fundamental que conjuntamente crean un tejido inicial llamado osteoide sobre el que posteriormente precipitarán las sales de calcio formando el tejido óseo definitivo. Los *osteocitos* son osteoblastos que han quedado recluidos dentro del tejido osteoide sintetizado por ellos mismos. Se mantienen en contacto entre ellos y con el sistema vascular y se encargan del intercambio metabólico entre el hueso y la sangre. Los *osteoclastos* son las células que llevan a cabo la resorción ósea. Para ello poseen un "borde en cepillo" especializado por donde se unen al hueso y liberan enzimas proteolíticas y ácidos que les permiten digerir la matriz y disolver las sales minerales. Son células grandes, multinucleares y fagocitarias, por lo que atrapan los productos de la degradación y los liberan después a la sangre.

El hueso, al contrario de lo que podría parecer, se comporta como un sistema dinámico. Su crecimiento comienza en la vida embrionaria y continúa hasta la pubertad, aumentando tanto en longitud como en espesor. El proceso de modelado conserva de manera aproximada la conformación externa del hueso desde la etapa fetal hasta la vida adulta, respondiendo a las presiones y fuerzas que se ejercen sobre el mismo durante este tiempo. Es un sistema capaz de adaptar su resistencia al grado de tensión que soporta y de cambiar su forma según los patrones de sobrecarga. El tejido óseo envejecido va sustituyéndose continuamente por tejido óseo nuevo mediante un proceso denominado remodelado óseo, que se produce por el equilibrio de dos actividades celulares opuestas sobre la misma superficie ósea -resorción y formación-. De esta manera el hueso mantiene sus propiedades de dureza y resistencia. El remodelado óseo es un proceso cíclico, consecuencia de la acción coordinada de un conjunto de células que se denomina Unidad de Remodelado Óseo. Este proceso procura la renovación de un 5-10% del esqueleto cada año, y permite también al hueso responder a las necesidades dinámicas y metabólicas del organismo a medio o largo plazo.

## El remodelado óseo y la regulación hormonal del calcio

Un ciclo de remodelado comienza con la resorción ósea. Esta es llevada a cabo por los osteoclastos, los cuales se adhieren a la superficie ósea y durante un periodo de dos a tres semanas excavan el hueso dando lugar a una cavidad llamada *laguna de Howship*. A continuación y tras un periodo de reposo de una o dos semanas, los osteoclastos son sustituidos por osteoblastos, que depositan matriz ósea no mineralizada u osteoide, y gradualmente rellenan el espacio reabsorbido durante unos tres meses. El osteoide es mineralizado posteriormente y da como resultado hueso maduro, que continuará aumentando su densidad mineral en un proceso de mineralización secundaria más lento.

La diferencia entre el volumen de hueso resorbido y formado se denomina balance óseo, y será negativo cuando la resorción supere a la formación, situación que llevará a una pérdida neta de masa ósea. Ésta puede tener lugar en casos de recambio óseo alto, cuando los osteoclastos excavan cavidades tan profundas que los osteoblastos no son capaces de rellenas; pero también cuando el recambio óseo es bajo, es decir, cuando los osteoblastos presentan formación ósea reducida que no es capaz de compensar una resorción normal. En condiciones normales la masa ósea del adulto alcanza su máximo valor entre los 30 y los 35 años de edad en el caso del hueso cortical, y probablemente antes en el caso del hueso esponjoso. En ese momento las tasas de formación y resorción óseas disminuyen con respecto al periodo anterior de máximo crecimiento. A partir de ahí se observa una lenta reducción del hueso cortical en ambos sexos, de aproximadamente 0,2-0,5% cada año; la pérdida de hueso esponjoso probablemente comience antes en las mujeres, en las que además, alrededor de la menopausia, la pérdida ósea se acelera.

La regulación del intercambio de calcio entre los huesos y los líquidos corporales es necesaria para mantener el balance óseo y para regular los niveles de calcio extracelular. Debido a que el calcio desempeña un papel clave en muchos procesos fisiológicos y a que pequeñas modificaciones en su concentración plasmática pueden tener notables consecuencias, esta debe estar perfectamente controlada, encontrándose su valor normal en torno a 8,5-10,5 mg/dl. Los huesos almacenan la mayor parte del calcio del organismo, por lo tanto actúan como grandes reservorios, liberando calcio cuando disminuye su concentración en el líquido extracelular y almacenándolo en situaciones de exceso.

En el remodelado óseo y en la homeostasis del calcio juegan un papel muy importante dos hormonas: la hormona paratiroidea y la calcitonina. Estas dos hormonas poseen funciones antagónicas, de modo que la hormona paratiroidea aumenta las concentraciones de calcio iónico extracelular y la calcitonina las disminuye. El mecanismo mediante el cual estas dos hormonas provocan estos cambios implica tanto a la actividad de las distintas células óseas como a la absorción intestinal y a la excreción renal de calcio y fosfato. Cuando disminuyen los niveles de calcio plasmático se produce un incremento en la producción y secreción de la hormona paratiroidea por parte de las glándulas paratiroides. Esta hormona aumenta la absorción de calcio y fosfato desde el hueso mediante dos procesos. En una primera fase rápida se da un fenómeno denominado osteolisis que es llevado a cabo, al contrario de lo que se pueda pensar, por los osteocitos y los osteoblastos. Posteriormente, en una fase más lenta y mejor conocida, esta hormona activa los osteoclastos induciendo el proceso de resorción ósea. A nivel renal, la hormona paratiroidea disminuye la excreción de calcio y a nivel intestinal aumenta la absorción del mismo, lo que contribuye a aumentar el calcio sérico. La calcitonina ejerce la acción contraria y es secretada por la glándula tiroides cuando aumenta la concentración de calcio en el plasma. Su función es disminuir el calcio en sangre y para ello reduce la actividad de los osteoclastos e impide la formación de osteoclastos nuevos, lo que inhibe el proceso de resorción ósea.

La vitamina D participa también en el metabolismo del calcio. El compuesto más importante del grupo de la vitamina D, el colecalciferol, se forma sobre todo en la piel por acción de la luz solar, aunque también se obtiene de la dieta. Este compuesto debe transformarse, para ser activo, en el 1,25-dihidroxicolecalciferol ( $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ ). Esta transformación se produce en el hígado y en el riñón y está regulada por la hormona paratiroidea. La acción principal de la vitamina D consiste en aumentar la absorción de calcio en el tubo digestivo; también tiene importantes efectos tanto sobre el depósito como sobre la resorción de las sales de calcio sobre el hueso.



## Osteoporosis y fracturas osteoporóticas

A principios del siglo XIX aparecen las primeras descripciones de ocurrencia de fracturas de cadera y muñeca y de reducción de la masa ósea relacionadas con la edad. El término osteoporosis se utilizó por primera vez por un patólogo francés llamado Lobstein en 1820, aunque no fue hasta mucho más avanzado el siglo cuando se distinguió histológicamente de la osteomalacia. Posteriormente hubo un periodo en que esta nueva entidad nosológica recibió escasa atención clínica y científica y hubo que esperar hasta el año 1940 para que se definieran claramente los elementos característicos del metabolismo óseo y el "síndrome clínico de la osteoporosis", gracias al trabajo de Albright y cols. (1941). Desde entonces y en particular en los últimos 15 años, ha habido grandes avances en el conocimiento de la fisiopatología y de las causas de esta enfermedad, así como de las técnicas para observar el esqueleto y de las terapias para tratarla (O'Neill, 2005).

En cuanto a su etimología, la palabra osteoporosis está formada por las partículas o lexemas procedentes del griego *oste(o)-*; *por(o)-* y *-ōsis* que significan hueso, poro y degeneración, respectivamente. El diccionario de la Real Academia Española la define como: "Fragilidad de los huesos producida por una menor cantidad de sus componentes minerales, lo que disminuye su densidad". A rasgos generales, la osteoporosis es la consecuencia de un desequilibrio entre la formación y la resorción óseas con predominio de esta última, lo que provoca una pérdida de masa ósea y un aumento de la fragilidad del hueso. Esta fragilidad no va a depender solamente de la densidad mineral ósea, sino que existen otros factores como la arquitectura ósea, las propiedades estructurales del hueso y la tasa de intercambio óseo, que a su vez están determinados por factores genéticos o ambientales adquiridos durante la fase fetal, la infancia y la pubertad. Una escasez de la masa ósea puede ser la causa de que un hueso sea débil, aunque no es este el

único factor que condiciona la mayor o menor resistencia ósea (Seeman, 2002).

En las conferencias de consenso sobre osteoporosis que tuvieron lugar en 1990 y 1993, se acordó designar a la osteoporosis como la “enfermedad del esqueleto que se caracteriza por una masa ósea disminuida y un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo que conlleva una mayor fragilidad del mismo y una mayor susceptibilidad de fractura” (*Consensus Development Conference, 1991; Consensus Development Conference, 1993*). Esta definición de osteoporosis proporciona una idea más exacta de la alteración ya que incluye el término microarquitectura. Introduce, en este sentido, el concepto de calidad del hueso, complementando al de cantidad, para tratar de explicar las causas que dan lugar a la fragilidad ósea. En un reciente panel de consenso de los *Nacional Institutes of Health* de los Estados Unidos, se definió finalmente osteoporosis como: “enfermedad esquelética caracterizada por una resistencia ósea disminuida que predispone a una persona a un riesgo aumentado de fractura” (*NIH Consensus Conference, 2001*); el término resistencia ósea amplía la definición ya que integra los conceptos de cantidad y de calidad óseas (tabla 1).

Tabla 1. Propiedades y componentes que determinan la resistencia de los huesos

cantidad ósea	calidad ósea
masa	macroarquitectura (ej. geometría ósea)
densidad mineral	microarquitectura
tamaño	<ul style="list-style-type: none"> <li>• conectividad</li> </ul>
	recambio óseo
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• resorción</li> <li>• formación</li> </ul>
	propiedades del material óseo
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mineralización</li> <li>• microfracturas</li> <li>• calidad y cantidad del colágeno</li> </ul>

La introducción de la densitometría ósea permitió establecer unos valores de referencia para la densidad ósea, precisar los límites de la normalidad y determinar los grados de disminución de la misma. La densidad ósea viene expresada como gramos de mineral por área o volumen, y en un individuo concreto vendrá determinada por el pico de masa ósea alcanzado en la juventud y por la pérdida ósea acumulada en los años posteriores. En 1994 la OMS elaboró un documento en el que se distinguía entre osteoporosis y osteopenia en función de la densidad mineral ósea, único factor de los que determinan la resistencia ósea que puede ser medido con relativa facilidad. Como valor de referencia se utiliza la densidad mineral ósea de la población joven cuando se alcanza el pico máximo de masa ósea, a la que se denomina *T-score*. Así, se considera osteoporosis cuando el valor de densidad mineral ósea es de al menos -2,5 desviaciones estándar por debajo del valor medio de la población joven y sana (tabla 2) (OMS, 1994).

Tabla 2. Valoración de la osteoporosis de acuerdo con la densidad mineral ósea

valoración ósea	densidad mineral ósea en la cadera
normal	$T\text{-score} \geq -1 \text{ SD}$
osteopenia	$T\text{-score} < -1 \text{ y } > -2,5 \text{ SD}$
osteoporosis	$T\text{-score} < -2,5 \text{ SD}$
osteoporosis establecida o grave	$T\text{-score} < -2,5 \text{ SD}$ y al menos una fractura por fragilidad ósea

Estos criterios para definir la osteoporosis son los más extendidos y aceptados en las revisiones y guías al uso. Sin embargo, no parece claro cómo deben aplicarse estos criterios diagnósticos en hombres o en niños, o en diferentes grupos étnicos, ya que estos fueron establecidos para mujeres caucásicas posmenopáusicas. Por otro lado, la ambigüedad de estos criterios en cuanto a las regiones del sistema esquelético donde debe realizarse la medición y los métodos e instrumentos más adecuados, impedía una unidad de criterios y favorecía la discrepancia entre los expertos a la hora de diagnosticar la osteoporosis.

Recientemente se han especificado la técnica densitométrica, la región ósea y los rangos de densidad ósea de la población que debían utilizarse como referencia y, además, se han hecho extensivos también para los hombres. Por tanto, la definición estándar internacional de osteoporosis para mujeres posmenopáusicas y hombres de 50 años o más es la existencia de una densidad mineral ósea, medida en el cuello femoral mediante absorciometría dual de rayos X (DXA), de 2,5 SD o más por debajo de la densidad mineral ósea de referencia. La densidad mineral ósea de referencia será la media de la densidad ósea de las mujeres adultas jóvenes, usando los datos estándar de la

base de datos de referencia NHANES III (*National Health and Nutrition Examination Survey*) de los Estados Unidos, en mujeres caucásicas de entre 20 y 29 años (OMS, 2007).

Con independencia de la utilidad de la medida de la densidad mineral ósea, la gravedad de la osteoporosis no radica en la menor densidad o calidad ósea, sino en la manifestación clínica de este trastorno: las fracturas. Estas son las verdaderas complicaciones a prevenir ya que conllevan un alto riesgo de morbilidad y mortalidad. Cada vez más autores manifiestan la necesidad de hacer una distinción entre el diagnóstico de osteoporosis y la valoración del riesgo de fracturas, es decir, diferenciar entre los umbrales diagnósticos y los umbrales que requerirían una intervención terapéutica. Esto implicaría tener en cuenta no sólo la densidad ósea, sino además otros factores de riesgo de fracturas y anormalidades que también contribuyen a la fragilidad del hueso, como son la influencia genética, los factores ambientales, el riesgo de caídas, etc. (Kanis, 2002a).

## Las consecuencias clínicas de la osteoporosis: las fracturas óseas

La osteoporosis como tal, es decir, la pérdida de masa ósea, es asintomática. El problema de un hueso frágil es la tendencia a sufrir fracturas, manifestaciones clínicas de la osteoporosis que, en función del lugar donde se produzcan, predispondrán a las personas que las sufren a un mayor dolor de espalda, una disminución de la altura, de la movilidad y de la capacidad funcional y a una mayor mortalidad. Las fracturas más comunes e incapacitantes de la osteoporosis son las fracturas vertebrales y las fracturas de la articulación de la cadera; también se asocian a osteoporosis las fracturas del húmero, del antebrazo distal y de las costillas.

### *Fracturas vertebrales*

La fractura vertebral osteoporótica puede producir dolor – no siempre –, pérdida de altura corporal y deformidades posturales (cifosis). No se afectan ni las primeras vértebras torácicas – por encima de la T4 – ni las cervicales. El aplastamiento de las vértebras no suele producir compresiones nerviosas, pero la cifosis puede originar cierta restricción ventilatoria – la mayoría de las veces sin trascendencia – y limitaciones funcionales que pueden alterar la calidad de vida del paciente, además de tener repercusiones psicológicas debido a un impacto negativo en la imagen corporal y la autoestima (González Macías, 2006).

Existen 3 tipos de fracturas vertebrales en función de la forma que adopta el cuerpo vertebral al deformarse: fracturas en cuña, fracturas bicóncavas y fracturas por aplastamiento; además, según el grado de deformación de la vértebra, pueden existir varios niveles de gravedad.

### *Fractura de cadera*

Se debe en general a una caída, habitualmente hacia un lado o hacia atrás, de forma que se golpea directamente sobre la región glútea. La fractura de cadera se acompaña de un incremento notable de la morbilidad y la mortalidad. La mortalidad es mayor durante el primer año transcurrido tras la fractura y aumenta con la edad (Keene y cols., 1993). Las causas de la muerte pueden ser debidas directamente a la fractura o a sus complicaciones - quirúrgicas, embólicas, cardiopulmonares - (Farahmand y cols., 2005). Aunque también es más frecuente en las mujeres, la mortalidad asociada a este tipo de fracturas es mayor en los hombres (Center y cols., 1999).

### *Fractura de Colles*

La fractura de Colles es la fractura del extremo distal del antebrazo o muñeca, normalmente por rotura del radio o del cúbito. La fractura de muñeca se da a edades más tempranas que la de cadera, en parte por la importancia que tiene en su génesis la pérdida de hueso trabecular (como en las fracturas vertebrales) y en parte por la distinta forma de caer que tienen las personas más jóvenes. Este tipo de fracturas no suponen un aumento de la mortalidad y su morbilidad es inferior a la de las fracturas vertebrales y de cadera.

### Clasificación de la osteoporosis

Inicialmente, se clasificó a la osteoporosis en posmenopáusica y senil, identificando a los estrógenos y andrógenos como los agentes implicados, respectivamente (Albright y cols., 1941). Posteriormente se distinguieron tres síndromes según el lugar donde se producía la fractura (zona distal del brazo, cuello femoral, aplastamiento vertebral) (Nordin, 1971). Más tarde se señalaron de nuevo dos tipos de osteoporosis según la epidemiología de las fracturas, los patrones de la pérdida ósea y el comportamiento de la hormona paratiroidea, y se denominaron osteoporosis tipo I y tipo II, términos que sustituían a los términos anteriores de osteoporosis posmenopáusica y osteoporosis senil (Riggs y cols., 1983). Otra clasificación posterior agrupó a la osteoporosis posmenopáusica y a la osteoporosis senil en un mismo síndrome, aunque producido de formas diferentes, que era consecuencia en ambos casos de un déficit de estrógenos (Riggs y cols., 1998).

Se conoce en la actualidad que la osteoporosis es consecuencia de múltiples factores y, por tanto, es difícil establecer límites claros entre unos tipos y otros. Parece que la clasificación más útil es la de osteoporosis primaria y

osteoporosis secundaria, incluyendo dentro de las osteoporosis primarias los dos tipos de osteoporosis involutivas que inicialmente se habían descrito (osteoporosis posmenopáusica y senil), aunque algunos autores todavía mantienen la denominación de osteoporosis tipo I y tipo II. Se incluiría también dentro de la osteoporosis primaria la osteoporosis idiopática, que es aquella que se da en personas jóvenes y sin una causa identificada. Las osteoporosis secundarias corresponderían a aquellas que se producen como consecuencia de alguna enfermedad o de reacciones adversas a fármacos (ver tabla 3).

Tabla 3. Clasificación de la osteoporosis

osteoporosis primarias	osteoporosis secundarias
involutiva <ul style="list-style-type: none"> <li>• posmenopáusica (tipo I)</li> <li>• senil (tipo II)</li> </ul>	endocrinas genéticas hemáticas
idiopática <ul style="list-style-type: none"> <li>• juvenil</li> <li>• del adulto joven</li> </ul>	medicamentosas inmovilización otras

### *Osteoporosis primaria*

#### *Osteoporosis juvenil idiopática*

La osteoporosis juvenil idiopática es el término aplicado a aquella osteoporosis primaria de etiología desconocida que se presenta durante la infancia (Dent y cols., 1965). Es una enfermedad muy rara, que afecta principalmente a niños en la época previa a la pubertad. En los últimos años se ha mejorado en los



procedimientos para diagnosticar esta enfermedad, sin embargo, sus causas y mecanismos fisiopatológicos permanecen sin aclarar y la diversidad de sus características clínicas ha limitado el establecimiento de un tratamiento adecuado.

Las principales características de la osteoporosis juvenil idiopática son la aparición de los síntomas antes de la pubertad, el dolor de espalda y de extremidades, la dificultad para andar, la evidencia radiológica de hueso nuevo y la aparición de múltiples fracturas, normalmente en las metáfisis de los huesos y en los cuerpos vertebrales. El diagnóstico se basa en la exclusión de otras causas de osteoporosis incluyendo trastornos congénitos como osteogénesis imperfecta, homocisteinuria o el Síndrome de Turner y trastornos adquiridos como enfermedad celíaca, trastornos endocrinos, inmovilización, cáncer o el uso de esteroides.

Con la excepción de los casos más graves, los pacientes con osteoporosis juvenil idiopática se recuperan completamente al cabo de 3 o 4 años. El dolor óseo desaparece prácticamente tras dos años desde el comienzo de la enfermedad y posteriormente comienza a normalizarse la fuerza muscular. Durante la fase aguda de la enfermedad puede afectarse el crecimiento pero este se recupera de manera normal más adelante. En los casos más graves pueden quedar secuelas permanentes tales como escoliosis o deformidades de la espina dorsal y de las costillas (Lorenc y cols., 2002).

### *Osteoporosis del adulto joven y osteoporosis premenopáusica*

En este grupo se incluirían aquellas osteoporosis que ocurren en adultos y para las que no se encuentra una causa identificable. Pocos estudios han abordado de forma concienzuda la identificación de las causas de osteoporosis en adultos jóvenes. En un estudio realizado en 111 mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas menores de 55 años y con valores de *T-score* por debajo

de -2,0, no se pudo identificar la causa de la osteoporosis en el 34 % de las mujeres (Moreira-Kulac y cols., 2000). De igual forma, en otro estudio llevado a cabo en 52 mujeres premenopáusicas osteoporóticas de entre 20 y 51 años, no se identificaron factores que predispusieran a la aparición de osteoporosis en el 56% (Peris y cols., 2002). Entre las condiciones asociadas, más comunes, que sí lograron identificarse en ambos estudios se encontraban la deficiencia estrogénica y el uso de glucocorticoides. Entre los factores no modificables predictores de osteoporosis que influirán en la aparición de osteoporosis en adultos jóvenes se encuentran los factores genéticos; factores potencialmente modificables incluirían factores hormonales y nutricionales, actividad física, medicación y tabaquismo (Gourlay y cols., 2004).

### *Osteoporosis posmenopáusica y osteoporosis senil*

Las osteoporosis posmenopáusica y la senil son procesos que ocurren fundamentalmente como consecuencia del envejecimiento, tanto en hombres como en mujeres; por lo que también se las ha denominado osteoporosis involutivas. El aumento de la esperanza de vida en los países desarrollados ha contribuido al incremento del número de personas con osteoporosis y hoy en día la fragilidad ósea y las fracturas se han convertido en un importante problema de salud pública. La osteoporosis posmenopáusica es el tipo de osteoporosis más extendida; se estimó, para el año 2000, que las mujeres europeas tenían 2,1 veces más fracturas que los hombres (Johnell y cols., 2006).

La densidad mineral ósea aumenta de forma progresiva durante la época de crecimiento y llega a un valor máximo (pico de densidad ósea) alrededor de la tercera década de la vida. Aunque se pensó que existía un periodo de estabilidad durante el cual no había ganancia ni pérdida de masa ósea, parece que el descenso de esta comienza, en algunas regiones del esqueleto, justo en el momento en que cesa el aumento y es entonces cuando el balance entre la

formación y la resorción ósea comienza a ser negativo (Matkovic y cols., 1994). Aunque no se conoce con certeza, estos cambios podrían deberse a una adaptación del organismo que tendría como finalidad el reducir la carga ósea cuando la actividad física del individuo disminuye; o podría deberse quizá a una reducción en la vida de los osteoblastos o a un aumento de la de los osteoclastos (Seeman, 2002). El pico máximo de masa ósea adquirido, junto con la pérdida ósea asociada a la edad, son los factores determinantes de la masa ósea que se tendrá el resto de la vida y que determinará el estado del hueso al llegar a la vejez. Estos determinantes están condicionados por influencias genéticas, pero también por los factores ambientales, clínicos y nutricionales a los que se está expuesto durante la vida intrauterina, la infancia y la adolescencia.

La deficiencia estrogénica es el factor más importante en la patogenia de la fragilidad ósea, tanto en mujeres como en hombres (Falahati-Nini y cols., 2000). En mujeres es más acentuado debido al rápido descenso de los niveles de estrógenos en los primeros años tras la menopausia. Los estrógenos actúan directamente sobre las células óseas a través de receptores de alta afinidad inhibiendo el número y la actividad de los osteoclastos (Riggs y Melton, 1992), de forma que, al disminuir la concentración de estrógenos, los osteoclastos se vuelven más activos, penetran más en la estructura trabecular y alteran la microestructura del hueso. Además, la tasa de remodelado óseo aumenta rápidamente con el inconveniente de que, al haber aumentado la actividad de los osteoclastos, la pérdida ósea es mucho mayor de lo que cabría esperar. Este exceso de resorción, en las mujeres, da lugar a una pérdida de la conectividad de las trabéculas y a una perforación más acusada del hueso. Esta situación provoca una mayor fragilidad del hueso trabecular, lo que explica el aumento de fracturas vertebrales por aplastamiento característico de la osteoporosis posmenopáusica. Por otro lado, como consecuencia del aumento de actividad de los osteoclastos, aparece un exceso de calcio en sangre procedente del esqueleto; en compensación a la hipercalcemia, la secreción de la hormona paratiroidea disminuye y conduce a una reducción en

la producción de vitamina D activa, lo que contribuye más aún a la pérdida de calcio.

En los hombres es también la deficiencia estrogénica la causante de la pérdida de masa ósea, junto con una cierta influencia androgénica, aunque estos no sufren una aceleración tan rápida del remodelado óseo como las mujeres (Amin y cols., 2006). La pérdida de hueso es el resultado de una disminución de la formación ósea más que de un aumento en la resorción, por lo que la conectividad trabecular está mejor conservada que en las mujeres (Seeman, 2002). En los hombres el descenso de la masa ósea es lineal, mientras que en las mujeres existe una aceleración en el periodo inmediatamente posterior a la menopausia. Más adelante se suman otros factores y la evolución en los dos sexos se acerca hasta casi igualarse. Según esto, se puede decir que en las mujeres existen dos fases en la disminución de la masa ósea, mientras que en los hombres sólo una.

A los efectos inducidos por los cambios hormonales, se suma el hecho de que, con la edad, el control de la homeostasis del calcio se altera volviéndose menos eficiente; la absorción intestinal del calcio disminuye y también disminuye la actividad renal, afectando a la transformación de la vitamina D en su forma activa. Como consecuencia se produce un hiperparatiroidismo secundario que, para mantener los niveles adecuados de calcio en sangre, aumentará el remodelado de hueso cortical. Aunque esto sucede en toda la población, sólo una determinada proporción desarrollará osteoporosis: aquella en la que las pérdidas debidas a la menopausia o a la edad sean superiores a lo normal, o cuando a estos factores se añada algún otro factor agravante circunstancial.

### *Osteoporosis secundaria*

Además de la osteoporosis que ocurre como consecuencia del envejecimiento o de la menopausia, causas que se pueden considerar naturales, la osteoporosis puede tener su origen, entre otros, en alguna enfermedad o en la toma de ciertos fármacos, incluso en personas jóvenes que no tengan otros factores de riesgo. Aunque en ocasiones el origen de la osteoporosis es multifactorial, es posible identificar algunas situaciones que predisponen a la fragilidad ósea por sí mismas. Los trastornos que pueden dar lugar a osteoporosis de forma secundaria pueden agruparse en trastornos genéticos, trastornos endocrinos, enfermedades gastrointestinales, trastornos hematológicos, trastornos del tejido conectivo, deficiencias nutricionales, la toma de algunos fármacos y una variedad de enfermedades crónicas sistémicas como por ejemplo la insuficiencia cardiaca congestiva, la enfermedad renal en estadio final y el alcoholismo (*NIH Consensus Conference, 2001*).

La distribución de las distintas causas parece ser diferente entre los distintos grupos demográficos. Así por ejemplo, entre los hombres, del 30% al 60% de los casos de osteoporosis son secundarios, siendo las causas más importantes el hipogonadismo, el tratamiento con corticoides y el alcoholismo (Compston, 2001). En las mujeres perimenopáusicas, más del 50% de los casos están asociados a causas secundarias, la más común es el hipoestrogenismo no menopáusico, seguida del uso de corticoides, del exceso de hormona tiroidea y del tratamiento con anticonvulsivantes (Stein y cols., 2003). Los estados hipogonadales, caracterizados clínicamente como menarquia retardada, oligomenorrea o amenorrea son comunes en adolescentes y mujeres jóvenes. Estos a su vez pueden estar asociados a situaciones como entrenamiento excesivo en deportistas, estrés emocional y bajo peso corporal. Cabe destacar también, como causa de osteoporosis, la anorexia nerviosa, donde no sólo

existe hipogonadismo, si no que además hay un estado de mala nutrición y otros factores relacionados.

El uso de glucocorticoides es la causa más común de osteoporosis secundaria a fármacos. Los glucocorticoides disminuyen la absorción intestinal de calcio y aumentan su excreción urinaria causando un balance de calcio negativo. Además este grupo de fármacos reduce la proliferación de los osteoblastos y su actividad, y puede estimular directamente la resorción por osteoclastos (Chyun y cols., 1984; Kotowicz y cols., 1990). Como consecuencia, la formación ósea disminuye significativamente y la cantidad total de hueso renovado en cada ciclo de remodelado se reduce hasta en un 30% (Lukert y cols., 1991). Por otra parte, los glucocorticoides suprimen la producción gonadal de testosterona (MacAdams y cols., 1986), cuya deficiencia puede producir osteoporosis y reducen la secreción de gonadotropina, disminuyendo los esteroides sexuales y aumentando la resorción ósea. Los glucocorticoides disminuyen la secreción de la hormona del crecimiento y tienen efectos catabólicos sobre el músculo, lo que puede contribuir al riesgo de fracturas ya que la debilidad muscular incrementa la probabilidad de sufrir caídas (Mazziotti y cols., 2006).

Determinados tipos de cáncer, así como varios tratamientos antitumorales, farmacológicos y quirúrgicos, tienen como complicación la aparición de una osteoporosis secundaria cuya evolución suele ser más rápida que la de las osteoporosis primarias. La pérdida de masa ósea se produce normalmente debido a hipogonadismo (Eastell y cols., 2006; Shapiro y cols., 2001).

Las personas que son sometidas al trasplante de un órgano tienen un alto riesgo de sufrir osteoporosis debido a diversos factores como las enfermedades o trastornos previos del paciente y a factores derivados del trasplante que incluirían el tratamiento con dosis altas de corticoides y otros inmunosupresores, la inmovilidad y la nutrición pobre; todo lo cual contribuye a una pérdida excesiva de hueso tras el trasplante (Cheung, 2001).

El hipertiroidismo es una causa bien conocida de fragilidad ósea; incluso algunos estudios sugieren que las mujeres tratadas con hormonas tiroideas tendrían más riesgo de desarrollar osteoporosis (Greenspan y cols., 1999). La fibrosis quística, la enfermedad celíaca y la enfermedad inflamatoria intestinal son ejemplos de patologías que cursan con malabsorción y que pueden dar lugar a osteoporosis en algunos pacientes. Algunas de estas enfermedades son tratadas además con corticoides, con lo que el riesgo se vería aumentado (*NIH Consensus Conference, 2001*).

## Factores de riesgo para la aparición de osteoporosis y de fracturas osteoporóticas

Como se ha comentado anteriormente, la osteoporosis tiene un origen multifactorial, sus causas son muy heterogéneas y resulta complicado individualizarlas e incluso diferenciar causas de osteoporosis secundaria de factores de riesgo. La mayoría de los factores de riesgo que pueden afectar a la masa ósea lo hacen por igual en ambos sexos; el conocerlos permite prevenir la aparición o progresión de la osteoporosis y, lo verdaderamente importante, de las fracturas. Además, se debe tener en cuenta la predisposición a sufrir caídas. Parece, pues, más lógico hablar de factores de riesgo de fracturas osteoporóticas. En la tabla 4 se recogen los principales factores de riesgo identificados.

Tabla 4. Factores de riesgo para la osteoporosis y las fracturas osteoporóticas

clínicos	nutricionales	ambientales y estilo de vida	genéticos
pico de masa ósea bajo	escasa ingesta de calcio	tabaquismo	etnia
edad		escasa actividad física	sexo
peso corporal bajo	deficiencia de vitamina D	alcoholismo	talla
concentraciones bajas de estradiol total sérico	medicación que interfiera con la absorción del calcio	ingesta de cafeína	
concentraciones altas de globulina transportadora de hormonas sexuales			
hipertiroidismo			
fracturas previas			
mala visión			
poca fuerza de agarre			

Entre los factores de riesgo para la osteoporosis y para las fracturas, los hay que pueden ser modificados. Las estrategias preventivas deberían centrarse en ellos. Serían factores potencialmente modificables el consumo de tabaco y alcohol, el exceso de cafeína, el bajo peso corporal y la pérdida de peso desde los 25 años, la escasa ingesta de calcio, las alteraciones de la visión, las caídas recurrentes, la escasa actividad física, una mala salud o la ingesta de fármacos con efectos depresores sobre el sistema nervioso central.

A continuación se comentan con más detalle los factores de riesgo más importantes.



### *Factores clínicos*

La osteoporosis es una enfermedad principalmente asociada al envejecimiento por lo que entre los factores clínicos que condicionan la aparición de osteoporosis se encontraría en primer lugar la edad. El pico de masa ósea alcanzado en la juventud sería otro factor de riesgo importante. Parece claro, que una persona que llega a la vejez con una masa ósea baja, está en desventaja ya que cualquier pérdida adicional de hueso hará que su esqueleto sea más frágil. Un peso corporal bajo, un bajo porcentaje de grasa corporal o un bajo índice de masa corporal también predisponen a una menor masa ósea y a una pérdida de hueso más rápida (Lane, 2006). También existe asociación entre historia personal de fracturas previas y el riesgo de fracturas tanto vertebrales como de cadera (Center y cols., 2007).

En cuanto a los factores hormonales, las hormonas sexuales son las que más influencia ejercen en la aparición de la osteoporosis. Además, una historia de hipertiroidismo también se asocia al incremento del riesgo de fracturas, quizá atribuible al deterioro prolongado de la resistencia ósea, de la función neuromuscular o de la fuerza muscular (Cummings y cols., 1995; Cummings y cols., 1998a).

Varias enfermedades se asocian a un incremento del riesgo de sufrir fracturas osteoporóticas. La artritis reumatoide es una de ellas, con independencia de que se acompañe o no de un tratamiento con glucocorticoides (van Staa y cols., 2006; Kanis y cols., 2004a). En los últimos años, cada vez más estudios han relacionado la diabetes con un incremento en el riesgo de fracturas, al parecer, relacionadas con distintos factores asociados con esta enfermedad, incluyendo el tratamiento con tiazolidindionas, como la rosiglitazona y la pioglitazona (Schwartz y cols., 2001; Strotmeyer y cols., 2005; Kahn y cols. 2008; Dormandy y cols., 2005). Otras enfermedades que se han relacionado con osteoporosis son el lupus eritematoso (Yee y cols., 2005), la esquizofrenia (Meaney y cols., 2007) y la depresión (Cizza y cols., 2001), no estando claro

muchas veces si la pérdida ósea es en realidad una reacción adversa a la medicación usada.

Por último, cualquier circunstancia que incremente el riesgo de sufrir caídas, aumentará el riesgo de fracturas. Esto ocurre cuando la visión es pobre, cuando la capacidad neuromuscular está deteriorada (se ha asociado con personas que tienen poca fuerza de agarre en las manos o que sufren trastornos articulares, neuropatía diabética o dolor) o cuando se ingieren fármacos que predisponen a caídas, como pueden ser los distintos psicótropos.

### *Factores de riesgo genéticos*

El riesgo de padecer osteoporosis viene determinado en gran medida por la herencia genética. Entre los factores de riesgo genéticos el sexo sería el más importante. Esto puede explicarse tanto por los cambios ligados a la menopausia, como por la menor masa ósea que presentan las mujeres en todas las localizaciones y edades en comparación con los varones así como por diferencias en la arquitectura ósea que existen entre los dos sexos (Orwoll, 1995). Las mujeres padecen más osteoporosis que los hombres y tienen más fracturas (Nguyen y cols., 2007).

La masa ósea viene determinada también por la dotación genética (Baldock y cols., 2004); además, las pacientes con osteoporosis suelen contar con algún antecedente familiar de este trastorno e incluso se ha observado que existe correlación positiva entre la aparición de fracturas y los antecedentes familiares de las mismas, siendo este riesgo, además, independiente de la densidad mineral ósea (Keen y cols., 1999; Siris y cols., 2001).

El grupo étnico al que se pertenece influye también en el riesgo de padecer osteoporosis. Las mujeres blancas posmenopáusicas experimentan casi las tres cuartas partes de todas las fracturas de cadera y tienen la incidencia de

fracturas más alta ajustada por edad (*NIH Consensus Conference*, 2001). Se ha observado que las personas negras tienen mayor masa ósea que las blancas y las hispanas, siendo similar entre estas últimas, con la excepción de algunas regiones de la cadera, en que es menor para las blancas; para las hispanas, además el descenso de la densidad mineral ósea con la edad es más pronunciado que para las otras dos etnias, pero menor que para los asiáticos, aunque estos últimos parecen tener menos fracturas (Araujo y cols., 2007). Los negros pierden menos masa ósea que el resto, y tienen una menor incidencia de fracturas, para ambos sexos y en todas las localizaciones del esqueleto, siendo esto independiente de la densidad mineral ósea y de los otros factores de riesgo (Siris y cols., 2001; Cauley y cols., 2005).

Por otro lado, se ha observado que hay correlación entre un peso corporal bajo y el riesgo de sufrir osteoporosis y el aumento en la frecuencia de fracturas, tanto en mujeres como en hombres (Nguyen y cols., 1996; Siris y cols., 2001).

Se han hecho muchos progresos en el conocimiento de las bases genéticas de la osteoporosis, lo que ha puesto de manifiesto la complejidad de este trastorno, que viene determinado por multitud de polimorfismos que interaccionan entre sí y a su vez con los factores ambientales para determinar la masa ósea de cada individuo. Se conoce que el 19% de la población es portadora de un gen que incrementa la susceptibilidad a padecer osteoporosis a través de un mayor metabolismo de los estrógenos (Napoli y cols., 2005). Los factores óseos determinantes del riesgo de fracturas osteoporóticas como la densidad mineral ósea, la geometría de la cadera y el intercambio óseo, están todos en gran parte determinados por factores genéticos. Los genes candidatos para la densidad mineral ósea más estudiados son el gen del receptor de la vitamina D, el del colágeno tipo I (principal proteína del hueso), el del receptor-alfa estrogénico, el "*Transforming growth factor- $\beta$  1*", la interleukina 6 y otros (Ralston, 2003). Distintas variaciones en los genotipos de los receptores de la vitamina D se han asociado con el riesgo de fracturas

en mujeres posmenopáusicas con independencia de la densidad mineral ósea (Garnero y cols., 2005).

### *Factores de riesgo ambientales y estilo de vida*

Algunos hábitos nocivos para la salud afectan también al estado de los huesos. La ingesta de grandes cantidades de alcohol, aunque no la ingesta moderada, se ha asociado con un riesgo significativo de sufrir fracturas (Kanis y cols., 2005a; Cummings y cols., 1995). También el hábito de fumar se asocia con menor masa ósea y con osteoporosis (Siris y cols., 2001; Kanis y cols., 2005b). La cafeína también se ha asociado con una disminución de la densidad mineral ósea y con un aumento del riesgo de fracturas lo que podría deberse a un efecto inhibitor sobre los osteoblastos (Hallström y cols., 2006; Tsuang y cols., 2006).

Una vida sedentaria también tiene efecto negativo sobre el esqueleto. La actividad física estimula el incremento de la masa ósea durante la época de crecimiento y disminuye el riesgo de fracturas en hombres mayores, además de que contribuye a la prevención de las caídas (Michaëlsson y cols., 2007).

### *Factores nutricionales*

Una mala nutrición durante la infancia y la adolescencia ha demostrado afectar también al desarrollo óseo y es causa con frecuencia de osteoporosis y de fracturas en la edad adulta (Marcus y cols., 2007). En etapas más avanzadas de la vida, el esqueleto precisa de varios componentes de la dieta para mantener sus propiedades intactas. Los nutrientes más importantes y más estudiados son el calcio y la vitamina D. Como componente esencial de los huesos, el calcio es necesario para el desarrollo normal de los mismos; su déficit durante la infancia, adolescencia e incluso en la edad adulta, es un

factor de riesgo a la hora de determinar la masa ósea y, por tanto, el riesgo de fracturas. Lo mismo ocurriría con la vitamina D, principal facilitador del paso del calcio a través de la pared intestinal. Niveles bajos de esta vitamina reducirán la absorción intestinal del calcio dando lugar a hipocalcemia, y afectará al correcto crecimiento y mineralización del hueso. Con la edad normalmente disminuyen tanto la ingesta de vitamina D como la capacidad para producirla, de modo que es frecuente encontrar deficiencia de vitamina D en la población anciana. Esto contribuye a la fragilidad del hueso. En estudios recientes se ha observado que una ingesta elevada de proteínas se asocia con un menor riesgo de fracturas de cadera en hombres y mujeres de edades entre 50 y 69 años, aunque no en hombres y mujeres de 70 a 89 años. Una adecuada ingesta de proteínas parece ser importante para el mantenimiento óptimo de lo huesos (Wengreen y cols., 2004).

Más recientemente, un estudio realizado en una cohorte de 34.703 mujeres posmenopáusicas, puso de manifiesto la existencia de una relación entre una ingesta excesiva de suplementos adicionales de vitamina A y el incremento en el riesgo de sufrir fracturas óseas de todos los tipos (Lim y cols., 2004).

### *Factores de riesgo de origen medicamentoso*

Además de algunos psicotropos ya comentados que aumentan el riesgo de caídas, y de los fármacos que por sí mismos son causa de osteoporosis secundaria y que ya se han tratado en el apartado anterior, hay otros fármacos que pueden contribuir al desarrollo de osteoporosis y de fracturas osteoporóticas. Entre estos se encuentran los anticonvulsivantes (Stephen y cols., 1999; van Staa y cols., 2002), la warfarina (Gage y cols., 2006), los inhibidores de la bomba de protones (Yang y cols., 2006), los antipsicóticos (Takkouche y cols., 2007) y, según estudios recientes, las glitazonas (Dormandy y cols., 2005; Kahn y cols. 2008) y los inhibidores selectivos de la

recaptación de serotonina (Diem y cols., 2007; Haney y cols., 2007; Richards y cols., 2007).

## Epidemiología de la osteoporosis y de las fracturas osteoporóticas

El incremento de la esperanza de vida en los países desarrollados ha hecho aumentar la incidencia y la prevalencia de muchos trastornos asociados con la edad. Esto es lo que ocurre con la osteoporosis, cuya causa principal e independiente de otros factores es el envejecimiento. La osteoporosis es la alteración metabólica ósea más frecuente, no obstante, los cálculos de su prevalencia y de su incidencia son muy variables. Los sitios del esqueleto donde se realiza la medida, así como la técnica usada, entre otras cosas, pueden hacer variar los valores de prevalencia; en un estudio la prevalencia de osteoporosis osciló desde un 0% a un 36% en hombres y desde un 2% hasta un 45% en mujeres posmenopáusicas (Melton y cols., 2000). Por otra parte, cabe preguntarse si la cuantificación de este trastorno debe hacerse en base al número de personas con baja densidad mineral ósea o, por el contrario, si se debe contar el número de pacientes que experimentan fracturas osteoporóticas. Las circunstancias anteriores y las diferencias étnicas y geográficas en la prevalencia de la osteoporosis hacen complicado establecer con precisión la prevalencia de este trastorno. Además, la definición de osteoporosis dada por la OMS tiene algunas limitaciones, como son el estar basada exclusivamente en la medida de la densidad ósea y el realizarse en base a valores de masa ósea tomados en mujeres blancas posmenopáusicas, lo que excluye a los hombres y a las personas más jóvenes o pertenecientes a otras etnias. Con estos criterios y pese a sus limitaciones, se ha estimado que una de cada tres mujeres posmenopáusicas y uno de cada cinco hombres

mayores de 50 años tendría osteoporosis. En valores absolutos se dice que la osteoporosis afectaría aproximadamente a 75 millones de personas en Europa, Estados Unidos y Japón (EFFO and NOF, 1997). En la población española, se ha estimado que el porcentaje de mujeres españolas mayores de 40 años con osteoporosis ascendería al 50,4% (Reyes Balaguer y cols., 2005).

En cuanto al número de fracturas osteoporóticas, en un estudio se estimó que, durante el año 2000 ocurrieron aproximadamente 9 millones de nuevas fracturas osteoporóticas en el mundo, de las cuales 1,6 millones eran de cadera, 1,7 millones de antebrazo y 1,4 millones eran fracturas vertebrales (Johnell y cols., 2006). El 51% de estas fracturas se habrían producido en Europa y América, siendo el número de fracturas osteoporóticas en Europa de 3,1 millones, de las cuales cerca del 20% fueron de cadera. En poblaciones caucásicas se ha estimado que entre el 50 y el 65% de las mujeres y entre el 20 y el 42% de los hombres mayores de 50 años sufrirán una fractura por fragilidad ósea a lo largo del resto de su vida (Sambrook y cols., 2006; Nguyen y cols., 2007).

Los costes directos totales en Europa derivados de la osteoporosis que se estimaron para el año 2000 son de alrededor de 36 billones de euros, que se espera se incrementen a casi 77 billones en el año 2050, basándose en los cambios demográficos esperados para Europa (Kanis y cols., 2005c). El gasto que suponen las fracturas osteoporóticas representó en el año 2000 el 1,75% del total de enfermedades no declarables en Europa; la osteoporosis representa aquí mayor coste que cualquier tipo de cáncer, a excepción del cáncer de pulmón (Johnell y cols., 2006).

En España, el coste con cargo a la sanidad pública derivado del tratamiento farmacológico de la osteoporosis ascendía en el año 2000 a 156,26 millones de euros (García del Pozo y cols., 2004).

La fractura de cadera es la consecuencia más grave de la osteoporosis. Está asociada a dolor crónico, reducción de la movilidad, incapacidad, incremento en el grado de dependencia y con un aumento de la mortalidad en comparación con aquellos pacientes que no sufren fracturas de cadera, con independencia de otras comorbilidades (Center y cols., 1999; Farahmand y cols., 2005). En la actualidad, constituye uno de los principales problemas de salud en los países más desarrollados. Se calcula que 179.000 hombres y 611.000 mujeres sufrirán una fractura de cadera al año en Europa (Melton y cols., 2003). Ajustado por la edad, se producen 2 fracturas de cadera en mujeres por 1 en hombres (Ismail y cols., 2002). Para mujeres mayores de 45 años, las fracturas de cadera suponen más días de hospital que otras enfermedades, incluyendo la diabetes, el infarto de miocardio y el cáncer de mama (Kanis y cols., 1997).

En España, se ha estimado que la incidencia de fracturas de cadera es de 694 por 100.000 hab./año en mayores de 60 años (Herrera y cols., 2006); en mujeres esta cifra estaría alrededor de las 900 fracturas por 100.000 mujeres/año (Marín y cols., 2006; Herrera y cols., 2006). En el período comprendido entre el año 1998 y el año 2002, el número de nuevos casos de fractura de cadera se incrementó en un 54%, sobre todo debido a un incremento de estas fracturas en la población femenina (Hernández y cols., 2006).

La incidencia registrada de fracturas de cadera varía notablemente entre las distintas zonas geográficas. En el continente europeo, por ejemplo, el país donde más fracturas de cadera se producen es en Suecia (Kanis y cols., 2002b). En España también se observan diferencias entre distintas comunidades autónomas en la incidencia de fracturas de cadera (Álvarez-Nebreda y cols., 2008). También varía el riesgo entre distintos orígenes étnicos (Araujo y cols., 2007; Cauley y cols., 2005) e incluso se ha constatado que la incidencia de fracturas, no sólo de cadera, si no también otras fracturas



típicas de la osteoporosis, es mayor en las áreas urbanas que en las rurales (Sanders y cols., 2002).

Las fracturas osteoporóticas, sobre todo las de cadera, se asocian con un incremento del riesgo de mortalidad; este aumento del riesgo es, además, mayor para los hombres que para las mujeres y durante los primeros 12 meses tras la fractura (Center y cols., 1999; Cauley y cols., 2000; Farahmand y cols., 2005).

En comparación con las fracturas de cadera, la epidemiología de las fracturas vertebrales es menos conocida ya que no se han establecido unos criterios universales para su diagnóstico, existiendo amplias variaciones en su prevalencia dependiendo de los criterios utilizados para definir fractura vertebral (Cummings y cols., 2002a). Por otro lado, muchas de ellas escapan al diagnóstico clínico. Al igual que las fracturas de cadera, también son más frecuentes en mujeres (EPOS Group, 2002).

## Diagnóstico de la osteoporosis y riesgo de sufrir fracturas osteoporóticas

Como se ha señalado, no existen criterios bien establecidos y aceptados que permitan predecir el riesgo de sufrir fracturas óseas. La decisión de tratar a un paciente debería basarse en la evaluación de este riesgo. Con este propósito se utilizan distintos métodos para valorar el grado de osteoporosis; el más utilizado es la medida de la densidad mineral ósea, que permite valorar el estado óseo y cuya reducción se ha asociado con el riesgo de padecer fracturas osteoporóticas. Como hemos visto, esta no debería ser la única variable a tener en cuenta para la realización de un diagnóstico ni para tomar decisiones sobre las medidas más adecuadas a adoptar. Por ello, los modelos

más recientes incluyen, además de la densidad mineral ósea, otros factores de riesgo para fracturas osteoporóticas que permiten una mejor predicción del riesgo de fracturas.

Existen también métodos radiológicos que confirman la presencia de las fracturas y otros métodos que, si bien no sirven por sí solos para el diagnóstico, ayudan en el seguimiento de la evolución de los pacientes, por ejemplo, tras el inicio de los tratamientos.

### *Densidad mineral ósea*

El cribado densitométrico de la población posmenopáusica no ha demostrado una relación de coste-efectividad favorable. Por este motivo, la indicación de realizar una densitometría debe basarse en criterios que nos permitan seleccionar a las pacientes en función de factores de riesgo clínicos, con el objetivo de optimizar al máximo esta técnica. Existen, no obstante, distintos criterios para la indicación de una prueba densitométrica (Roig y cols., 2005).

Según la *International Society for Clinical Densitometry* (ISCD - [www.iscd.org/Visitors/positions/OfficialPositionsText.cfm?fromhome=1](http://www.iscd.org/Visitors/positions/OfficialPositionsText.cfm?fromhome=1) - ), las indicaciones para una densitometría serían:

- Mujeres de 65 años o más.
- Mujeres posmenopáusicas menores de 65 años con factores de riesgo de fractura.
- Mujeres perimenopáusicas con factores de riesgo clínico de fractura, como bajo peso, fractura previa o utilización de fármacos que predispongan a sufrir fracturas.
- Hombres de 70 años o más.

- Hombres con menos de 70 años con factores de riesgo clínicos de fracturas.
- Adultos con fracturas por fragilidad.
- Adultos con una enfermedad o trastorno asociado con baja masa ósea o pérdida ósea.
- Adultos en tratamiento con fármacos que se asocian a baja masa ósea o pérdida ósea.
- Cualquier persona que esté siendo considerada para comenzar tratamiento farmacológico de la osteoporosis.
- Cualquiera en tratamiento, para controlar el efecto del tratamiento.
- Cualquiera que no esté en tratamiento para la osteoporosis en quien la evidencia de pérdida ósea haría que precisara tratamiento para la misma.

La medida de la densidad mineral ósea o densitometría puede realizarse empleando distintas técnicas. Las densitometrías son técnicas no invasivas que han supuesto un cambio en el diagnóstico de la osteoporosis y permiten detectar precozmente la osteoporosis, evaluar su progresión y la respuesta a los tratamientos instaurados. Se basan en medir la atenuación que experimenta una radiación ionizante determinada cuando atraviesa una estructura ósea, siendo esta atenuación proporcional a la masa ósea. Las técnicas densitométricas han evolucionado mucho en los últimos años. De las primeras técnicas usadas, como la absorciometría fotónica simple (SPA) y la absorciometría fotónica dual (DPA), que precisaban radioisótopos, se ha pasado a técnicas mucho eficaces y seguras.

En la actualidad la técnica que se considera óptima y el patrón de referencia es la absorciometría dual de rayos X (DXA). Con esta técnica dos haces son emitidos desde una fuente de rayos X en lugar de desde una fuente radioactiva, consiguiendo una mayor precisión que con la DPA. Al utilizar dos haces de distinta energía puede corregir la atenuación producida por los

tejidos blandos y permite evaluar las dos zonas clínicamente más interesantes: la columna lumbar y la región del fémur proximal. También sirve para el antebrazo y el esqueleto total. Con este método se obtiene información de densidad mineral ósea ( $\text{g}/\text{cm}^2$ ), contenido mineral óseo (g), área, altura y grosor del área explorada. Además suministra los valores de referencia de densidad mineral ósea, en función de la edad, en una gráfica con tres líneas: la de referencia, + 1 desviación estándar (DE) y por último - 1 DE. En otra tabla proporciona los valores T-score y Z-score en cada una de las localizaciones exploradas, así como los porcentajes respecto a los valores del adulto joven y respecto al grupo de edad y sexo. Tienen la desventaja del alto coste y gran tamaño y necesitan personal especializado para su manejo.

Otra técnica es la tomografía computarizada cuantitativa (QTC), la cual proporciona una medida de la masa ósea por unidad de volumen ( $\text{g}/\text{cm}^3$ ). Es la única técnica tridimensional. Hay disponibles aparatos que miden la masa ósea de columna y cadera y otros en antebrazo, aunque podría hacerse en cualquier otra localización. Los QTC son los únicos densitómetros capaces de diferenciar hueso cortical del trabecular. La QTC tiene tan buen valor predictivo de fractura vertebral como el DXA de columna. Tiene la desventaja del alto coste y radiación.

La ultrasonografía (BUA) mide la densitometría por ultrasonidos. La atenuación de ultrasonidos de banda ancha (*broadband ultrasonic attenuation*, BUA) a través del hueso se utiliza para determinar la densidad y estructura ósea. Algunos densitómetros por ultrasonidos no sólo miden la atenuación ecográfica (BUA), sino la velocidad de sonido (VDS) y ofrecen un índice que es combinación de los dos anteriores (índice ecográfico cuantitativo, QUI). Este índice además de aportar datos cuantitativos, evalúa aspectos cualitativos como la elasticidad, la estructura y la geometría del hueso. Es el único densitómetro que analiza estos aspectos de microarquitectura, cada vez más relevantes como factor de riesgo de fractura. Tienen la ventaja de no irradiar, ser una técnica rápida, lleva menos de un minuto por exploración, son de bajo

coste, el equipo es de pequeño tamaño, y no requiere personal especializado (Ibáñez, 2003).

La elección de un método u otro dependerá tanto de razones prácticas - tamaño, rapidez - como de razones económicas y de seguridad para el paciente - emisión de radiaciones - (Ibáñez, 2003). La densitometría ha mostrado ser útil y coste efectiva en mujeres blancas mayores de 65 años (Cummings y cols., 2002b), que es para el grupo para el que se establecieron los valores que delimitaban la osteoporosis, y en hombres mayores (Schousboe y cols., 2007); mientras que en mujeres negras, aunque una densidad mineral ósea reducida también se correlaciona con un incremento del riesgo de fracturas, sería deseable que se establecieran para ellas unos criterios densitométricos específicos para esta población para definir osteoporosis (Cauley y cols., 2005). Lo mismo ocurriría para el resto de grupos étnicos.

### *Radiología*

Es el método de estudio más habitual por su disponibilidad en la práctica clínica. Resulta imprescindible para diagnosticar las fracturas, sin embargo no es útil en la valoración de la pérdida de la masa ósea. A lo sumo, la radiología convencional nos permite advertir algún signo indirecto que haga sospechar la existencia de una masa ósea deficitaria, como puede ser el aumento de la trabeculación vertical de los cuerpos vertebrales.

### *Estudio bioquímico*

La osteoporosis no causa alteraciones en las determinaciones habituales de laboratorio. Ninguna prueba sirve para el diagnóstico, pero algunas pueden ser útiles para descartar otras enfermedades ante la sospecha de osteoporosis. En

general es suficiente practicar las siguientes pruebas: velocidad de sedimentación globular, hemograma, fosfatasa alcalina, creatinina, calcio y fósforo en suero y calciuria. En presencia de fractura vertebral, se debe realizar las pruebas necesarias para descartar otras enfermedades que pueden cursar también con fractura vertebral, como neoplasias metastásicas o primitivas, mieloma, espondilitis y otras. Es recomendable solicitar, al menos la primera vez que se valora a la paciente, determinaciones de 25-OH-vitamina D y/o de la hormona paratiroidea (PTH) intacta y de hormona estimulante de la tiroides (TSH) (Sociedad Española de Reumatología, 2007).

Las pruebas de laboratorio son útiles porque permiten evaluar la tasa de pérdida ósea e identificar el nivel de recambio óseo. Entre las diversas pruebas bioquímicas que se realizan en la osteoporosis están los marcadores de formación y resorción ósea (tabla 5). Los marcadores bioquímicos de recambio óseo son sustancias derivadas directamente de los procesos de formación y reabsorción ósea, que se pueden determinar en sangre o en orina y cuyas concentraciones en estos fluidos resultan indicativas de la tasa de remodelado óseo. Sin embargo, estos parámetros no pueden cuantificar la cantidad de hueso existente ni la que se pierde, por lo que no deben utilizarse como única evaluación en el diagnóstico. Su mayor utilidad se halla en la evaluación de la respuesta al tratamiento.

Tabla 5. Marcadores bioquímicos de la formación y de la resorción óseas

marcadores de formación ósea	marcadores de resorción ósea
suero	suero
fosfatasa alcalina ósea	fosfatasa ácida tartrato resistente
osteocalcina	telopéptido carboxiterminal del colágeno I con puentes de piridinolina
propéptido carboxiterminal del colágeno I	telopéptido aminoterminal del colágeno I con puentes de piridinolina
propéptido aminoterminal del colágeno I	telopéptido carboxiterminal de la cadena alfa 1 del colágeno I
	orina
	hidroxiprolina
	piridinolinas
	desoxipiridinolinas
	telopéptido aminoterminal del colágeno I con puentes de piridinolina
	telopéptido carboxiterminal de la cadena alfa 1 del colágeno I

Para su correcta interpretación hay que tener en cuenta su gran variabilidad y recordar que tienen un ritmo circadiano y, por ello, es necesario fijar un horario adecuado para la obtención de las muestras (Sociedad Española de Reumatología, 2007).

### *Determinación del riesgo de fracturas*

Aunque la densitometría DXA puede predecir el riesgo de fracturas osteoporóticas de cadera, las más incapacitantes, deben utilizarse además otros criterios ya que la densidad mineral ósea no es el único factor de riesgo de fracturas osteoporóticas. Muchos pacientes que presentan criterios

densitométricos de osteoporosis no estarían en riesgo de sufrir fracturas osteoporóticas al no sumarse otros factores de riesgo; por otro lado, pueden ocurrir fracturas de cadera en pacientes que no presentan osteoporosis según criterios densitométricos. Por ello, se han desarrollado algunas herramientas basadas en factores de riesgo que permiten predecir de una manera más exacta el riesgo de fracturas, algunas de estas herramientas están accesibles en Internet. Dos ejemplos recientes pueden encontrarse en <http://hipcalculator.fhcrc.org> (Robbins y cols., 2007) y <http://www.shef.ac.uk/FRAX/index.htm> (Kanis y cols., 2008). La última es la herramienta FRAX, y ha sido adoptada por la OMS. Esta herramienta permite calcular la probabilidad de sufrir una fractura de cadera u otra fractura osteoporótica a 10 años, se disponga o no del valor de la densidad mineral ósea, y está adaptado tanto para hombres como para mujeres y para distintos países y distintas etnias - en el caso de Estados Unidos -.

La decisión de prescribir un tratamiento farmacológico debería pues basarse en la determinación del riesgo de sufrir fracturas osteoporóticas calculado para cada paciente.

## Tratamiento de la osteoporosis

La única forma útil de tratar la osteoporosis es aquella que tenga en cuenta la prevención de las fracturas. En su aparición, como se ha mencionado anteriormente, intervienen la densidad mineral ósea, la calidad del hueso y los traumatismos. La prevención consistiría en intentar controlar todos estos factores con la finalidad de que no aparezcan las fracturas o, en caso de que éstas ya estén establecidas, de evitar su reaparición. En principio, todos los tratamientos aquí expuestos servirían para tratar cualquier tipo de



osteoporosis aunque existen diferencias, sobre todo cuando se trata de la osteoporosis inducida por corticoides.

### *Intervenciones no farmacológicas*

Existen numerosas intervenciones no farmacológicas que pueden prevenir la pérdida de masa ósea. Estas deberían recomendarse a toda la población, y no sólo a los pacientes en riesgo o ya diagnosticados de osteoporosis.

### *Nutrición*

Una nutrición adecuada y una dieta equilibrada son fundamentales para la formación correcta de los huesos. El calcio y la vitamina D son nutrientes esenciales para el hueso por lo que su ingesta debe ser la correcta. Una dieta equilibrada representa la mejor forma de asegurar el aporte del calcio necesario, pero cuando este aporte no puede asegurarse o en determinadas épocas de la vida de un individuo en que la demanda de calcio está aumentada, están indicados los suplementos de calcio (crecimiento, embarazo, lactancia, menopausia).

En cuanto al calcio, la FAO y la OMS, establecen que las cantidades diarias recomendadas de calcio, por grupos etarios, son las presentadas en la tabla 6.

Tabla 6. Requerimientos de calcio por grupos de edad (FAO/OMS, 2004)

grupo de edad	calcio (mg/día)
lactantes y niños	
0-6 meses	300-400
7-12 meses	400
1-3 años	500
4-6 años	600
7-9 años	700
adolescentes	
10-18 años	1300
mujeres	
19 años hasta la menopausia	1000
posmenopausia	1300
durante el embarazo (último trimestre)	1200
lactancia	1000
hombres	
19-65 años	1000
> 65 años	1300

Un correcto aporte de vitamina D es también esencial para el mantenimiento de una homeostasis adecuada del calcio. Se sabe que sus concentraciones séricas disminuyen con la edad. Al tratarse de una sustancia que es sintetizada por la piel tras la exposición solar, es difícil establecer unas cantidades recomendadas; por otro lado, el contenido de vitamina D en los alimentos no se conoce con exactitud, así que las variaciones interindividuales son enormes. En la mayor parte del mundo, la manera más eficiente de

obtener vitamina D es sintetizarla de manera natural en la piel, por exposición a las radiaciones solares; aproximadamente 30 minutos de exposición solar (sin pantalla solar) de los brazos y la cara pueden ser suficientes para producir las necesidades diarias de vitamina D del cuerpo humano. La edad, la estación del año, la latitud, la hora del día, el tiempo de exposición y la utilización de pantallas solares, afectan a la síntesis de esta vitamina. Su aportación diaria, además, tiene una influencia cultural y geográfica; en latitudes por encima de 42°, particularmente en el invierno, o, por ejemplo, en personas que, ya sea por razones médicas, sociales, culturales o religiosas, cubran por completo su piel no se producirán cantidades adecuadas de vitamina D. En estos casos de síntesis deficiente, por otra parte bastante frecuente, se deberían ingerir las cantidades necesarias de vitamina D de 200 UI desde la infancia hasta los 50 años, e incrementarse entonces a 400 UI y a 600 UI a partir de los 65 años (FAO/OMS, 2004; Holick, 2007).

También es importante que las personas ancianas ingieran una adecuada cantidad de proteínas. Asimismo, suprimir los hábitos tóxicos, como el tabaquismo y el consumo excesivo de alcohol y de café serían unas medidas básicas.

### *Ejercicio físico y prevención de caídas*

La actividad física en edades tempranas contribuye a alcanzar un pico elevado de masa ósea. Por otro lado, actividades como andar, correr y realizar ejercicios de alto impacto provocan un pequeño incremento de la densidad mineral ósea en algunas regiones del esqueleto. Algunos estudios han demostrado que el ejercicio más eficaz es aquel que se realiza con soporte de peso o carga. Por otra parte, mantenerse en forma protege indirectamente de las fracturas ya que se mejora la movilidad muscular y se adquiere agilidad, reduciendo el riesgo de sufrir caídas. Tras una fractura vertebral, se recomienda un programa de ejercicios supervisado para mantener la fuerza y

flexibilidad de la columna vertebral. En estudios controlados se ha observado un incremento de la masa y de la fuerza muscular y un descenso en el riesgo de caídas, aunque no existen estudios controlados que demuestren que estos programas de ejercicios puedan reducir el riesgo específico de fracturas (Gillespie y cols., 2007).

Además del ejercicio físico, la corrección de las capacidades visuales y auditivas, la evaluación de problemas neurológicos, la supervisión de la medicación asociada con caídas y la adaptación de los hogares para evitar obstáculos que las favorezcan, contribuirán a reducir el riesgo de las mismas (Gillespie y cols., 2007). Existen además protectores de cadera que parecen reducir el riesgo de fracturas en esa zona en las personas de edad avanzada, aunque estudios más recientes no han encontrado un beneficio significativo (Parker y cols., 2006; Kiel y cols., 2007).

### *Tratamiento farmacológico de la osteoporosis*

En principio, la pérdida de masa ósea puede minimizarse utilizando fármacos que aumenten la actividad osteoblástica o que inhiban la actividad osteoclástica, lo que disminuiría el riesgo de fracturas. En la actualidad, y aunque en los ensayos clínicos la densidad mineral ósea debe ser una de las variables principales a evaluar, no se considera predictiva de la ocurrencia de fracturas por sí sola; los ensayos clínicos para valorar estos fármacos deben incluir como variable principal la ocurrencia de nuevas fracturas (EMA, 2006). El objetivo de la intervención farmacológica es, por tanto, la reducción de la aparición de fracturas, por lo que esta revisión de los tratamientos se va a centrar principalmente en su eficacia con respecto a esta variable. A diferencia de las medidas no farmacológicas que pueden ser recomendadas sin reservas, la administración de fármacos requiere una valoración cuidadosa de los beneficios, los riesgos y el coste. Los fármacos para la prevención de fracturas de que se dispone son de 3 tipos, en función de su mecanismo de acción

(tabla 7): antirresortivos, agentes anabólicos y un tercer grupo que compartiría los dos mecanismos anteriores. Por último, los nuevos descubrimientos de moléculas directamente implicadas en la diferenciación de los osteoclastos, o en la degradación de la matriz ósea, por ejemplo, están permitiendo desarrollar nuevas terapias biológicas que se encuentran en periodo de ensayo.

Tabla 7. Clasificación de los tratamientos farmacológicos de la osteoporosis y la prevención de fracturas en función de su mecanismo de acción

acción antirresortiva	acción anabólica	acción antirresortiva y anabólica
calcio y vitamina D	teriparatida	anelato de estroncio
terapia hormonal sustitutiva	flúor	
bifosfonatos		
moduladores selectivos de receptores estrogénicos		
raloxifeno		
análogo de estrógenos		
tibolona		
calcitonina		

### *Agentes antirresortivos*

#### *Calcio y vitamina D*

Ya se ha señalado en distintos apartados la función que cumplen el calcio y la vitamina D en la fisiología ósea y los efectos negativos que su déficit acarrea

para el desarrollo y el mantenimiento de los huesos. Muchos estudios han evaluado diferentes combinaciones de estas sustancias para el tratamiento de la osteoporosis, pero el efecto relativo de cada uno de ellos no está claro. Se ha observado una correlación positiva entre una ingesta baja de calcio y un aumento en la frecuencia de fracturas de cadera (Holbrook y cols., 1988), también se ha observado que suplementos de calcio sólo reducen la pérdida ósea; pero no está claro su efecto en la reducción de la incidencia de fracturas (Shea y cols., 2002; Grant y cols., 2005), ni siquiera la aportación de suplementos de calcio durante la infancia han demostrado, en un reciente metaanálisis, ser útiles a la hora de reducir el riesgo de fractura, ya sea en la infancia o en la edad adulta (Winzenberg y cols., 2006). Otro metaanálisis, sin embargo, encontró un efecto favorable del uso de suplementos de calcio o de calcio más vitamina D en el tratamiento preventivo de la osteoporosis en personas mayores de 50 años (Tang y cols., 2007). La falta de eficacia que se ha observado en algunos de los estudios citados ha sido atribuida a un escaso cumplimiento terapéutico por parte de los pacientes (Prince y cols., 2006; Tang y cols., 2007). Podemos decir que aunque existen evidencias que indican que la ingesta por debajo de cierta cantidad de calcio conducirá a una insuficiencia del mismo, el aumento de la ingesta por encima de dicha cantidad no parece aportar una protección extra o un beneficio al esqueleto.

Los suplementos de calcio son en general bien tolerados cuando se administran en dosis de hasta 1.500 mg/día. Pueden aparecer algunos efectos asociados a su uso como estreñimiento, flatulencia y distensión abdominal (Ficha Técnica Densical<sup>®</sup>; Prince y cols., 2006); las dosis altas se han asociado con la aparición de cálculos renales, por lo que en los pacientes con antecedentes de estos cálculos se recomienda una ingesta moderada. En caso de consumo durante periodos prolongados de tiempo de grandes cantidades de calcio asociadas a dosis elevadas de vitamina D, existe la posibilidad de que aparezca hipercalcemia.

La vitamina D aumenta la absorción intestinal de calcio, pero también actúa sobre el hueso activando directamente los osteoblastos y estimulando la formación de la matriz y la maduración ósea. Durante años la asociación de calcio y vitamina D fue el tratamiento habitual de la osteoporosis; hoy su eficacia es discutida y se utiliza fundamentalmente en ancianos, que frecuentemente sufren malabsorción y carencia de calcio y vitamina D, en cuyo caso esta asociación parece eficaz. Con la asociación de calcio y vitamina D se ha visto efecto protector frente a fracturas (Chapuy y cols., 1992; Dawson-Hughes y cols., 1997; Chapuy y cols., 2002); e incluso con vitamina D sola (Trivedi y cols., 2003). Otros estudios no han encontrado beneficios en la reducción de estas fracturas con vitamina D (Ott y Chesnut, 1989; Meyer y cols., 2002), o bien sólo en aquellas pacientes que tenían déficit de vitamina D y calcio (Lips y cols., 1996). Algunos especialistas consideran que todas las mujeres mayores de 50 años deberían tomar suplementos de calcio (1.000-1.500 mg/día) y vitamina D (400 UI/día) como norma general. Más recientemente, un metaanálisis de ensayos clínicos, ha sugerido que el efecto protector frente a fracturas no vertebrales de la vitamina D se produce a dosis más altas de las recomendadas. En este estudio, suplementos de vitamina D en dosis de 700 a 800 UI diarias reducirían el riesgo de sufrir fracturas de cadera o cualquier otra fractura no vertebral en un 26% y un 23%, respectivamente, mientras dosis de vitamina D oral de 400 UI/día no serían suficientes para prevenir estas fracturas; este estudio no permitía evaluar la aportación añadida que podía tener sobre este efecto, la adición de suplementos de calcio (Bischoff-Ferrari y cols., 2005). Entre otras explicaciones, los autores sugieren que este efecto protector de la vitamina D frente a fracturas no vertebrales, podría deberse a un efecto preventivo de las caídas, que puede ser de hasta un 22% a dosis de 800 UI/día según un metaanálisis (Bischoff-Ferrari y cols., 2004).

Los estudios realizados al respecto no se ponen de acuerdo sobre el valor de los suplementos de calcio y de vitamina D para prevenir las fracturas óseas (Grant y cols., 2005; Porthouse y cols., 2005; Jackson y cols., 2006; Nieves y

cols., 2007). Aunque es necesario ingerir una cantidad adecuada de estos dos nutrientes; su utilización como tratamiento en la osteoporosis no parece que sea suficiente como para prevenir las fracturas osteoporóticas en un buen número de mujeres tras la menopausia (Chapuy y cols. 1992; Dawson-Hughes 1997; Chapuy y cols., 2002).

### *Terapia hormonal sustitutiva*

La terapia hormonal sustitutiva (THS) ha constituido durante varios años el tratamiento farmacológico de elección para la osteoporosis en las mujeres adultas que presentaban una deficiencia estrogénica y, hasta 1994, ha sido, junto con la calcitonina, el único tratamiento autorizado para la osteoporosis posmenopáusicas. En el año 2002, la suspensión prematura del ensayo clínico que evaluaba la eficacia del tratamiento de estrógenos más progestágenos, tras un seguimiento de 5,2 años, debido a un aumento del riesgo de cáncer de mama, enfermedad coronaria, accidente cardiovascular y embolismo pulmonar en el grupo tratado en comparación con el grupo placebo, llevó a las agencias reguladoras de todo el mundo a limitar las indicaciones de esta medicación a tratamientos cortos y a las dosis más bajas (*Women Health Initiative, WHI*). Estas limitaciones implicaban la exclusión de la osteoporosis de entre las indicaciones de estos tratamientos, al menos como primera opción, a pesar de haberse demostrado la eficacia de este tratamiento en la prevención de fracturas, ya que en todo caso la relación beneficio riesgo resultaba desfavorable. Posteriormente, el *Million Women Study* confirmaba el incremento en el riesgo de cáncer de mama asociado a los estrógenos, tanto en monoterapia como asociados a un progestágeno (Beral y cols., 2003). Este riesgo, para todas las preparaciones de esta terapia combinada, se incrementa cuanto mayor es la duración del tratamiento y comienza a disminuir tras la retirada del mismo. Además, estos estudios demostraban que había un descenso en el riesgo de cáncer de endometrio para la terapia combinada,



aumentando este riesgo con el tratamiento con estrógenos solos (Chlebowski y cols., 2003; Anderson y cols., 2003; Beral y cols., 2005).

Las estimaciones obtenidas de los resultados del estudio WHI indicaban que tras 5 años de tratamiento con THS, se podía evitar 1 fractura de cadera por cada 1000 mujeres menores de 70 años y 8 fracturas en el caso de mujeres mayores de esa edad, pero la evaluación del beneficio frente al riesgo de esta terapia es claramente negativa (Cauley y cols., 2003; Rossouw y cols., 2002; Shumaker y cols., 2003), por lo que la THS ha dejado de considerarse de primera elección para la prevención de fracturas asociadas a la osteoporosis. No obstante, se mantiene como opción para aquellas mujeres posmenopáusicas con elevado riesgo de fracturas que no responden o no toleran otros tratamientos alternativos. En este caso se utilizaría tras una valoración exhaustiva de los posibles beneficios frente a los riesgos individuales de cada paciente.

### *Bifosfonatos*

Los bifosfonatos son productos sintéticos, análogos estructurales del pirofosfato que se unen a los cristales de hidroxiapatita del hueso e inhiben la acción de los osteoclastos, impidiendo así la resorción ósea tanto *in vitro* como *in vivo*. Tienen una estructura química formada por un núcleo central de fósforo-carbono-fósforo (P-C-P) y dos radicales, los cuales varían en los diferentes bifosfonatos. Uno de estos radicales es el responsable de la potencia farmacológica y de las propiedades farmacocinéticas de cada principio activo. El etidronato fue el primero utilizado en terapéutica; posteriormente han ido desarrollándose otras moléculas. Las más estudiadas son el alendronato, el pamidronato, el risedronato, el ibandronato y el zoledronato. Han ido ganando en potencia, así el etidronato es el menos potente; y el ibandronato es 10.000 veces más potente que aquel. La absorción oral de estos fármacos es muy pobre, en las mejores condiciones del

10%, y se ve disminuida por la presencia en el tracto gastrointestinal de alimentos u otras sustancias, debiéndose ingerir separados de cualquier alimento o fármaco al menos 30 minutos. Su vida media plasmática es de 15 a 60 minutos, con gran variabilidad interindividual; pero permanecen largo tiempo fijados al hueso y pueden acumularse en el esqueleto durante largos periodos, incluso décadas. Al ser resistentes a la hidrólisis, se eliminan inalterados por vía renal. En ensayos clínicos con estos fármacos se ha observado por lo general que reducen el riesgo de fracturas vertebrales y en algún caso las no vertebrales.

El etidronato previene la aparición de fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (Storm y cols., 1990; Cranney y cols., 2001; Ishida y cols., 2004), sin embargo, su efecto sobre las fracturas no vertebrales y en concreto de cadera no ha sido probado (Cranney y cols., 2001); además, este bifosfonato no ha demostrado su eficacia en el tratamiento de la osteoporosis inducida por corticoides, exceptuando en el caso concreto en que los pacientes fueran además mujeres posmenopáusicas (Adachi y cols., 1997; Adachi y cols., 2000; Campbell y cols., 2004).

En cuanto al alendronato, administrado diariamente ha mostrado reducir el riesgo de fracturas vertebrales en mujeres con osteoporosis establecida (Lieberman y cols., 1995; Ensrud y cols., 1997; Cummings y cols., 1998b; Black y cols., 2000; Arboleya y cols., 2000). También parece reducir el riesgo de fracturas no vertebrales (Black y cols., 1996; Karpf y cols., 1997; Pols y cols., 1999; Arboleya y cols., 2000; Papapoulos y cols., 2005; Hochberg y cols., 2005; Nguyen y cols., 2006), y este beneficio parece ser constante independientemente del grupo de edad (Hochberg y cols., 2005). En hombres con osteoporosis primaria, también ha demostrado reducir significativamente las fracturas vertebrales (Orwoll y cols., 2000; Ringe y cols., 2004). En cuanto a la osteoporosis por corticoides, aunque parece existir una tendencia hacia la prevención, el alendronato no ha demostrado ser efectivo en la disminución de fracturas (Saag y cols., 1998; de Nijs y cols., 2006).

El risedronato es otro bifosfonato que ha mostrado, en varios ensayos clínicos y metaanálisis, la eficacia en la disminución del riesgo de fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas (Harris y cols., 1999; Reginster y cols., 2000; Heaney y cols., 2002; Cranney y cols., 2002a; Watts y cols., 2003), incluso en tratamientos que se prolongaban hasta 3 y 5 años (Boonen y cols., 2004; Adachi y cols., 2005; Sorensen y cols., 2003); y en la reducción de fracturas no vertebrales y de cadera (McClung y cols., 2001; Harris y cols., 1999; Cranney y cols., 2002a; Harrington y cols., 2004). Esta eficacia parece más clara cuando se trata de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis establecida y no cuando presentan otros factores de riesgo diferentes de la densidad mineral ósea (McClung y cols., 2001). En un estudio comparativo con el alendronato, el risedronato demostró una reducción mayor de la incidencia de fracturas de cadera (Silverman y cols., 2007). El risedronato también ha mostrado reducir la incidencia de fracturas vertebrales en hombres con osteoporosis primaria y secundaria (Ringe y cols., 2006) y la incidencia de fracturas de cadera tanto en mujeres como en hombres que habían sufrido un ictus (Sato y cols., 2005a; Sato y cols., 2005b). En cuanto a la osteoporosis secundaria al tratamiento con corticoides, se ha observado una disminución del riesgo de fracturas vertebrales (Reid y cols., 2000; Wallach y cols., 2000; Reid y cols., 2001).

El ibandronato reduce el riesgo de fracturas vertebrales en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis y una o más fracturas vertebrales y parece que puede reducir también las fracturas no vertebrales (Delmas y cols., 2004; Chesnut y cols., 2004). En osteoporosis por corticoides, ha demostrado incrementar la densidad mineral ósea en varios sitios y disminuir la frecuencia de fracturas vertebrales (Ringe y cols., 2003).

El ácido zoledrónico es el bifosfonato más potente estudiado en ensayos clínicos hasta ahora (Body y cols., 1999). Su uso inicialmente fue aprobado como tratamiento de la hipercalcemia inducida por tumores y en afectaciones

óseas asociadas a neoplasias (Major y cols., 2001). Debido a su gran potencia, se requieren dosis muy pequeñas para inhibir la resorción ósea y puede administrarse a intervalos más prolongados que el resto de bifosfonatos. Esto se considera una ventaja dado el alto número de pacientes que abandonan el tratamiento con estos medicamentos como consecuencia de la molestia que supone su administración diaria y en ayunas (Cramer y cols., 2005; Lo y cols., 2006). Una infusión única de ácido zoledrónico disminuye el recambio óseo y mejora la densidad mineral ósea durante al menos 12 meses tras la administración (Reid y cols., 2002), además de reducir el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales (Black y cols., 2007), por lo que también se ha aceptado su indicación en el tratamiento de osteoporosis posmenopáusica (Ficha Técnica Aclasta<sup>®</sup>).

Otros bifosfonatos que han demostrado eficacia en la prevención de las fracturas son el pamidronato y el clodronato (Reid y cols., 1994; McCloskey y cols., 2004). En la tabla 8 se presenta un resumen de las características de los bifosfonatos más importantes en el tratamiento de la osteoporosis y la prevención de distintos tipos de fracturas.

Tabla 8. Principales características de los bifosfonatos más utilizados

principio activo	vía de administración	frecuencia de administración	indicaciones autorizadas <sup>b</sup>	eficacia en la prevención de fracturas <sup>a</sup>					
				osteoporosis posmenopáusica		otras osteoporosis primarias		osteoporosis secundaria a corticoides	
				FV	FP	FV	FP	FV	FP
alendronato	oral	diaria/semanal	osteoporosis posmenopáusica	si	si <sup>c</sup>	si <sup>d</sup>	-	no	no
risedronato	oral	diaria/semanal	osteoporosis posmenopáusica mujeres posmenopáusicas en tratamiento prolongado con corticoides osteoporosis en hombres con riesgo elevado de fracturas	si	si <sup>c</sup>	si <sup>d</sup>	si	si	-
ibandronato	oral	diaria/mensual	osteoporosis posmenopáusica	si	si	-	-	si	-
ácido zoledrónico	intravenosa	anual	osteoporosis posmenopáusica en pacientes con riesgo elevado de fractura	si	si	-	-	-	-

<sup>a</sup> FV: fracturas vertebrales; FP: fracturas periféricas

<sup>b</sup> sólo indicaciones para osteoporosis, no se han incluido otras enfermedades óseas

<sup>c</sup> también incluyen fracturas de cadera

<sup>d</sup> osteoporosis en hombres

En cuanto a su seguridad, hay que destacar el riesgo de producir hipocalcemia, alteraciones gastrointestinales, y afectación de la mineralización ósea, como osteomalacia. Además pueden causar un grave e incluso incapacitante dolor musculoesquelético (Lenzer y cols., 2008). Los bifosfonatos más potentes, como pamidronato y, sobre todo, zoledronato pueden dar lugar a insuficiencia renal (La revue Prescrire, 2008) y a osteonecrosis de la mandíbula; esta reacción se ha dado sobre todo en pacientes con mieloma múltiple o cáncer de mama, y en la mayoría de los casos tras una intervención dental (Dannemann y cols., 2007). A esto hay que añadir que alrededor del 50% del fármaco se deposita en el hueso, y no se conoce con exactitud cuanto tiempo permanece ni los posibles efectos que esta circunstancia puede tener a largo plazo. Se ha relacionado también el tratamiento prolongado con bifosfonatos con fracturas atípicas, relacionadas con una supresión del recambio óseo supuestamente inducida por estos fármacos (Odvina y cols., 2005; Goh y cols., 2007; Lenart y cols., 2008).

#### *Moduladores selectivos de los receptores estrogénicos*

En el año 1998 se aprobó el raloxifeno para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica. Se trata de una sustancia que puede actuar como agonista o antagonista estrogénico. Así, actúa como antagonista sobre el tejido mamario, pero como agonista parcial en el hueso. A este grupo de fármacos se les ha llamado moduladores selectivos de los receptores de estrógenos. En un ensayo de 24 meses de duración se observó un aumento en la densidad ósea en la columna y la cadera (Delmas y cols., 1997). En 1999 se publicaron los resultados del estudio de más duración y con mayor número de pacientes hecho hasta ahora con raloxifeno, el estudio MORE (*Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation*), el cual encontró que el raloxifeno, además de aumentar la densidad mineral ósea en el cuello femoral y en la columna, reducía en un 30-50% el riesgo de sufrir fracturas vertebrales. No se vio, sin embargo, efecto significativo sobre las fracturas no vertebrales. En este

estudio también se encontró que el raloxifeno aumentaba el riesgo de sufrir tromboembolismo venoso (Ettinger y cols., 1999; Siris y cols., 2005). Análisis posteriores de este mismo estudio sugieren, además, que la eficacia de raloxifeno en la reducción de fracturas vertebrales es ampliamente independiente de la presencia de factores de riesgo clínicos para fracturas osteoporóticas (Johnell y cols., 2004b).

### *Tiazidas*

Los fármacos diuréticos del grupo de las tiazidas, gracias a su capacidad de disminuir la excreción renal de calcio, también han mostrado beneficios en la densidad mineral ósea (Bolland y cols., 2007) y parece que podrían disminuir el riesgo de fracturas (Rejnmark y cols., 2005).

### *Calcitonina*

La calcitonina es también un agente antirresortivo que, al ser el tratamiento objeto de este estudio, se describe de forma más detallada en un epígrafe posterior.

### *Agentes anabólicos*

#### *Teriparatida*

Otro tratamiento propuesto para la prevención de fracturas, debido a su papel regulador en el metabolismo óseo, es la hormona paratiroidea (PTH). Esta hormona se libera en situaciones de hipocalcemia con el fin de aumentar el calcio sérico. Para ello aumenta la absorción intestinal y la reabsorción renal de calcio, promueve la formación de calcitriol y, además, aumenta la resorción

ósea, liberando calcio del hueso al líquido extracelular. Su administración continua origina desmineralización ósea y osteopenia, sin embargo, varios estudios han demostrado que esta hormona, administrada de forma intermitente, estimula la formación ósea (Canalis y cols., 2007). En su lugar se usa la teriparatida, fragmento aminoterminal 1-34 recombinante de la hormona paratiroidea, ya que comparte los efectos biológicos de esta. El tratamiento con teriparatida estimula la formación ósea, tanto de hueso trabecular como de hueso cortical, mejorando su microarquitectura, estos cambios permiten revertir la pérdida de hueso debida a la osteoporosis y explicarían los efectos de la teriparatida sobre el esqueleto, a nivel vertebral y periférico, incluyendo la reducción en la incidencia de fracturas (Dempster y cols., 2001; Rubin y cols., 2002; Jiang y cols., 2003). En un ensayo clínico, el tratamiento con teriparatida a dosis de 20 o 40  $\mu\text{g}$  diarios redujo significativamente el riesgo de una o más fracturas vertebrales nuevas en un 65 y 69%, respectivamente, al cabo de un periodo medio de 21 meses (Neer y cols., 2001 - *Fracture Prevention Trial – FPT-*). También redujo el riesgo de fracturas no vertebrales en un 53 y 54%, respectivamente. En otro estudio se observó una disminución en el riesgo de fracturas en mujeres sin fracturas previas (Greenspan y cols., 2007). En un reciente metaanálisis, se encontraron efectos beneficiosos de la teriparatida sobre el aumento de la densidad mineral ósea en todas las regiones del esqueleto excepto en el radio, y una reducción significativa en el riesgo de nuevas fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres posmenopáusicas con fracturas prevalentes (Cranney y cols., 2006). Otros factores asociados a las fracturas vertebrales, como el dolor de espalda y la calidad de vida, mejoraban con el tratamiento con teriparatida (Genant y cols., 2005; Crans y cols., 2004).

La PTH estimula la formación ósea en una primera fase, y más tarde aumenta el remodelado óseo (Neer y cols., 2001). Durante la administración diaria de esta hormona, los indicadores de remodelado óseo alcanzan una meseta tras un periodo de 6 a 12 meses y entonces empiezan a decaer (Cosman y cols., 2001; Kurland y cols., 2000). Este hecho, junto con la aparición de un



aumento de casos de osteosarcoma en un estudio de carcinogénesis a largo plazo en ratas tratadas con teriparatida (Vahle y cols., 2002; Vahle y cols., 2004), hacen que debamos ser cautos con su uso a largo plazo. Aunque se piensa que no es probable que los hallazgos en ratas predigan un aumento del riesgo de osteosarcoma en pacientes con osteoporosis tratados con teriparatida durante 2 años (Tashjian y cols., 2002), algunas agencias reguladoras como la EMEA y la FDA han aprobado el tratamiento con la recomendación de que no dure más de 2 años - 18 meses en el caso de la FDA, ya que no hay datos suficientes sobre seguridad y eficacia a más largo plazo - . Las reacciones adversas más frecuentemente relacionadas con estos fármacos son náuseas, dolor en las extremidades, dolor de cabeza y mareo. También se han observado elevaciones moderadas de los niveles de calcio, urolitiasis e hipotensión ortostática. Están contraindicados en situaciones en las que el recambio óseo esté aumentado – hipercalcemia, hiperparatiroidismo, enfermedad de Paget, elevaciones inexplicadas de fosfatasa alcalina, neoplasias del esqueleto y metástasis ósea - .

Estudios observacionales en humanos y otros estudios en animales sugieren que la ganancia en la densidad mineral ósea conseguida con la hormona PTH se pierde después del tratamiento, a no ser que se administren agentes antirresortivos (Samnegard y cols., 2001; Kurland y cols., 2004); la reducción del riesgo de fracturas vertebrales parece mantenerse hasta al menos 18 meses después de haber finalizado el tratamiento con teriparatida, independientemente de que el paciente esté siendo tratado con fármacos antirresortivos o no (Lindsay y cols., 2004). La teriparatida también ha mostrado ser eficaz en pacientes con osteoporosis por corticoides, reduciendo el número de fracturas vertebrales en mayor medida que alendronato. (Kaufman y cols., 2005; Saag y cols., 2007).

Algunos estudios han evaluado los efectos de la administración conjunta de la PTH con otros tratamientos como el alendronato, no observándose que la combinación de ambos tratamientos tenga mejores resultados y poniendo de

manifiesto una posible reducción de los efectos anabólicos de la PTH por parte del alendronato (Black y cols., 2003). Un metaanálisis concluye que el tratamiento con PTH sola o combinada con antirresortivos disminuye el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales y que no se puede asegurar que el efecto del tratamiento combinado de la PTH con antirresortivos sea superior al efecto de estos tratamientos por separado (Vestegaard y cols., 2007).

Entre las reacciones adversas más frecuentes observadas con este fármaco se encuentran la hipercalciuria, la hipercalcemia y las náuseas (Greenspan y cols., 2007).

### *Flúor*

El flúor se introdujo para el tratamiento de la osteoporosis en 1961 por su notable capacidad de estimular la formación ósea. En estudios *in vitro* se ha comprobado que es capaz de estimular la proliferación de los osteoblastos y su actividad, aumentar la concentración sérica de fosfatasa alcalina y favorecer el depósito de calcio (Farley y cols., 1983). La dosis recomendada es de 30-50 mg/día durante más de dos años y menos de cinco, que en cualquier caso debe acompañarse siempre de suplementos de calcio para evitar defectos en la mineralización, y de la vitamina D necesaria para asegurar la absorción. El flúor y el calcio deben administrarse por separado para evitar interacciones en la absorción. Se han observado con frecuencia reacciones adversas gastrointestinales (náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea), en ocasiones graves (hemorragia gastrointestinal), que se evitan en parte cuando se administran preparados entéricos y de liberación lenta. También se han presentado defectos en la mineralización en el 8% de los pacientes tratados durante más de dos años, y es frecuente el dolor en las extremidades inferiores, en muchas ocasiones por la aparición de fracturas incompletas (Riggs y cols., 1990).

No hay acuerdo en cuanto a la eficacia del flúor en el tratamiento de la osteoporosis. Se ha demostrado que es capaz de aumentar el grosor de la pared trabecular (Kleerekoper y cols., 1991; Pak y cols., 1995), pero en las demás zonas del esqueleto los resultados son confusos (Riggs y cols., 1990). Su eficacia en la prevención de fracturas osteoporóticas también permanece sin aclarar debido a que los ensayos controlados existentes muestran resultados contradictorios (Dambacher y cols., 1986; Riggs y cols., 1990; Kleerekoper y cols., 1991; Reginster y cols., 1998).

### *Agentes con acción antirresortiva y anabólica*

#### *Ranelato de estroncio*

El ranelato de estroncio es un nuevo fármaco comercializado en Europa en el año 2005 para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusicas. Este principio activo está formado por dos átomos de estroncio estable y por una parte de ácido ranélico, sin actividad farmacológica. El estroncio es un metal alcalinotérreo como el calcio y el magnesio que, en numerosos estudios *in vitro*, ha mostrado imitar algunos de los comportamientos del calcio: ambos comparten una fuerte afinidad por el tejido óseo y, tras su incorporación al mismo, los dos elementos se comportan de forma muy similar (Nielsen, 2004). El estroncio modifica el metabolismo óseo, incrementando la formación ósea y disminuyendo la resorción (Marie, 2006). Este compuesto representa el primero de una nueva clase de fármacos para la osteoporosis, los llamados agentes de acción dual sobre el hueso - en inglés *Dual Acting Bone Agents* (DABAs) - ya que los tratamientos más comúnmente usados para la osteoporosis no aumentan la formación ósea. En grandes ensayos clínicos se ha mostrado que el ranelato de estroncio reduce el riesgo de sufrir fracturas vertebrales y de cadera (Meunier y cols., 2004; O'Donnell y cols., 2006). Aunque en la evaluación previa a su comercialización mostró un adecuado perfil de seguridad (O'Donnell y cols., 2006), se ha observado que existe un

riesgo incrementado de tromboembolismo venoso en las personas tratadas con este nuevo fármaco y, durante el tiempo que lleva comercializado, se ha descrito un cuadro clínico infrecuente pero grave conocido como DRESS (del inglés *Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms*), consistente en erupción cutánea, fiebre, y afectación de diversos órganos, como el riñón y el hígado, habiéndose producido algún caso mortal por esta causa (AEMPS: Nota Informativa 2007/17), además de la aparición de algún caso de alopecia asociada al uso de esta medicación (Sáinz y cols., 2008 – en prensa -).

## Calcitonina

La calcitonina es una hormona secretada por la glándula tiroides, cuya función principal es la de regular las concentraciones plasmáticas de calcio; para ello inhibe el proceso de resorción ósea. Es esta propiedad la que ha suscitado el interés por su uso para evitar la pérdida ósea inducida por la osteoporosis.

Aunque se conocía con anterioridad la existencia de algunas sustancias con efecto hipocalcemiante, el descubrimiento de la calcitonina data de 1961. Copp observó que si se perfundían con sangre hipercalcémica las glándulas tiroides y paratiroides de perros, la concentración de calcio bajaba rápidamente, lo que indicaba que se liberaba un factor con efecto hipocalcemiante, además este factor no era la hormona paratiroidea, como se había pensado en un principio (Copp y cols., 1962). Copp llamó a este factor calcitonina por su capacidad de controlar el nivel o el "tono" del calcio en la sangre y pensó que era liberada por la glándula paratiroides. Otros investigadores confirmaron posteriormente la existencia de este factor y demostraron que no se sintetizaba en la glándula paratiroides, si no que era sintetizado y liberado por la tiroides (Kumar y cols., 1963; Hirsch y cols., 1964). Se observó que, dentro de la tiroides, era secretada por las células parafoliculares o células C (Pearse y cols., 1966) y posteriormente se comprobó que también era secretada por los cuerpos ultimobranquiales de animales no mamíferos como peces y pollos (Copp y cols., 1967). En los años siguientes se identificaron y aislaron calcitoninas o sustancias análogas en varias especies. Hasta hoy se han encontrado en más de 15 especies de mamíferos, aves, anfibios, peces e incluso en organismos unicelulares como *Escherichia coli*, *Candida albicans* y *Aspergillus fumigatus*. Varias se han aislado y sintetizado; y, también, se han estudiado análogos sintéticos con la intención de encontrar una sustancia que mejore las propiedades farmacológicas de las calcitoninas existentes.

Además de en la tiroides, se han encontrado células C en otras localizaciones, como el pulmón y el timo, y en el líquido cefalorraquídeo. Los carcinomas medulares de tiroides son la mayor fuente de calcitonina, causando niveles de hasta 5.000 veces superiores a los normales, pero también se ha visto que es secretada por las células tumorales de páncreas, pulmón, próstata, útero, vejiga, mama y glándula suprarrenal (Coombes y cols., 1974; Heath y Edis, 1979), lo que hace que sea un marcador útil para el diagnóstico y para la monitorización de la eficacia de los tratamientos en estos casos (Silva y cols., 1974).

Se han utilizado cuatro tipos de calcitonina en investigación clínica. De estas, sólo es de origen natural la calcitonina porcina (pCT). El resto son de origen sintético y son la calcitonina humana (hCT), la calcitonina de salmón o salcatonina (sCT) y la elcatonina, análogo 1,7-aminosubérico de la calcitonina natural de anguila (EELCT) que es altamente inestable.

## Estructura química

La calcitonina es una hormona peptídica con un peso molecular aproximado de 3.500 D. Se compone de una cadena de 32 aminoácidos. La secuencia de aminoácidos varía en las distintas especies, con mayor o menor similitud entre ellas; así, por ejemplo, las calcitoninas humana y de rata se diferencian sólo en 2 aminoácidos, mientras que la ovina y la humana se diferencian en 19. Existen, sin embargo, 8 aminoácidos que permanecen idénticos en todas las calcitoninas conocidas. Todos los tipos de calcitonina presentan dos características comunes que parecen ser esenciales para la actividad biológica. Por un lado poseen un anillo de siete residuos de aminoácidos en el extremo N terminal que se forma gracias a un puente disulfuro entre dos residuos de cisteína en las posiciones 1 y 7. Y por otro, todas tienen un grupo prolinamida en el extremo C terminal (figura 1). Los residuos de la parte central de la

molécula son variables y parecen influir sobre la potencia y la duración de su acción. No ha podido identificarse el lugar activo específico dentro de la molécula de calcitonina. La actividad biológica parece depender de su integridad, especialmente de la presencia del enlace intramolecular y el anillo de siete restos aminoacídicos, aunque el puente disulfuro no es indispensable y puede ser reemplazado por alguna otra forma de unión (Morikawa y cols., 1976). Parece claro, no obstante, que la flexibilidad de la conformación de la calcitonina es el principal determinante de su potencia biológica (Zaidi y cols., 2002), de modo que las calcitoninas de pescado -anguila y salmón-, más flexibles debido a que los aminoácidos que contienen forman cadenas menos voluminosas, son unas 40 veces más potentes que sus homólogas de mamíferos -porcina, ovina y humana- (Kapurniato y cols., 1995; Zaidi y cols., 1987).

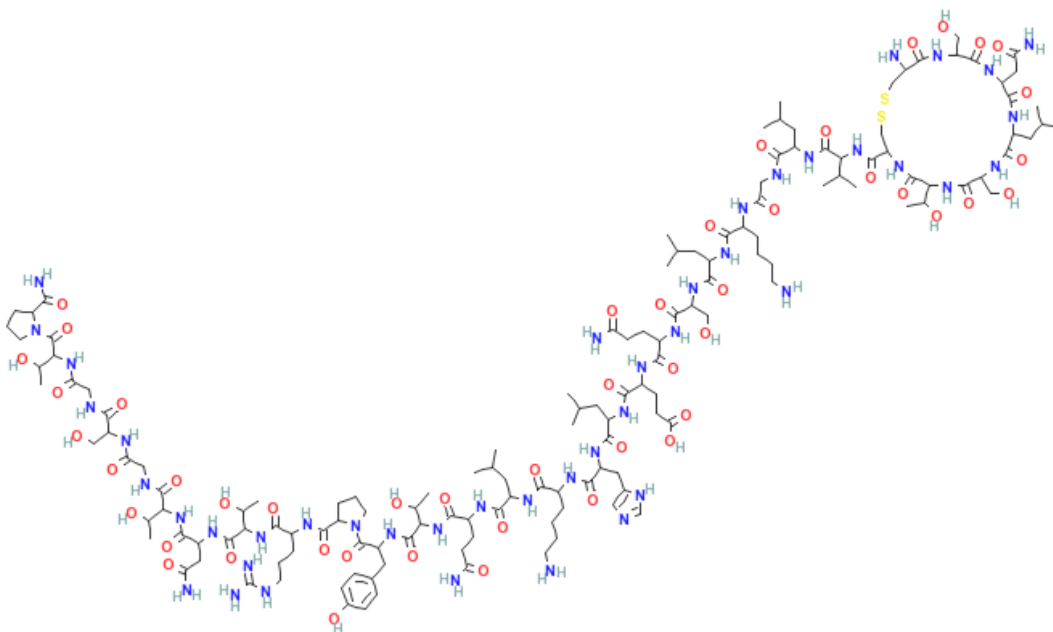


Figura 1. Estructura química de la calcitonina de salmón

Para uso terapéutico se usan la calcitonina humana, la de salmón y la elcatonina. Esta última se obtiene al reemplazar en la calcitonina de anguila los dos restos de cisteína implicados en el puente disulfuro por un resto de ácido alfa-aminosubérico (Morikawa y cols., 1976).

El contenido de los preparados de calcitonina se expresa en términos de actividad (unidades de potencia) y no de peso. La actividad de una calcitonina se establece mediante ensayo biológico y se expresa en unidades internacionales (UI). Se define UI de calcitonina como la cantidad de calcitonina que, bajo condiciones experimentales definidas, producirá una caída en los niveles de calcio sanguíneo después de una hora igual a la producida por el contenido de una ampolla del Preparado de Referencia Internacional (IRP) de calcitonina, cuando se administra a ratas jóvenes. Los IRP son preparados en la actualidad por el *British National Institute for Biological Standards and Control* (NIBSC), y existen disponibles IRP para las calcitoninas porcina, humana, de salmón, y para la elcatonina. Así mismo existe un IRP para la calcitonina de anguila destinado a investigación. Debido a las diferencias de potencia, el peso de calcitonina que corresponde a 1 UI difiere considerablemente entre las distintas especies. Ya se ha señalado que la calcitonina de salmón y la de anguila son más potentes que las de los mamíferos; la calcitonina humana, con una potencia de 100-200 UI/mg, se encuentra entre las menos potentes. Aún no se ha conseguido ningún análogo con potencia mayor a las calcitoninas naturales obtenidas de peces y se ha observado que las distintas moléculas de calcitonina presentan mayor actividad biológica cuanto más homología tengan con la molécula de calcitonina de salmón (Zaidi y cols., 2002).



## Acciones fisiológicas

El principal papel de la calcitonina es la regulación del metabolismo mineral, principalmente del calcio; indirectamente controla también el fósforo y el magnesio. Como hormona hipocalcemiante ayuda al organismo a hacer frente a los episodios de "estrés del calcio" evitando la hipercalcemia, cuyos efectos pueden ser graves (lesiones glomerulares y tubulares que pueden progresar a insuficiencia renal, confusión mental, letargia, arritmias, síncope, muerte). Gracias a esta actividad, que se produce debido a su efecto inhibitorio de la resorción ósea, la calcitonina también protege al esqueleto de la descalcificación en situaciones de estrés (crecimiento, embarazo, lactancia, ayuno), al impedir la pérdida de calcio de los huesos.

La calcitonina ejerce su acción uniéndose a receptores específicos de membrana. Los osteoclastos son las células más ricas en receptores de calcitonina, lo que explica que la acción fundamental de la calcitonina se ejerza sobre estas células.

El principal estímulo para la secreción de la calcitonina es el aumento de la concentración plasmática de calcio iónico. El efecto de la calcitonina podría producirse en dos pasos. En primer lugar se produciría un efecto inmediato por medio de la disminución de la actividad resorptiva de los osteoclastos, desplazando el equilibrio a favor del depósito de calcio en forma de sales de calcio óseas. Este efecto es más significativo en animales jóvenes debido a que el recambio óseo es más rápido. En segundo lugar, la calcitonina disminuye la formación de nuevos osteoclastos. Este efecto va seguido de una disminución del número de osteoblastos, lo que hace que al final el resultado neto es una reducción tanto de la actividad osteoclástica como osteoblástica; en consecuencia, se alcanzaría de nuevo un equilibrio y no existiría un efecto prolongado significativo sobre la concentración plasmática de calcio. También tiene efectos sobre la homeostasis del calcio en los túbulos renales y en el

intestino, aunque parece que, cuantitativamente, estos son de menor importancia (Guyton, 2000).

A pesar de todo lo que se ha averiguado hasta ahora sobre el papel fisiológico de la calcitonina, varios estudios han documentado que tras una tiroidectomía no hay efectos sobre el metabolismo del hueso o el calcio a largo plazo (McDermott y cols., 1983; Hurley y cols., 1987; Demeester-Mirkin y cols., 1990). Esto podría tener su explicación en el hecho de que la calcitonina se produce también en otras células neuroendocrinas (Becker y cols., 1980). Experimentos recientes en ratones sin el gen que codifica la calcitonina y el "péptido relacionado con el gen de la calcitonina" han mostrado resultados sorprendentes como el de que sean capaces de reproducirse normalmente, sin defectos en el desarrollo y con niveles de calcio normales, e incluso que tengan mayor masa ósea, con incremento de la formación de hueso y que sean capaces de mantener la masa ósea tras una ovariectomía (Hoff y cols., 2002), lo que indicaría que aún no está claro el papel de la calcitonina en el mantenimiento de la función ósea.

## Características farmacocinéticas

Durante años la calcitonina ha tenido que ser administrada por vía parenteral (subcutánea o intramuscular) ya que se degrada rápidamente por la acción de las aminopeptidasas y proteasas del tracto gastrointestinal. La calcitonina más empleada y estudiada es la de salmón, cuyas características farmacocinéticas se presentan en la tabla 9. Posteriormente se ha comercializado en varios países la vía intranasal, más cómoda y mejor tolerada por los pacientes, al observarse que la mucosa nasal posee una capacidad de absorción suficiente. La biodisponibilidad de la calcitonina nasal varía oscila entre el 0,32 y el 30,6% de la alcanzada por vía parenteral (*AHFS Drug Information*, 2008). Con esta vía se obtienen dos picos de calcitonina en plasma, uno a los 5-15

minutos de la administración y otro al cabo de 2-4 horas. También se ha utilizado la vía rectal, que proporciona picos plasmáticos de seis a ocho veces más altos que la vía intranasal pero que resulta indetectable en plasma al cabo de dos horas. La degradación difiere según la calcitonina de que se trate; así, mientras la calcitonina porcina se metaboliza fundamentalmente en el hígado, las calcitoninas de salmón y humana y la calcitonina sufren metabolismo renal. La calcitonina de salmón, la más resistente a la inactivación, presenta concentraciones plasmáticas indetectables a las 12 horas de su administración. Los metabolitos inactivos se excretan en la orina junto con una pequeña cantidad del fármaco inalterado (Stevenson y Evans, 1981).

Tabla 9. Características farmacocinéticas de la calcitonina de salmón (Stevenson y Evans, 1981; Azria, 1989)

Semivida de absorción	20-25 min
Tiempo C <sub>máx</sub> plasma	<1 hora
Biodisponibilidad por vía parenteral	70%
Volumen aparente de distribución	20 l
Semivida de eliminación plasmática	70-90 min
Tasa de aclaramiento metabólico	200 ml/min
Unión a proteínas plasmáticas	30-40%
Fracción inalterada en orina	2%

Se han realizado ensayos clínicos en fase I con formulaciones orales de calcitonina de salmón observándose una biodisponibilidad muy baja. Esta baja biodisponibilidad sería compensada administrando dosis hasta 100 veces mayores de las que son necesarias por vía intravenosa. Se requerirían hasta 1000 µg de calcitonina de salmón oral para reproducir las concentraciones y

efectos de una infusión intravenosa de 10 µg (50 UI) de calcitonina de salmón (Buclin y cols., 2002). Durante los próximos años es probable que aparezcan formulaciones orales con nuevos sistemas de liberación y formulaciones de liberación transdérmica (Dogru y cols., 2000; Chang y cols., 2000).

## Mecanismo de acción y acciones de la calcitonina

El efecto fundamental de la calcitonina tiene lugar en el hueso donde, como ya se ha dicho, inhibe la resorción. A nivel celular, actúa directamente sobre los receptores de los osteoclastos, disminuye su actividad y su número (Lin y cols., 1991). Se produce con rapidez una pérdida del borde rugoso de los osteoclastos y a largo plazo reduce su número. Además, la calcitonina también reduce la actividad secretora de los osteoclastos y de esta forma disminuye la digestión de la matriz ósea y de las sales minerales (Chambers y cols., 1987; Moonga y cols., 1990; Yumita y cols., 1991).

Por otra parte, la calcitonina podría interactuar con los osteoblastos; algunos estudios han encontrado receptores para calcitonina en estas células y un efecto de la calcitonina sobre células similares a estas *in vitro* (Farley y cols., 2000; Okubo y cols., 2000; Villa y cols., 2003). La calcitonina puede, además, prevenir la apoptosis de osteoblastos y osteocitos (Plotkin y cols., 1999). Todas estas funciones son aún poco conocidas y requieren de más estudios para confirmarlas.

Además de en el hueso, se han descubierto receptores para calcitonina en otros tejidos. En concreto en el riñón, la calcitonina sigue ejerciendo su efecto sobre el metabolismo óseo; a este nivel provoca un incremento de la excreción urinaria de diversos iones (calcio, fosfato, sodio, potasio, cloruro), así como un aumento en la producción de la forma activa de la vitamina D por estimulación de la 1-alfa-hidroxilasa renal (Agus y cols., 1981; Stevenson y Evans, 1981).

También se han encontrado receptores específicos para calcitonina en varias localizaciones del sistema nervioso central e hipófisis, en células linfoides y en algunos tipos de células tumorales. Parece afectar también al funcionamiento de glándulas endocrinas y exocrinas, inhibiendo la secreción gástrica y pancreática (Guidobono y cols., 1991; Azria, 1989). Esta amplitud en la distribución de los receptores, así como su presencia en animales que carecen de esqueleto, sugiere que la calcitonina podría tener una función que exceda sus efectos sobre esta estructura.

La calcitonina posee también un efecto analgésico; en diversos estudios se ha observado que su administración a nivel del sistema nervioso central tiene un efecto analgésico mucho mayor que si se administra de forma parenteral en otras localizaciones, lo que sugiere que el efecto se ejerce directamente sobre receptores centrales (Morley y Levine, 1981). El mecanismo exacto de la analgesia se desconoce, aunque parece ser que intervienen varios procesos y se han propuesto hipótesis diferentes para intentar explicarlo; las más plausibles serían la inhibición de sustancias mediadoras del dolor y de la inflamación como las prostaglandinas y el tromboxano o un efecto mediado por endorfinas (Silverman y Azria, 2002) y, además, un efecto local mediante el cual la calcitonina también reduciría el dolor optimizando la vascularización, la nutrición, el remodelado y el estatus inflamatorio del tejido óseo (Azria y cols., 2002).

## Aparición de resistencia al tratamiento con calcitonina

Uno de los problemas que plantea el tratamiento a largo plazo con calcitonina es la aparición de resistencias a la misma, con la consiguiente pérdida de su eficacia. Esta se produce entre el 6 y el 40% de los pacientes tratados con calcitonina porcina o de salmón, y no parece estar relacionada con la dosis de calcitonina administrada (Singer y cols., 1980). Este fenómeno se ha

denominado "fenómeno de escape" o "meseta" y se observa en pacientes tratados a largo plazo. Tiene lugar tanto *in vivo* como *in vitro* (Austin y Heath, 1981; Tashjian y cols., 1978), y se ha atribuido a un cambio en el número o sensibilidad de los receptores, a la ocupación de los mismos, o a la aparición de una nueva población de osteoclastos resistentes a la calcitonina (Wada y cols., 1996). Estudios en cultivos de osteoclastos han mostrado que el tratamiento con calcitonina produce una disminución de sus receptores en estas células, lo que lleva a un descenso en la sensibilidad de la célula a la hormona. Este descenso en el número de receptores se produce por una alteración transcripcional, habiéndose demostrado una disminución del mRNA del receptor. Existe también constancia de que la calcitonina puede inducir la síntesis de proteínas citoplasmáticas específicas que aumentan la degradación del receptor. Por ello, el fenómeno de resistencia del osteoclasto a la calcitonina, cuando está en contacto continuo con concentraciones elevadas, parece mixto: por un lado una disminución de la formación de receptores y por otro un aumento de su degradación; el papel de la formación de anticuerpos *in vivo*, que se expone más adelante, parece marginal (Martin, 1999).

Aunque más del 70% de los pacientes tratados con calcitonina desarrollan anticuerpos frente a la misma, la resistencia a calcitonina mediada por anticuerpos es excepcional (Levy y cols., 1988). Los anticuerpos aparecen a los pocos meses de la instauración del tratamiento, y su aparición puede coincidir temporalmente con una pérdida de eficacia, pero ésta no se da en todos los pacientes que desarrollan anticuerpos (DeRose y cols., 1974; Woodhouse y cols., 1977). La calcitonina humana, produce menos anticuerpos que las calcitoninas de pescado, con una frecuencia de formación muy baja (del 3%), y una actividad neutralizante variable (Grauer y cols., 1993). Por otro lado se ha observado que el tratamiento con calcitonina humana por vía intranasal es eficaz y no provoca la aparición de anticuerpos en pacientes que habían desarrollado previamente resistencia por anticuerpos al tratamiento con calcitonina de salmón por la misma vía (Muff y cols., 1990).

## Reacciones adversas

Todas las calcitoninas presentan reacciones adversas, aunque suelen ser leves y de carácter transitorio. En mayor o menor medida dependen de la dosis y sobre todo de la forma de administración. Para dosis con igual actividad biológica, la mayoría de ellas se presentan cuando la hormona es administrada por vía parenteral. Las más frecuentes son las reacciones gastrointestinales (20-30% en administración parenteral), a las que siguen en frecuencia las vasculares y las que se producen en el lugar de inyección o en la nariz cuando la administración es nasal (tabla 10). La forma de administración intranasal se desarrolló para intentar minimizar las reacciones adversas y para evitar el rechazo asociado a la administración parenteral.

Tabla 10. Reacciones adversas de la calcitonina (Ficha Técnica Miacalcic®; Aronson JK, 2006)

órgano/sistema	reacciones adversas
gastrointestinal	náuseas, vómitos, anorexia, dolor abdominal, diarrea, sabor metálico
cardiovascular	rubor facial, sensación de calor en cara y manos, sensación de hormigueo extremidades, hipertensión
reacciones locales	administración parenteral – eritema, dolor, prurito administración nasal – rinitis, rinitis ulcerativa, sequedad, edema nasal, estornudos, molestias, alteración del olfato, sinusitis, epistaxis, faringitis, tos
renal	aumento en la frecuencia de micción, poliuria
sistema inmunitario	hipersensibilidad, reacciones alérgicas, reacciones anafilactoides tales como taquicardia, hipotensión, colapso circulatorio y shock anafiláctico
sistema nervioso	vértigos, cefalea, disgeusia

---

órgano/sistema	reacciones adversas
órganos de los sentidos	alteración de la visión
piel y tejido subcutáneo	prurito, rash generalizado
musculoesquelético y tejido conectivo	dolor musculoesquelético, artralgia
trastornos generales	fatiga, enfermedad que se asemeja al síndrome gripal, edema (facial, de las extremidades y generalizado)

---

## Consumo de calcitonina

El consumo de calcitonina en España experimentó un crecimiento espectacular desde 1981, primer año con datos de su consumo, hasta 1995 (Prieto Yerro y cols., 1990; Martín Arias y cols., 1996). El aumento más importante se produjo en el año 1992, coincidiendo con la introducción en el mercado español de las formas de administración intranasal (Arias Fernández y cols., 1995).

A partir de 1993 se produjo un descenso en su consumo. Por grupos terapéuticos, las calcitoninas ocupaban en 1994 la novena posición, y en 1995 habían descendido a la duodécima posición, con un descenso del consumo del 8-9% anual. Las posibles causas de este descenso se podrían encontrar en la intervención administrativa que cambió el estatus de estos medicamentos de "contribución reducida" por parte de los pacientes (10%) a "contribución normal" (40%) en ese mismo año (Real Decreto 83/1993). Así mismo, se produjo un aumento considerable del consumo de bifosfonatos a partir de



1992, que compensaba este descenso (Prieto Yerro y cols., 1990; Martín Arias y cols., 1996).

Posteriormente hubo otro aumento del consumo de la calcitonina desde el año 1998 hasta el año 2000, acompañado de un aumento mayor aún en el consumo de bifosfonatos y raloxifeno (García del Pozo y cols., 2004). Este incremento, que incluyó a todos los tratamientos para la osteoporosis, podría deberse al aumento en el número de mujeres mayores de 45 años en España entre 1986 y 2000, aunque bien podría ser debido a una prescripción inadecuada de estos tratamientos en pacientes que no cumplen los criterios de osteoporosis (Kanterewicz y cols., 1998). En total, en el año 2000 la calcitonina representó el 53% del consumo de fármacos para la osteoporosis, excluyendo la terapia hormonal sustitutiva, lo que supuso un coste aproximado de 83 millones de euros (García del Pozo y cols., 2004).

En la actualidad existe una tendencia hacia una disminución en la prescripción de calcitonina, como demuestran los resultados de un reciente estudio realizado en Sevilla (Monroy-Morcillo y cols., 2005). La introducción de tratamientos semanales con bifosfonatos, que permiten un mejor cumplimiento terapéutico; la incomodidad de la administración diaria y por vía nasal o parenteral de la calcitonina; y además, los vagos resultados sobre la prevención de fracturas con calcitonina obtenidos en el ensayo clínico PROOF, el más importante realizado hasta la fecha sobre calcitonina (Chesnut y cols., 2000), podrían explicar esta tendencia a la disminución en su utilización.

## Utilización clínica de la calcitonina

A finales de la década de los 60, comenzaron a realizarse ensayos clínicos con calcitonina de cerdo, obteniéndose resultados satisfactorios en el tratamiento de la hipercalcemia secundaria al carcinoma paratiroideo, la enfermedad de

Paget y estados hipercalcémicos. Al mismo tiempo se desarrollaban las bases para el futuro uso de la calcitonina de salmón y se investigaba en el tratamiento de la osteoporosis, aunque todavía con resultados modestos. A mediados de los años 70, se centró la atención sobre la posible eficacia de la calcitonina de salmón en el tratamiento de la osteoporosis y de la osteogénesis imperfecta. La utilización de técnicas adecuadas de medida de la masa ósea permitió demostrar que la calcitonina provocaba un significativo aumento de la misma en los pacientes osteoporóticos. Además se demostró el efecto analgésico de la hormona, que estaba presente incluso cuando no había aumento de la masa del esqueleto. Tras la introducción de medidas más precisas de la densidad mineral ósea, se confirmaron estos resultados preliminares y finalmente la calcitonina de salmón fue comercializada por primera vez en 1984 (Wallach y cols., 1992). La vía tradicional de administración era la parenteral (intramuscular ó subcutánea) de aceptación limitada por parte de los pacientes. La forma intranasal ha mejorado la aceptación y reducido la aparición de efectos adversos. También ha sido administrada por vía rectal, pero los datos disponibles sobre esta vía son muy escasos (Nielsen y cols., 1994).

## La calcitonina en la prevención de la pérdida de masa ósea

Aunque la calcitonina endógena tiene una influencia pequeña en la masa ósea, varios ensayos clínicos aleatorizados han encontrado que la administración parenteral o intranasal de calcitonina previene o reduce la pérdida de masa ósea en la osteoporosis (Gennari y cols., 1985, 1992; Mazzuoli y cols., 1986; MacIntyre y cols., 1988; Fioretti y cols., 1992; Ljunghall y cols., 1991; Meschia y cols., 1993; Overgaard y cols., 1989a, 1989b, 1990, 1992, 1994; Reginster y cols., 1987, 1994a, 1994b, 1995; Thamsborg y cols., 1991; Luengo y cols., 1994; Chesnut y cols., 2000; Dursun y cols., 2001). En estos trabajos se observó que los pacientes tratados con calcitonina llegaban a tener

una mayor masa ósea que los controles. En algunos estudios, la densidad mineral ósea no aumentó -simplemente no disminuyó-, mientras las pérdidas continuaban en los controles. Estos efectos se han producido con la administración de la calcitonina tanto por vía intranasal (Reginster y cols., 1987; Overgaard y cols., 1994; Gennari y cols., 1992; Chesnut y cols., 2000; Dursun y cols., 2001) como parenteral (MacIntyre y cols., 1988) y para un amplio margen de dosis empleadas, así como para tratamientos intermitentes (Reginster y cols., 1987; Overgaard y cols., 1990; Fioretti y cols., 1992).

Se ha sugerido que la calcitonina, al tratarse de un agente principalmente antirresortivo, resultaría especialmente eficaz en los casos de resorción ósea aumentada. En efecto, algunos estudios han observado una eficacia mayor en pacientes con recambio óseo aumentado, frente a otro grupo de pacientes con recambio disminuido en los que el efecto fue mínimo (Overgaard y cols., 1990; Civitelli y cols., 1988). A pesar de ello la mayoría de los trabajos no abordan esta diferencia, y en la práctica clínica tampoco se evalúa el tipo de recambio antes de instaurar un tratamiento.

En cuanto al tipo de hueso que se beneficia con el tratamiento, se ha encontrado que la calcitonina es especialmente eficaz para prevenir la pérdida de masa ósea en la columna vertebral, que se corresponde mayoritariamente con el tipo de hueso trabecular. En esta localización se logra detener la pérdida ósea progresiva que tiene lugar después de la menopausia, y algunos autores encuentran incluso un aumento de la masa ósea (Chesnut y cols., 2000; Dursun y cols., 2001). Los efectos sobre el hueso cortical (evaluado en el antebrazo distal) no son tan importantes, y mientras que en algunos estudios se observó que la calcitonina puede detener la pérdida de masa ósea periférica, otros no observaron ninguna eficacia en este tipo de hueso (Palmieri y cols., 1989; Overgaard y cols., 1989a; Reginster y cols., 1994a; Ringe y Welzel, 1987; Thamsborg y cols., 1991); algún estudio ha encontrado un aumento de la densidad mineral ósea en esta región (Ishida y cols., 2004).

Los efectos de la calcitonina sobre la densidad mineral ósea a largo plazo no se conocen. Los beneficios se han observado desde el tercer mes de tratamiento y se mantuvieron en ocasiones hasta el final de los estudios, pero la mayoría de los trabajos duran uno ó dos años. Aunque algunos estudios no controlados sugieren que la densidad mineral ósea alcanza una meseta o incluso puede comenzar a disminuir después de varios años de tratamiento con calcitonina, los resultados del PROOF (*Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures Study*), el ensayo clínico más largo realizado con calcitonina hasta el momento, sí reflejan un incremento significativo de la densidad mineral ósea lumbar de las pacientes tras 5 años de tratamiento (Chesnut y cols., 2000).

## La calcitonina en el tratamiento del dolor osteoporótico

En numerosas ocasiones las fracturas vertebrales producen dolor y debilidad, síntomas que pueden persistir muchos meses tras la fractura. La calcitonina ha resultado eficaz para tratar este dolor asociado a fracturas. Existen varios estudios controlados que valoran la eficacia de la calcitonina de salmón sobre el dolor, y en general se produce una pronta y marcada analgesia en pacientes osteoporóticos tanto en el dolor agudo como en el dolor crónico (Ringe y Welzel, 1987; Pun y Chan, 1989; Lyritis y cols., 1991). La calcitonina también se ha mostrado eficaz en el alivio del dolor de espalda crónico que puede desarrollarse tras las fracturas vertebrales asociadas a osteoporosis espinal (Ljunghall y cols., 1991). No hay muchos datos sobre las dosis necesarias para alcanzar la analgesia, pero sí parece ser que la calcitonina de salmón es eficaz a largo plazo y no sufre el llamado “fenómeno de escape”. La analgesia que produce no parece ser específica de los pacientes osteoporóticos y entre los mecanismos propuestos están tanto una acción directa mediada por los receptores como un efecto mediado por endorfinas (Silverman y cols., 2002).

## La calcitonina en la prevención de las fracturas óseas

Casi todos los ensayos clínicos controlados y aleatorizados que han evaluado la eficacia de la calcitonina en la prevención del número de fracturas vertebrales, han encontrado una reducción del riesgo en comparación con el grupo control, aunque en la mayoría de los casos esta reducción no fuese significativa, debido fundamentalmente, a que son ensayos clínicos con un escaso número de pacientes. Esta tendencia hacia una reducción del riesgo se ha observado tanto en mujeres con osteoporosis primaria posmenopáusica (Gennari y cols., 1985; Overgaard y cols., 1992; Rico y cols., 1992; Cristallini y cols., 1993; Abellan y cols., 1995; Rico y cols., 1995; Hizmetli y cols., 1998; Chesnut y cols., 2000; Dursun y cols., 2001; Karachalios y cols., 2004; Ishida y cols., 2004), como en pacientes con otras osteoporosis primarias (Agrawal y cols., 1981; Trovas y cols., 2002; Tóth y cols., 2005; Ringe, 1990) y en pacientes con osteoporosis secundaria a corticoides (Ringe y cols., 1987; Luengo y cols., 1994; Healey y cols., 1996; Kotaniemi y cols., 1996; Kapetanakis y cols., 2005; García-Delgado y cols., 1997; Hay y cols., 2001).

En cuanto a las fracturas periféricas, también se ha observado una disminución del riesgo tras el tratamiento con calcitonina en osteoporosis primaria posmenopáusica (Overgaard y cols., 1992; Rico y cols., 1992; Chesnut y cols., 2000; Karachalios y cols., 2004) y en otras osteoporosis primarias (Agrawal y cols., 1981; Ringe, 1990; Tóth y cols., 2005), aunque de nuevo estos resultados no son estadísticamente significativos. En cuanto a la osteoporosis secundaria al tratamiento por corticoides, sólo en dos ensayos clínicos se ha observado una disminución del riesgo de fracturas periféricas (Ringe y cols., 1987; Sambrook y cols., 1993), frente a tres ensayos en los que no se ha visto este efecto (Luengo y cols., 1994; Kotaniemi y cols., 1996; Hay y cols., 2001).

# Objetivos

---

## **Objetivo general**

El objetivo general de este estudio consiste en conocer si la administración de calcitonina en humanos protege del riesgo de padecer fracturas óseas debidas a osteoporosis y, en caso afirmativo, en qué medida lo hace.

## Objetivos específicos

Para alcanzar el objetivo general se abordarán los siguientes objetivos más específicos:

1. Valorar la capacidad protectora de la calcitonina frente a la aparición de nuevas fracturas vertebrales producidas por osteoporosis.
2. Valorar la capacidad protectora de la calcitonina frente a la aparición de nuevas fracturas óseas no vertebrales o periféricas producidas por osteoporosis y, específicamente, de nuevas fracturas de cadera.
3. Analizar la existencia de relación entre la vía y la forma de administración de la calcitonina y el efecto protector si lo hubiera.
4. Analizar la existencia de relación entre la dosis de calcitonina y el efecto protector si lo hubiera.
5. Analizar la existencia de relación entre la duración del tratamiento con calcitonina y el efecto protector.
6. Analizar la existencia de relación entre el tipo de osteoporosis (primaria o inducida por corticosteroides) y el efecto protector.
7. Analizar las fuentes de heterogeneidad responsables de las distintas respuestas tras la administración de la calcitonina.



## Método

---

Para conocer la asociación entre el tratamiento con calcitonina y el efecto protector sobre la aparición de fracturas óseas osteoporóticas, se eligió llevar a cabo un metaanálisis de los ensayos clínicos realizados hasta la fecha que evaluaran dicha asociación.

### **Búsqueda bibliográfica**

La búsqueda de estudios se realizó de forma automatizada y manual. La búsqueda automatizada se llevó a cabo a través de las siguientes bases de datos: PubMed desde 1950 hasta enero de 2008, EMBASE (*Drugs and*

*Pharmacology*) desde enero de 1974 hasta enero de 2008, IDIS (*Iowa Drugs Information Service*) desde enero de 1967 hasta enero de 2008, La Biblioteca Cochrane Plus hasta enero de 2008 y el Índice Médico Español desde enero de 1971 hasta enero de 2008. Los términos descriptores utilizados para las búsquedas incluyeron los términos: "calcitonin", "elcatonin", "salcatonin", "carbocalcitonin", "osteoporosis", "clinical trial" y "randomized controlled trial", combinándolos según las peculiaridades de cada base de datos. Otras estrategias también fueron utilizadas. No hubo restricción por idioma en la búsqueda, aunque se descartaron aquellos estudios susceptibles de haber podido ser incluidos que estaban en un idioma distinto al inglés, español, italiano, francés o alemán.

La búsqueda bibliográfica automatizada se completó con una revisión pormenorizada de las referencias bibliográficas de los ensayos clínicos y de las revisiones sobre el tema localizados mediante las bases de datos antes mencionadas.

Además, se envió una carta a los laboratorios titulares de la comercialización de especialidades con calcitonina solicitando información acerca de ensayos clínicos que no hubieran sido publicados, pero no se obtuvo ninguna respuesta.

## Criterios de selección

Para realizar el metaanálisis se seleccionaron sólo ensayos clínicos controlados, con distribución aleatoria de los pacientes a cada grupo de tratamiento, que valoraran la eficacia de la calcitonina en la prevención de las fracturas por osteoporosis y que registraran el número de fracturas óseas aparecidas durante el seguimiento en el grupo experimental y en el grupo control por separado, o que dieran datos que permitieran calcularlo. Los

estudios que no cumplían los requisitos anteriores fueron excluidos del metaanálisis.

## **Extracción de la información**

Para recoger la información contenida en cada estudio se utilizó un formulario de recogida de datos elaborado a tal efecto (Anexo 1). La extracción de los datos de cada ensayo clínico fue realizada por dos investigadores distintos. Cuando había discrepancias en los datos extraídos, estas se aclaraban mediante discusión, llegando en cada caso a un acuerdo.

En el supuesto de que en un ensayo hubiera más de un grupo de tratamiento susceptible de ser considerado como control, se seleccionó aquel que resultara más adecuado. Los grupos que evaluaban otros tratamientos para la prevención de las fracturas fueron ignorados.

Para extraer los datos de dos de los estudios (Rico y cols., 1992; Rico y cols., 1995) se contactó con los autores con el fin de obtener la información necesaria acerca del número de fracturas observadas en cada grupo de tratamiento durante el periodo de seguimiento. En un estudio en el que los datos suscitaban algunas dudas (Cristallini y cols. 1993), se contactó con los autores, no obteniendo respuesta; por lo que para el cálculo de los estimadores globales se utilizaron las cifras que daban una OR más desfavorable a la calcitonina, aunque apenas existían diferencias entre los resultados obtenidos. En el caso de este último estudio, los datos del número de fracturas vertebrales se expresaban como media con desviación estándar. Para calcular el número de fracturas se multiplicó, en cada grupo de tratamiento, la media por el número de pacientes que habían finalizado el estudio.

## Análisis estadístico

El metaanálisis se define como el análisis estadístico de una colección de resultados analíticos con el propósito de integrar los hallazgos. Este tipo de análisis permite aumentar la potencia estadística y obtener información que no podría ser inferida de manera fiable a partir de estudios individuales con un tamaño muestral insuficiente o que presenten resultados contradictorios, y por tanto no concluyentes.

Los principales objetivos de un metaanálisis son (Rodríguez Artalejo y Rey Calero, 1993):

1. Combinar los resultados de varios estudios previos, obteniendo un nuevo estimador que refleje más fielmente la realidad.
2. Mejorar la precisión de dichos resultados.
3. Resolver la controversia existente cuando los resultados de estudios previos son contradictorios.
4. Verificar hipótesis nuevas.

Para llevar a cabo los cálculos estadísticos se ha utilizado un programa informático elaborado por *The Cochrane Collaboration* para revisiones sistemáticas y metaanálisis, llamado *Review Manager – RevMan* - (*The Cochrane Collaboration*, 2002 - [www.cc-ims.net/RevMan](http://www.cc-ims.net/RevMan) -).

Este metaanálisis analiza variables dicotómicas (binarias), ya que el efecto es la fractura o la ausencia de la misma. Se ha utilizado el modelo de efectos fijos, ya que en los análisis de heterogeneidad los resultados obtenidos

indicaron que los estudios no eran heterogéneos. El estadístico estimado ha sido la *Odds Ratio* (OR) con un intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

### Cálculo de los resultados individuales de cada estudio

Teniendo en cuenta los criterios anteriores y considerando un metaanálisis de  $k$  estudios, los resultados de cada estudio pueden presentarse en una tabla 2x2 (tabla 11) donde se muestra el número de sujetos que experimentan o no fracturas en cada uno de los dos grupos estudiados (grupo calcitonina y grupo control).

Tabla 11. Ejemplo. Metaanálisis de  $k$  estudios

estudio $i$	fractura	control	total
grupo calcitonina	$a_i$	$b_i$	$n_{1i}$
grupo control	$c_i$	$d_i$	$n_{2i}$

Según la tabla 11, para un estudio  $i$   $n_{1i} = a_i + b_i$  ,  $n_{2i} = c_i + d_i$  y  $N_i = n_{1i} + n_{2i}$  . Teniendo en cuenta estas variables, el programa *RevMan* utiliza los métodos estadísticos que se explican a continuación.

#### *Odds Ratio (OR)*

El método de Peto obtiene la OR individual de la siguiente manera:

$$\hat{O}R_i = \exp \{ (a_i - E[a_i]) / v_i \}$$

cuyo logaritmo tiene un error estándar  $se \{ \ln(\hat{O}R_i) \} = \sqrt{1/v_i}$  , y donde

$E[a_i] = n_{1i}(a_i + c_i)/N_i$  – es el número esperado de casos en el grupo de intervención, y

$v_i = [n_{1i} n_{2i}(a_i + c_i)(b_i + d_i)]/[N_i^2(N_i - 1)]$  – es la varianza hipergeométrica de  $a_i$

Para otros métodos de combinación de ensayos, la OR para cada estudio se calcularía como:

$$\widehat{OR}_i = a_i d_i / b_i c_i$$

y el error estándar del logaritmo del odds ratio sería

$$se \{ \ln(\widehat{OR}_i) \} = \sqrt{\frac{1}{a_i} + \frac{1}{b_i} + \frac{1}{c_i} + \frac{1}{d_i}}$$

Cuando las celdas con ceros causan problemas de cálculo de los efectos o de los errores estándar, se suma 0,5 a todas las celdas ( $a_i$ ,  $b_i$ ,  $c_i$ ,  $d_i$ ) para ese estudio, excepto cuando  $a_i = c_i = 0$  o  $b_i = d_i = 0$ , donde las medidas del efecto relativo,  $\widehat{OR}_i$  y  $\widehat{RR}_i$ , no están definidas.

## Métodos de combinación de los efectos

### *Método de Mantel-Haenszel*

Para cada estudio, al tamaño del efecto para cada ensayo  $\widehat{\theta}_i$  se le da un peso  $w_i$  en el análisis. La estimación global del efecto combinado,  $\widehat{\theta}_{MH}$ , es dada por:

$$\widehat{\theta}_{MH} = \frac{\sum w_i \widehat{\theta}_i}{\sum w_i}$$

Para combinar las OR, a cada OR individual se le asigna un peso que se calcula  $w_i = b_i c_i / N_i$

y el logaritmo de  $\hat{O}R_{MH}$  tiene un error estándar dado por la formula:

$$se\{\ln(\hat{O}R_{MH})\} = \sqrt{\left(\frac{(PR)}{R^2} + \left(\frac{(PS + QR)}{(R \times S)}\right)\right) + (QS/S^2)/2}$$

donde

$$R = \sum a_i d_i / N_i ; S = \sum b_i c_i / N_i ;$$

$$PR = \sum (a_i + d_i) a_i d_i / N_i^2 ; PS = \sum (a_i + d_i) b_i c_i / N_i^2$$

$$QR = \sum (b_i + c_i) a_i d_i / N_i^2 ; QS = \sum (b_i + c_i) b_i c_i / N_i^2$$

### *Heterogeneidad*

La heterogeneidad estadística viene dada por

$$Q = \sum w'_i (\hat{\theta}_i - \hat{\theta}_{MH})^2$$

donde  $\hat{\theta}$  es el logaritmo de OR, de RR o de RD y  $w'_i$  son los pesos calculados como  $1/se(\hat{\theta}_i)^2$ . Bajo la hipótesis nula de que no existen diferencias en el efecto del tratamiento entre los distintos estudios, sigue una distribución chi-cuadrado con k-1 grados de libertad (donde k es el número de estudios incluidos en el metaanálisis).

El estadístico  $I^2$  se calcularía de la siguiente manera:

$$I^2 = \frac{Q - (k - 1)}{Q} \times 100\%$$

Este mide el grado de inconsistencia entre los resultados de los estudios y se interpreta como la proporción aproximada de la variación total entre los estimadores de los estudios que es debida a la heterogeneidad en lugar de a un error de muestreo.



Para el análisis de la heterogeneidad se ha utilizado, además, el método gráfico de L'Abbé y cols. (1987).

### *Intervalos de confianza*

El 100(1- $\alpha$ ) % intervalo de confianza para  $\hat{\theta}$  es dado por

$$\hat{\theta} - se(\hat{\theta})(1 - \alpha/2) \quad a \quad \hat{\theta} + se(\hat{\theta})(1 - \alpha/2)$$

donde  $\hat{\theta}$  es el log OR y  $\phi$  es la desviación normal estandar.

### *Test estadísticos*

En todos los casos, el test estadístico está dado por

$$z = \hat{\theta}/se(\hat{\theta})$$

donde la OR es considerada de nuevo en la escala log.

## Variables estudiadas

Las variables dependientes estudiadas han sido:

- aparición de nuevas fracturas vertebrales
- aparición de nuevos pacientes con fracturas vertebrales
- aparición de nuevos pacientes con fracturas periféricas
- aparición de nuevos pacientes con fracturas de cadera

En un primer análisis, no se tuvieron en cuenta las dosis. Para ello se sumaron los datos procedentes de las ramas que comparaban distintas dosis de un mismo estudio. En cuanto a la duración, para este primer análisis global, se ha tenido en cuenta la duración más larga de cada estudio. Para todos los cálculos se ha utilizado el número de pacientes que finalizaron los estudios. En el caso en que no tuviéramos este dato, se ha utilizado el número de pacientes que iniciaron estudio.

Para el análisis de número de fracturas vertebrales / número de vértebras evaluadas, se ha multiplicado el número de pacientes que finalizaron el estudio por el número de vértebras evaluadas en cada paciente, cuando no se sabía este valor, se ha supuesto que éstas eran 17. Se han elegido las 17 vértebras que componen la zona torácica y la lumbar, ya que es en estas dos zonas de la columna vertebral donde se producen las fracturas por osteoporosis – la zona cervical no se ve afectada -. Por otro lado, de los 14 ensayos clínicos que informan acerca de qué vértebras que se evaluaron mediante las radiografías, 10 evaluaron 17 vértebras, tres evaluaron 13 vértebras y un estudio evaluó 14 vértebras. Nuestra elección coincide con la de la mayoría de los estudios. Para la variable “aparición de nuevas fracturas vertebrales” se utilizaron los datos de nuevas fracturas aportados en cada ensayo para el cálculo de las OR individuales. En el caso de que los datos de

fracturas vinieran expresados en forma de medias, se calculó el número de fracturas a partir de dichas medias.

En los casos en que no hubiera fracturas y el número de fracturas por tanto fuera 0 en los dos grupos estudiados, se sumó un valor de 1 en cada una de las casillas de la tabla 2 x 2 - número de fracturas, número de expuestos, número de no expuestos - al introducir los datos para los cálculos para poder estimar la OR. No se sumó 0,5, como suele hacerse, puesto que el programa RevMan, al tratarse de una variable dicotómica, no dejaba introducir decimales.

## Fuentes de heterogeneidad

El hecho de que los estudios hayan sido realizados en periodos distintos, diferentes lugares y con poblaciones muy diversas, abarcaran periodos de tiempo muy variados y tuvieran diferentes diseños, puede dar lugar a resultados diferentes y, por tanto, haría difícil su combinación. En este caso, el cálculo de un parámetro resumen que sintetice los diferentes estudios puede no aportar nada al conocimiento científico de la asociación.

En el presente metaanálisis se han llevado a cabo análisis de heterogeneidad. Las pruebas estadísticas empleadas fueron las numéricas realizadas por el programa informático *RevMan*, ya señaladas ("método basado en el estadístico Q") y, además, se utilizó una prueba gráfica ("Gráfico de L'Abbé"). Este método gráfico consiste en representar, para cada estudio, en el eje de las Y la proporción de fracturas (o resultado) en el grupo de tratamiento – calcitonina en este caso -, frente al resultado en el grupo de control en el eje de las X, con una línea a 45ª que divide el gráfico en dos secciones. A un lado de esta línea quedarán los estudios en los que fue favorable el grupo de

tratamiento (o en los que el grupo control ocurrieron más fracturas), y al otro lado los estudios en los que fue favorable al grupo de control (o en los que en el grupo de tratamiento ocurrieron más fracturas). Los puntos que representan a cada estudio tienen un área inversamente proporcional a la varianza de la estimación del efecto en cada estudio (directamente proporcional a la precisión de la estimación), de tal manera que cuanto más grande es un punto mayor precisión tiene el estudio al que representa. La presencia de puntos dispersos en el Gráfico de L'Abbé indica heterogeneidad, mientras que si se agrupan en una zona estrecha es señal de resultados más homogéneos.

## Análisis de subgrupos y de sensibilidad

Independientemente de las pruebas estadísticas llevadas a cabo, se exploraron *a priori* las posibles fuentes de heterogeneidad y se llevaron a cabo varios análisis por subgrupos o análisis de sensibilidad, reuniendo los estudios según estas fuentes de heterogeneidad o características identificadas. Las fuentes de heterogeneidad de los estudios incluidos en este metaanálisis identificadas fueron: la vía de administración – nasal o parenteral -; la frecuencia de administración – diaria o intermitente -; el tipo de pacientes incluidos en el ensayo clínico - pacientes con osteoporosis primaria o pacientes con osteoporosis inducida por corticosteroides - ; la duración del tratamiento; la dosis de calcitonina administrada - dosis baja (< 200 UI /24 h nasal o equivalente), dosis media (200 UI/24 h nasal o equivalente) o dosis alta (> 200 UI/24 h nasal o equivalente); el área geográfica donde se realizó del estudio; el número de pacientes incluidos en el estudio; el año de publicación o si hubo enmascaramiento.

Para estudiar el efecto de la duración del tratamiento, se compararon los resultados que se obtenían en los estudios que daban resultados a los 6

meses, a los 12 o 18 meses y a los 24 meses o más de tratamiento. El estudio de Ishida y cols. (2004), a pesar de presentar datos de fracturas a los 6, 12 y 18 meses, no aportaba información sobre el número de pacientes que quedaban en esos tiempos, por lo que se calculó, a partir del número de abandonos al final del estudio, suponiendo que los abandonos ocurrieron de una forma gradual. Teniendo en cuenta que en 24 meses abandonaron 4 pacientes en grupo de calcitonina y 6 en el grupo control, se ha realizado la aproximación estimando que cada 6 meses abandonó 1 paciente en el grupo de la calcitonina y 1,5 pacientes en el grupo control.

Para estudiar el efecto de las diferentes dosis se tuvo en cuenta que la posología indicada de calcitonina de salmón para el tratamiento de la osteoporosis es de 200 UI diarias por vía nasal o 100 UI diarias por vía parenteral. Para la elcatonina, la dosis indicada es de 80 UI diarias por vía nasal y de 40 UI diarias por vía parenteral. Estas dosis, indicadas en las fichas técnicas, fueron consideradas como dosis habituales o normales; dosis más bajas que estas dosis habituales se consideraron dosis bajas y dosis por encima fueron consideradas como dosis altas (tabla 13). La respuesta biológica tras la administración de calcitonina por vía parenteral se considera que es el doble de la administrada por vía nasal (Overgaard y cols., 1991), por lo que las dosis administradas por vía parenteral se multiplicaron por 2 para tener la equiparación en la vía nasal, la más frecuente. Para los estudios en los que la calcitonina se administraba de forma intermitente, se ha calculado la cantidad de calcitonina que correspondería a un día. Las equivalencias se muestran en la tabla 12.

Tabla 12. Relación de equivalencias de las distintas dosis y vías utilizadas en los estudios

<i>dosis de calcitonina en UI / intervalo de administración</i>	<i>equivalencia <sup>a</sup></i>
<i>nasal</i>	
50/24 horas	0,5
100/24 horas	1
200/48 horas	1
200/24 horas	2 <sup>b</sup>
200/24 horas <sup>c</sup>	2
400/24 horas	4
<i>parenteral <sup>d</sup></i>	
10/24 horas, 2 días/mes	0,0133
20/semana <sup>e</sup>	0,057
100/24 horas, 10 días/30 días	0,667
100/24 horas 30 días/90días	0,667
100/24 horas, 3 días/semana	0,857
100/48 horas	1
100/24 horas	2

<sup>a</sup> se toman como referencia para establecer las equivalencias la dosis y la vía más frecuente en los ensayos clínicos incluidos en el metaanálisis (100 UI/24 horas vía nasal). Cuando la administración era intermitente, se ha calculado la dosis que correspondería a un día de tratamiento para obtener la equivalencia

<sup>b</sup> valor considerado como dosis media

<sup>c</sup> en meses alternos

<sup>d</sup> para obtener la equiparación con la vía nasal, la más frecuente, las dosis parenterales se multiplicaron por 2

<sup>e</sup> elcatonina

Tabla 13. Distribución de las dosis de calcitonina administradas en los estudios incluidos, en función de que hayan sido consideradas dosis bajas, medias o altas

	dosis bajas	dosis medias	dosis altas
vía nasal			
	50 UI/24 horas	200 UI/24 horas	400 UI /24h
	100 UI/24 horas		
	200 UI/48 horas		
	200 UI/24 horas cada 2 meses		
vía parenteral			
	100 UI/48 horas	100 UI/24 horas	
	100 UI/24 horas, 10 días/mes)		
	100 UI/24 horas, 30 días/ 90 días		
	100 UI x 3/semana		
	20 UI/semana de elcatonina		
	10 UI/ x 2/mes		

Para evaluar el efecto del número de pacientes sobre los resultados del metaanálisis, se hizo un subanálisis sólo con los ensayos clínicos que incluían 100 o más pacientes.

Para evaluar el efecto del año de publicación de cada estudio sobre los resultados del metaanálisis, se tuvo en cuenta la publicación del *CONSORT Statement*. Esta declaración, que fue publicada en el año 2001, estableció unas recomendaciones mínimas sobre cómo deben presentarse los resultados de los ensayos clínicos con distribución aleatoria, con el fin de minimizar los problemas derivados de las formas inadecuadas de presentar los resultados de

este tipo de estudios (Altman y cols., 2001; Moher y cols., 2001). Teniendo en cuenta la fecha en la que fue publicada esta declaración, se hizo un subanálisis sólo con aquellos estudios que fueron publicados en el año 2001 o fechas posteriores.

## Sesgo de publicación

La posible presencia de un sesgo de publicación, por ejemplo, la posibilidad de que existan datos de ensayos clínicos no publicados que pudieran modificar los resultados, se estudió mediante un método gráfico *-funnel plot-*, que se obtuvo con todos los estudios seleccionados para el metaanálisis y para cada variable estudiada.



## Resultados

---

Los resultados se presentan en dos apartados principales. El primero describe los resultados de la búsqueda bibliográfica y del proceso de selección de los ensayos clínicos susceptibles de ser incluidos en el metaanálisis y en el segundo se presentan las estimaciones globales – cálculos metaanalíticos - de la eficacia de la calcitonina en la prevención de los distintos tipos de fracturas osteoporóticas llevadas a cabo a partir de las estimaciones de los estudios individuales finalmente incluidos. En este segundo apartado se presenta al final un resumen gráfico de los resultados (*forest plot*) y un sumario de datos de reacciones adversas recogidos en los distintos estudios.

## **Selección de ensayos clínicos. Resultados de la búsqueda bibliográfica**

A través de la búsqueda bibliográfica llevada a cabo se identificaron un total de 94 ensayos clínicos que valoraban la eficacia de la calcitonina en el tratamiento de la osteoporosis frente a placebo, o en comparación con grupos sin tratamientos específicos; en la figura 2 se muestra el proceso de selección llevado a cabo. En 53 de estos estudios no se evaluaban ni se mencionaban el número de fracturas óseas aparecidas durante el periodo de seguimiento (véase tabla 14). Hubo 17 estudios, además, que sí incluían datos de fracturas pero que fueron rechazados; los motivos por los que fueron excluidos se relacionan en la tabla 15. Los ensayos clínicos finalmente seleccionados fueron 24 e incluían un total de 3046 pacientes.

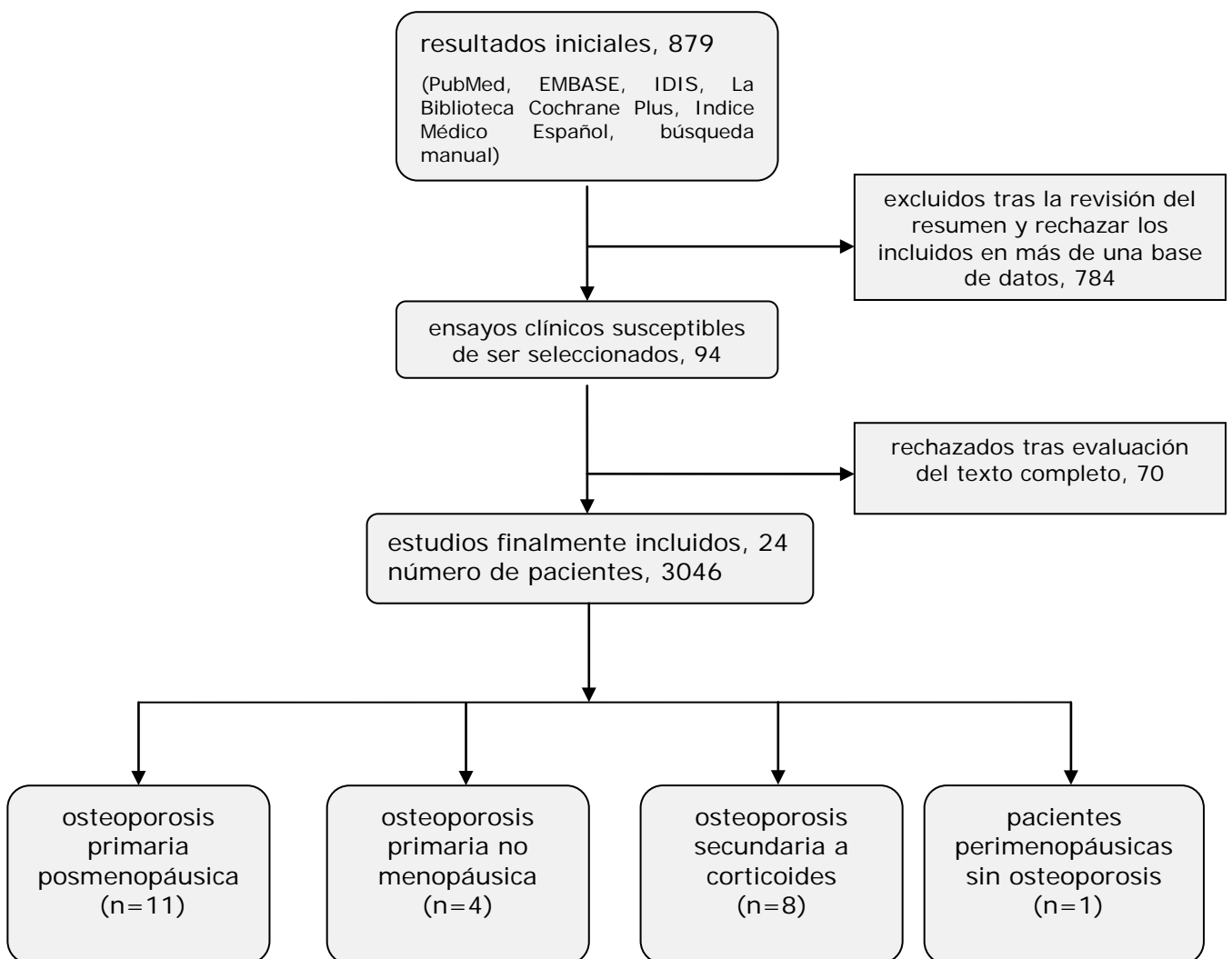


Figura 2. Proceso de selección de los ensayos clínicos para el metaanálisis

## Ensayos clínicos excluidos del metaanálisis

En la tabla 14 se presenta una relación de los ensayos clínicos que se identificaron y fueron seleccionados en un primer momento, pero que no fueron incluidos en el metaanálisis debido a que no presentaban datos sobre fracturas óseas. Se ordenan según el año de su publicación.

Tabla 14. Relación de los 53 ensayos clínicos sobre osteoporosis excluidos por no presentar datos de fracturas óseas

Mazzuoli y cols., 1986	Thamsborg y cols., 1991	Nielsen y cols., 1994
Kuntz y cols., 1986	Overgaard y cols., 1991	Overgaard., 1994
Reginster y cols., 1987	Lobianco y cols., 1992	Reginster y cols., 1994
MacIntyre y cols., 1988	Fioretti y cols., 1992	Reginster y cols., 1994
Civitelli y cols., 1988	Gennari y cols., 1992	Reginster y cols., 1995
Overgaard y cols. 1989	Meunier., 1992	Reginster y cols., 1995
Overgaard y cols., 1989	Meschia y cols., 1992	Adami y cols., 1995
Agnusdei y cols., 1989	Perrone y cols., 1992	Valero y cols., 1995
Pun y cols., 1989	Villareal y cols., 1992	Ellerington y cols., 1996
Resch y cols., 1989	Gonnelli y cols., 1993	Luisetto y cols., 1996
Harju y cols., 1989	Mango y cols., 1993	Pérez-Jaraiz y cols., 1996
Passeri y cols., 1989	Meschia y cols., 1993	Thamsborg y cols., 1996
Overgaard y cols., 1990	Adami y cols., 1993	Adachi y cols., 1997
Luengo y cols., 1990	Sambrook y cols., 1993	Flicker y cols., 1997
Mazzuoli y cols., 1990	Van der Wiel y cols., 1993	El-Agroudy y cols., 2005
Ljunghall y cols., 1991	Astengo y cols., 1994	Kaskani y cols., 2005
Lyrity y cols., 1991	Balint-Peric y cols., 1994	Hwang y cols., 2006
Mazzuoli y cols., 1991	Kollerup y cols., 1994	

Los ensayos clínicos identificados que sí aportaban datos sobre el número de fracturas óseas pero que fueron excluidos por otras causas se presentan en la tabla 15. Se ordenan igualmente según el año de su publicación.

Tabla 15. Relación de los ensayos clínicos sobre osteoporosis excluidos que valoraban la protección de calcitonina frente al riesgo de sufrir fracturas osteoporóticas

estudio	motivo de exclusión
Jowsey y cols., 1971	escaso número de pacientes (5 pacientes)
Gruber y cols., 1984	carece de asignación aleatoria
Rico y cols., 1985	carece de grupo control
Mamelle y cols., 1988	no presenta grupo control adecuado
Peyron y cols., 1990	carece de asignación aleatoria
Pontioli y cols., 1991	escaso número de pacientes (8 pacientes)
Fujita y cols., 1992	presentación de datos sobre fracturas en forma inapropiada para nuestro estudio
Szucs y cols., 1992	carece de grupo control
Overgaard y cols., 1993	datos incluidos en otro estudio ya recogido
Abellan Perez y cols., 1995	presentación de datos sobre fracturas en forma inapropiada para nuestro estudio
Canatan y cols., 1995	carece de asignación aleatoria
Overgaard y cols., 1995	datos incluidos en otro estudio ya recogido
Hodsman y cols., 1997	asociación con otro fármaco en el mismo tratamiento
Valimaki y cols., 1999	no aporta resultados de fractura adecuados
Downs y cols., 2000	no aporta resultados de fractura adecuados
El-Husseini y cols., 2004	no aporta resultados de fractura adecuados
Peichl y cols., 2005	presentación de datos sobre fracturas en forma inapropiada para nuestro estudio

## Ensayos clínicos incluidos en el metaanálisis

En la tabla 16 se presentan los 24 ensayos clínicos incluidos en el metaanálisis, así como sus principales características. Todos los ensayos aportan resultados de fracturas vertebrales; 18 presentan estos resultados como nuevas fracturas vertebrales observadas y 16 como nuevos pacientes que han sufrido al menos una fractura vertebral <sup>1</sup> - en 10 estudios los resultados de las fracturas vertebrales se presentan de las dos maneras -. En cuanto a las fracturas no vertebrales, en 15 estudios se aportan datos de nuevos pacientes con fracturas periféricas, en 11 de los cuales se especifican, además, cuántas de estas fracturas periféricas fueron de cadera.

---

<sup>1</sup> Para más información sobre las variables fractura vertebral o paciente con fractura vertebral, ver método, página 87.

Tabla 16. Relación de los estudios incluidos en el metaanálisis según el país donde fueron realizados, la duración del estudio, el número de pacientes, la edad, el sexo y el tipo de osteoporosis de los pacientes incluidos, el enmascaramiento y el número de abandonos

estudio	país <sup>a</sup>	duración del estudio (meses)	número de pacientes: inicio (final)	edad <sup>b</sup>	sexo <sup>c</sup>	tipo de osteoporosis	enmascaramiento	número de abandonos (%)	
								calcitonina	control
Agrawal y cols., 1981	EEUU	24	39 (16)	> 50	H	primaria no posmenopáusica	no	S.D.	S.D.
Gennari y cols., 1985	ITA	12	82 (45)	44-70	M	primaria posmenopáusica	no	S.D.	S.D.
Ringe y cols., 1987	ALE	6	38 (36)	50	M/H	secundaria	no	1 (5,3)	1 (5,3)
Ringe, 1990	ALE	12	67 (59)	27-80	M/H	primaria no posmenopáusica	no	S.D.	S.D.
Overgaard y cols., 1992	DIN	24	208 (164)	68-72	M	primaria posmenopáusica	doble ciego	32 (20,5)	12 (23,1)
Rico y cols., 1992	ESP	24	60 (57)	68	M	primaria posmenopáusica	no	2 (6,3)	1 (3,6)
Cristallini y cols., 1993	ITA	24 <sup>d</sup>	85 (49)	41-73	M	primaria posmenopáusica	no	12 (30,0)	24 (53,3)
Sambrook y cols., 1993	AUS	24 <sup>e</sup>	63 (S.D.)	18-79	M/H	secundaria	doble ciego	S.D.	S.D.
Luengo y cols., 1994	ESP	24	44 (34)	59	M/H	secundaria	no	5 (22,7)	5 (22,7)
Rico y cols., 1995	ESP	24	72 (68)	69	M	primaria posmenopáusica	no	3 (8,3)	1 (2,8)
Arnala y cols., 1996	FIN	36	120 (96)	> 40	M	no osteoporosis	doble ciego	10 (16,7)	14 (23,3)
Healey y cols., 1996	EEUU	24	48 (40)	45-87	M/H	secundaria	doble ciego	6 (24,0)	2 (8,7)
Kotaniemi y cols., 1996	FIN	12	63 (49)	31-64	M	secundaria	no	6 (18,8)	8 (25,8)
García-Delgado y cols., 1997	ESP	18	26 (S.D.)	54	M/H	secundaria	no	S.D.	S.D.



estudio	país <sup>a</sup>	duración del estudio (meses)	número de pacientes: inicio (final)	edad <sup>b</sup>	sexo <sup>c</sup>	tipo de osteoporosis	enmascaramiento	número de abandonos (%)	
								calcitonina	control
Hizmetli y cols., 1998	TUR	24	107 (87)	58	M	primaria posmenopáusica	no	12 (15,8)	8 (25,8)
Chesnut y cols., 2000	EEUU / UK	60	1255 (511)	68	M	primaria posmenopáusica	doble ciego	561 (59,4)	183 (58,8)
Dursun y cols., 2001	TUR	12	100 (75)	62	M	primaria posmenopáusica	no	10 (20,0)	15 (30,0)
Hay y cols., 2001	EEUU	12 <sup>f</sup>	63 (57)	51	M/H	secundaria	no	5 (17,2)	1 (2,9)
Ushiroyama y cols., 2001	JAP	24	2002 (S.D.)	55	M	primaria posmenopáusica	no	S.D.	S.D.
Trovas y cols., 2002	GR	12	28 (24)	24-74	H	primaria no posmenopáusica	doble ciego	2 (13,3)	2 (18,2)
Karachalios y cols., 2004	GR	48 <sup>g</sup>	50 (43)	70-90	M	primaria posmenopáusica	no	3 (12,0)	4 (16,0)
Ishida y cols., 2004	JAP	24	132 (122)	50-75	M	primaria posmenopáusica	no	4 (6,1)	6 (9,1)
Tóth y cols., 2005	HUN	18	71 (71)	40-76	H	primaria no posmenopáusica	no	0	0
Kapetanakis y cols., 2005	GR	5,6±2,3 <sup>h</sup>	23 (S.D.)	39	M/H	secundaria	no	S.D.	S.D.

S.D.: sin datos

<sup>a</sup> ALE: Alemania; AUS: Australia; DIN: Dinamarca; ESP: España; FIN: Finlandia; GR: Grecia; HUN: Hungría; ITA: Italia; JAP: Japón; TUR: Turquía

<sup>b</sup> la edad se presenta como rango o como media en años

<sup>c</sup> M: mujer; H: hombre

<sup>d</sup> sólo 12 meses se realizaron con grupo control, por lo que en el metaanálisis sólo se han tenido en cuenta los resultados de fracturas dados tras el periodo de 12 meses de seguimiento

<sup>e</sup> sólo recibieron tratamiento durante 12 meses

<sup>f</sup> sólo recibieron tratamiento durante 6 meses

<sup>g</sup> sólo recibieron tratamiento durante 3 meses

<sup>h</sup> no todos los pacientes fueron seguidos el mismo tiempo. El dato presentado es la media ± SD en años

## Descripción de las características principales de los ensayos clínicos incluidos en el metaanálisis

### *Ensayos clínicos incluidos en el metaanálisis. Características de los pacientes*

Los pacientes que formaron parte de los estudios incluidos en el metaanálisis fueron principalmente mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (11 estudios). El resto de pacientes eran hombres o mujeres diagnosticados de osteoporosis primaria no relacionada con la menopausia (4 estudios), sin osteoporosis pero en tratamiento con corticoides (8 estudios), o mujeres perimenopáusicas sin osteoporosis y no tratadas con corticoides (1 estudio). Entre los pacientes tratados con corticoides se podían diferenciar, por un lado, pacientes con enfermedades crónicas que precisaban tratamiento con corticoides y, por otro, pacientes trasplantados que recibían, además de corticoides, otros tratamientos inmunosupresores.

De los 11 estudios que incluían mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, en 9 las pacientes presentaban al menos una fractura basal, vertebral o de cadera. De los 4 estudios en los que los pacientes estaban diagnosticados de osteoporosis primaria no relacionada con la menopausia, en tres los pacientes presentaban al menos una fractura vertebral prevalente.

En 8 estudios se incluyeron pacientes que no tenían osteoporosis al inicio del estudio pero que estaban en tratamiento con corticoides por distintos motivos: EPOC (Ringe y cols., 1987); enfermedades respiratorias, inmunológicas o reumatológicas, sin especificar (Sambrook y cols., 1993); asma (Luengo y cols., 1994); vasculitis (Healey y cols., 1996);

artritis reumatoide (Kotaniemi y cols., 1996) y trasplante, cardíaco (García-Delgado y cols., 1997, Kapetanakis y cols., 2005) o hepático (Hay y cols., 2001).

### *Ensayos clínicos incluidos en el metaanálisis. Características del tratamiento*

En todos los estudios se valoró la eficacia de la calcitonina sintética de salmón salvo en uno (Ishida y cols., 2004), que utilizó un análogo sintético de la calcitonina de anguila (elcatonina). La mayoría de los estudios valoraban la eficacia de una única dosis de calcitonina, aunque algunos estudios comparaban dos dosis distintas (Gennari y cols., 1985, Ringe, 1990, Hizmetli y cols., 1998) y en dos estudios se compararon hasta tres dosis distintas (Overgaard y cols., 1992, Chesnut y cols., 2000). La dosis más habitual fue de 100 UI bien todos los días, en días alternos o en terapias cíclicas intermitentes. Las dosis y frecuencias de administración utilizadas fueron muy variadas (tablas 18,19 y 20). Los periodos de tratamiento con calcitonina oscilaron entre los 3 y los 60 meses; los resultados de fracturas aportados en los distintos estudios corresponden a periodos de seguimiento que comprendían desde los 6 hasta los 60 meses.

En cuanto a los tratamientos concomitantes distintos a calcitonina, en la mayoría de los estudios se aclara que los pacientes no estaban siendo tratados con otra medicación que pudiera afectar al metabolismo óseo, con excepción de calcio y vitamina D; y de corticoides, en el caso de los estudios que evaluaban la eficacia en la calcitonina en los pacientes con osteoporosis secundaria a esta medicación. Los pacientes de 20 de los 24 estudios incluidos en este metaanálisis fueron tratados con calcio, a dosis que variaban entre 0,5 g/día y 1,5 g/día. Los pacientes que no recibieron

calcio fueron los incluidos en los estudios de Ringe y cols. (1987), Ushiroyama y cols., (2001), Karachalios y cols. (2004) e Ishida y cols. (2004). En 11 de los 24 estudios incluidos en el metaanálisis, los pacientes fueron tratados con vitamina D o derivados, a diferentes dosis. En 3 estudios en los que se valoraba la eficacia de la calcitonina en pacientes con osteoporosis primaria, los pacientes recibieron tratamiento adicional, distinto de calcio o vitamina D. Esta medicación era tratamiento adicional sin especificar necesario para otros problemas de los pacientes (Agrawal y cols., 1981), antibióticos y heparina de bajo peso molecular (Karachalios y cols., 2004) y fosfato de potasio (Cristallini y cols., 1993).

En el caso de los estudios que valoraban la eficacia de la calcitonina en pacientes tratados con corticoides, los pacientes estaban en tratamiento, además, con otra medicación que incluía antiinflamatorios, antirreumáticos, otra medicación inmunosupresora o antibióticos.

Solamente en 2 de los 24 estudios incluidos en el metaanálisis, el tratamiento concomitante difería ligeramente entre los pacientes incluidos en el grupo de calcitonina y los pacientes incluidos en el grupo control (Cristallini y cols., 1993; García-Delgado y cols., 1997).

#### *Ensayos clínicos incluidos en el metaanálisis. Definición de fractura vertebral*

Sólo en 13 de los 24 estudios incluidos en el metaanálisis se describe de manera explícita lo que se consideraba una fractura vertebral incidente - un estudio utilizó, además, dos criterios distintos para diagnosticar estas fracturas vertebrales y obtuvo ligeras variaciones en los resultados según el criterio utilizado (Overgaard y cols. 1992) -. Los criterios que se

utilizaron, en estos 13 estudios, para definir lo que es una nueva fractura vertebral se describen a continuación (tabla 17).

Tabla 17. Criterios para diagnosticar las fracturas vertebrales utilizados en los estudios incluidos en el metaanálisis

estudio	criterios para el diagnóstico de fractura vertebral
Overgaard y cols., 1992 Hizmetli y cols., 1998 Luengo y cols., 1994	<i>método de Kleerekoper</i> : se consideró deformidad vertebral en cuña la disminución de al menos un 25% en la altura anterior comparada con la posterior; se consideró deformidad por compresión la reducción de al menos un 25% en la altura posterior del cuerpo vertebral comparado con la vértebra contigua (Kleerekoper y cols., 1984)
Overgaard y cols., 1992 Trovas y cols., 2002	<i>método de Melton</i> : se basa en el anterior pero la proporción en la reducción de la altura vertebral es del 20% (Melton y cols., 1989)
Sambrook y cols., 1993	reducción de al menos el 20% en la altura vertebral anterior, media o posterior - no especifica si la reducción es con respecto a la vértebra contigua o con respecto a los valores basales de cada paciente -
Kapetanakis y cols., 2005	reducción del 20% en la altura vertebral comparada con las medidas basales
Chesnut y cols., 2000 Ishida y cols., 2004	disminución de al menos el 20% y de más de 4 mm en cualquier altura vertebral con respecto a los valores basales (morfometría cuantitativa), así como un cambio en el grado de fractura de 0 a 1 o más según una evaluación semicuantitativa (Genant y cols., 1996)
Dursun y cols., 2001	disminución de al menos el 20% en la altura anterior o posterior comparado con la vértebra contigua, siempre que esta disminución sea mayor de 4 mm en cualquier altura vertebral
Rico y cols., 1992 Rico y cols., 1995	<i>método de Storm y cols.</i> : Se asignó una puntuación semicuantitativa a la deformidad vertebral según los siguientes criterios: grado 0, vértebra sin fractura; grado 1 (leve), 20-25% de reducción en la altura anterior, media o posterior, junto con una reducción en área del 10-20%; grado 2 (moderada), 25-40% de reducción en cualquier altura, junto con una reducción en área del 20-40%; grado 3 (grave), >40% de reducción en cualquier altura, junto con una reducción en área del >40% (Storm y cols., 1990).  Se consideró fractura vertebral cuando una vértebra con grado inicial 0, pasaba a grado 1 o superior
Tóth y cols., 2005	Se calcularon varios índices según las medidas de las alturas de las vértebras: "índice de acuñamiento" (AH-PH/PHx100), "índice de concavidad" (MH-PH/PHx100) e "índice de aplastamiento" (PH-PH <sup>a</sup> /PH <sup>a</sup> x100). Se consideró fractura vertebral cuando alguna de estas razones disminuía más del 20% *

\* AH (*anterior height*): altura anterior; PH (*posterior height*): altura posterior; MH (*medial height*): altura media; PH<sup>a</sup> (*posterior height of adjacent vertebrae*): altura posterior de la vértebra adyacente.

A continuación se presentan en tres apartados los ensayos clínicos incluidos en el metaanálisis, que recogen información sobre el número de nuevas fracturas vertebrales, el número de nuevos pacientes con fracturas vertebrales y el número de pacientes con fracturas periféricas.

## Ensayos clínicos sobre nuevas fracturas vertebrales

En 18 estudios de los 24 incluidos en el metaanálisis se presentaban los resultados en forma de nuevas fracturas vertebrales. De estos 18 estudios, 10 incluían pacientes con osteoporosis primaria - 6 posmenopáusica y 4 no posmenopáusica -, 7 incluían pacientes en tratamiento con corticoides y 1 incluía mujeres perimenopáusicas sin osteoporosis. En la tabla 18 se presentan los valores de la asociación entre la administración de calcitonina y la aparición de nuevas fracturas vertebrales, correspondientes a cada estudio, según la dosis y la duración del período de seguimiento considerados.

Tabla 18. Estimación de la asociación entre calcitonina y nuevas fracturas vertebrales en cada uno de los estudios incluidos en el metaanálisis, según la dosis y la duración del periodo de seguimiento

estudio	dosis (UI)	vía	duración (meses)	vértebras fracturadas / vértebras evaluadas		OR (IC 95%)
				calcitonina	control	
Agrawal y cols., 1981	100/24h	sc	6	1/136	1/119	0,87 (0,05-14,13)
	100/24h	sc	12	5/136	1/119	4,50 (0,52-39,11)
	100/24h	sc	18	5/136	4/119	1,10 (0,29-4,18)
	100/24h	sc	24	8/136	21/119	0,29 (0,12-0,69)
Gennari y cols., 1985	100/24h	im/sc	6	1/255	4/255	0,25 (0,03-2,23)
	100/48h	im/sc	6	2/255	4/255	0,50 (0,09-2,73)
	100/24h	im/sc	12	4/255	11/255	0,35 (0,11-1,13)
	100/48h	im/sc	12	6/255	11/255	0,53 (0,19-1,47)
Ringe y cols., 1987	100/48h	sc	6	0/306	3/306	0,14 (0,01-2,75)
Ringe, 1990	100/24h	sc	12	5/340	11/340	0,45 (0,15-1,30)
	100/48h	sc	12	5/323	11/340	0,47 (0,16-1,37)
Rico y cols., 1992	100/24h <sup>a</sup>	im	6	3/416	8/364	0,32 (0,09-1,23)
	100/24h <sup>a</sup>	im	12	6/403	18/364	0,29 (0,11-0,74)
	100/24h <sup>a</sup>	im	24	7/390	29/351	0,20 (0,09-0,47)
Cristallini y cols., 1993	100/24h <sup>b</sup>	im	12	9/408	17/459	0,59 (0,26-1,33)
Sambrook y cols., 1993	400/24h	nasal	12	0/493	0/578	1,17 (0,02-59,20)
	400/24h	nasal	24 <sup>c</sup>	2/493	1/578	2,35 (0,21-26,00)
Luengo y cols., 1994	200/48h	nasal	12	3/374	5/374	0,60 (0,14-2,52)
	200/48h	nasal	24	4/289	5/289	0,80 (0,21-3,00)
Rico y cols., 1995	100/24h <sup>a</sup>	im	24	5/429	32/455	0,16 (0,06-0,40)
Arnala y cols., 1996	100/24h	nasal	36	0/850	0/782	0,92 (0,02-46,42)
Healey y cols., 1996	100 <sup>d</sup>	sc	12	1/340	3/374	0,36 (0,04-3,52)
	100 <sup>d</sup>	sc	24	2/323	3/357	0,74 (0,12-4,43)

estudio	dosis (UI)	vía	duración (meses)	vértebras fracturadas / vértebras evaluadas		OR (IC 95%)
				calcitonina	control	
Kotaniemi y cols., 1996	100/24h	nasal	12	0/442	1/391	0,29 (0,01-7,24)
García-Delgado y cols., 1997	100/24h	nasal	18	4/221	0/221	9,17 (0,49-171,28)
Hizmetli y cols., 1998	50/24h	nasal	24	3/406	7/322	0,33 (0,09-1,31)
	100/24h	nasal	24	2/490	7/322	0,18 (0,04-0,89)
Trovas y cols., 2002	200/24h	nasal	12	1/221	2/187	0,42 (0,04-4,67)
Karachalios y cols., 2004	200/24h	nasal	48 <sup>e</sup>	0/374	0/357	0,95 (0,02-48,24)
Kapetanakis y cols., 2005	200/24h	nasal	24	0/187	3/204	0,15 (0,01-2,99)
Tóth y cols., 2005	200/24h <sup>f</sup>	nasal	18	0/520	2/403	0,15 (0,01-3,22)

<sup>a</sup> diez días al mes

<sup>b</sup> treinta días de cada 90

<sup>c</sup> sólo recibieron tratamiento durante 12 meses

<sup>d</sup> tres días a la semana

<sup>e</sup> sólo recibieron tratamiento durante 3 meses

<sup>f</sup> cada dos meses

### *Ensayos clínicos con información sobre el número de nuevas fracturas vertebrales. Sesgo de publicación de los estudios incluidos*

Con el fin de detectar un posible sesgo de publicación en el metaanálisis del efecto de la calcitonina en la prevención de nuevas fracturas vertebrales, se utilizó el método gráfico del *funnel plot*, incluyendo sólo los estudios que aportaban resultados de nuevas fracturas vertebrales (figura 3). Para la representación se han utilizado los resultados individuales correspondientes a los periodos de seguimiento más largos de cada estudio.



En este gráfico se representan, en el eje de ordenadas, una medida de la precisión del estudio – en este caso el error estándar – y, en el eje de abscisas, la OR individual de cada estudio. Los estudios con más peso y menos variabilidad se localizarán en la parte superior del gráfico. La línea vertical corta al eje de abscisas en el valor correspondiente a la OR que resulta al combinar todos los estudios.

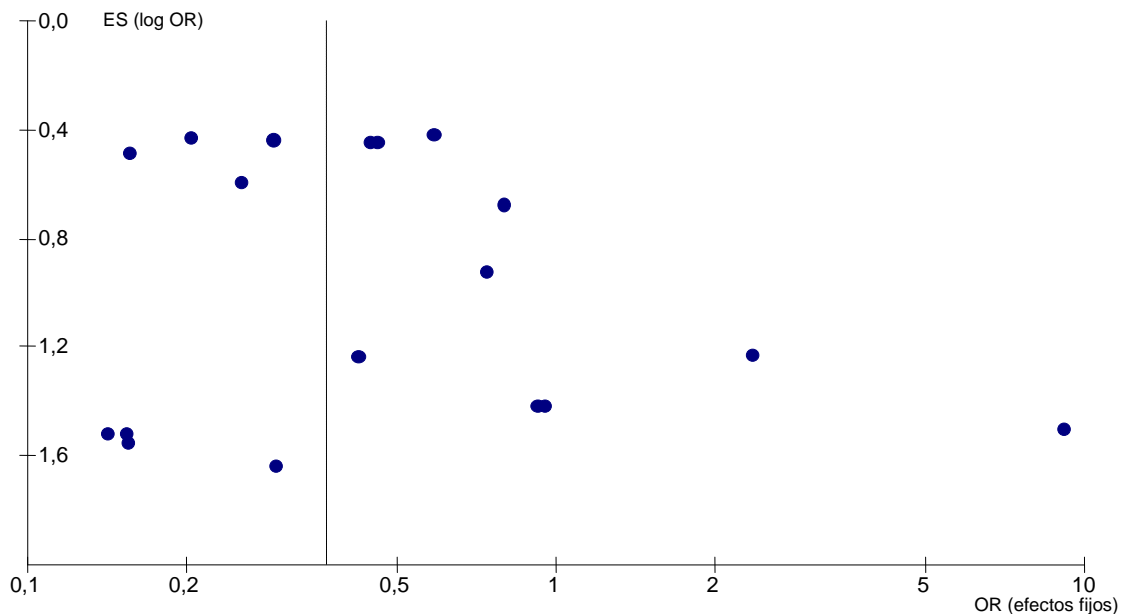


Figura 3. Análisis del sesgo de publicación mediante el método del *funnel plot*

Los estudios encontrados que evaluaron la eficacia de calcitonina en la prevención de nuevas fracturas vertebrales se distribuyen de manera prácticamente simétrica alrededor del valor central - a excepción de dos estudios con pesos muy bajos debido a su amplia variabilidad que se alejan hacia la derecha (Sambrook y cols., 1993; García-Delgado y cols., 1997).

## Ensayos clínicos sobre nuevos pacientes con fracturas vertebrales

En 16 estudios de los 24 incluidos en el metaanálisis se presentaban los resultados en forma de nuevos pacientes con fracturas vertebrales. De estos 16 estudios, 8 incluían pacientes con osteoporosis primaria - 6 posmenopáusica y 2 no posmenopáusica, 7 incluían pacientes en tratamiento con corticoides y 1 incluía mujeres perimenopáusicas sin osteoporosis. En la tabla 19 se presentan los valores de la asociación entre la administración de calcitonina y la aparición de nuevos pacientes con fracturas vertebrales, correspondientes a cada estudio y según la dosis y la duración del período de seguimiento considerados.

Tabla 19. Estimación de la asociación entre calcitonina y nuevos pacientes con fracturas vertebrales en cada uno de los estudios incluidos en el metaanálisis, según la dosis y la duración del periodo de seguimiento

estudio	dosis (UI)	vía <sup>a</sup>	duración (meses)	pacientes con fractura / pacientes evaluados		OR (IC 95%)
				calcitonina	control	
Ringe y cols., 1987	100/48h	sc	6	0/18	3/18	0,12 (0,01-2,49)
Overgaard y cols., 1992	50/24h	nasal	24	2/40	6/40	0,30 (0,06-1,58)
	100/24h	nasal	24	0/43	6/40	0,06 (0,00-1,12)
	200/24h	nasal	24	2/41	6/40	0,29 (0,05-1,54)
Sambrook y cols., 1993	400/24h	nasal	12	0/29	0/34	1,17 (0,02-60,96)
	400/24h	nasal	24 <sup>b</sup>	2/29	1/34	2,44 (0,21-28,43)
Luengo y cols., 1994	200/48h	nasal	12	1/22	2/22	0,48 (0,04-5,67)
	200/48h	nasal	24	2/17	2/17	1,00 (0,12-8,06)
Arnala y cols., 1996	100/24h	nasal	36	0/50	0/46	0,92 (0,02-47,32)
Healey y cols., 1996	100 <sup>c</sup>	sc	12	1/20	3/22	0,33 (0,03-3,50)
	100 <sup>c</sup>	sc	24	2/19	3/21	0,71 (0,10-4,76)
Kotaniemi y cols., 1996	100/24h	nasal	12	0/26	1/23	0,28 (0,01-7,28)
García-Delgado y cols., 1997	100/24h	nasal	18	4/13	0/13	13,00 (0,62-272,56)
Chesnut y cols., 2000	100/24 h	nasal	36	49/152	59/162	0,83 (0,52-1,32)
	200/24 h	nasal	36	40/157	59/162	0,60 (0,37-0,97)
	400/24 h	nasal	36	42/155	59/162	0,65 (0,40-1,05)
Dursun y cols., 2001	100/24 h	nasal	12	15/40	14/35	0,90 (0,35-2,28)
Hay y cols., 2001	100/24h	sc	12 <sup>d</sup>	5/24	8/33	0,82 (0,23-2,92)
Ushiroyama y cols., 2001 <sup>(A)</sup>	20/mes	im	24	0/49	2/52	0,20 (0,01-4,36)
Ushiroyama y cols., 2001 <sup>(B)</sup>	20/mes	im	24	0/51	0/50	0,98 (0,06-16,11)
Trovas y cols., 2002	200/24h	nasal	12	1/13	2/11	0,38 (0,03-4,81)
Karachalios y cols., 2004	200/24h	nasal	48 <sup>e</sup>	0/22	0/21	0,95 (0,02-50,34)

estudio	dosis (UI)	vía <sup>a</sup>	duración (meses)	pacientes con fractura / pacientes evaluados		OR (IC 95%)
				calcitonina	control	
Ishida y cols., 2004	20/semana	p <sup>f</sup>	6	4/65 <sup>g</sup>	6/64,5 <sup>g</sup>	0,64 (0,17-2,38)
	20/semana	p <sup>f</sup>	12	5/64 <sup>g</sup>	9/63 <sup>g</sup>	0,51 (0,16-1,61)
	20/semana	p <sup>f</sup>	18	6/63 <sup>g</sup>	14/61,5 <sup>g</sup>	0,36 (0,13-1,00)
	20/semana	p <sup>f</sup>	24	8/62	17/60	0,37 (0,15-0,95)
Tóth y cols., 2005	200/24h <sup>h</sup>	nasal	18	0/40	2/31	0,15 (0,01-3,14)

<sup>a</sup> sc: subcutánea; im: intramuscular; p: parenteral

<sup>b</sup> sólo recibieron tratamiento durante 12 meses

<sup>c</sup> tres días a la semana

<sup>d</sup> sólo recibieron tratamiento durante 6 meses

<sup>e</sup> tratamiento sólo durante 3 meses

<sup>f</sup> elcatonina

<sup>g</sup> número de pacientes estimado suponiendo un abandono gradual, ya que no había datos de abandonos

<sup>h</sup> cada dos meses

*Ensayos clínicos con información sobre el número de nuevos pacientes con fracturas vertebrales. Sesgo de publicación de los estudios incluidos*

Con el fin de evaluar un posible sesgo de publicación en el metaanálisis del efecto de la calcitonina en la prevención de nuevos pacientes con fracturas vertebrales, se utilizó el método gráfico del *funnel plot*, incluyendo sólo los estudios que aportaban resultados de nuevos pacientes con fractura vertebral (figura 4).

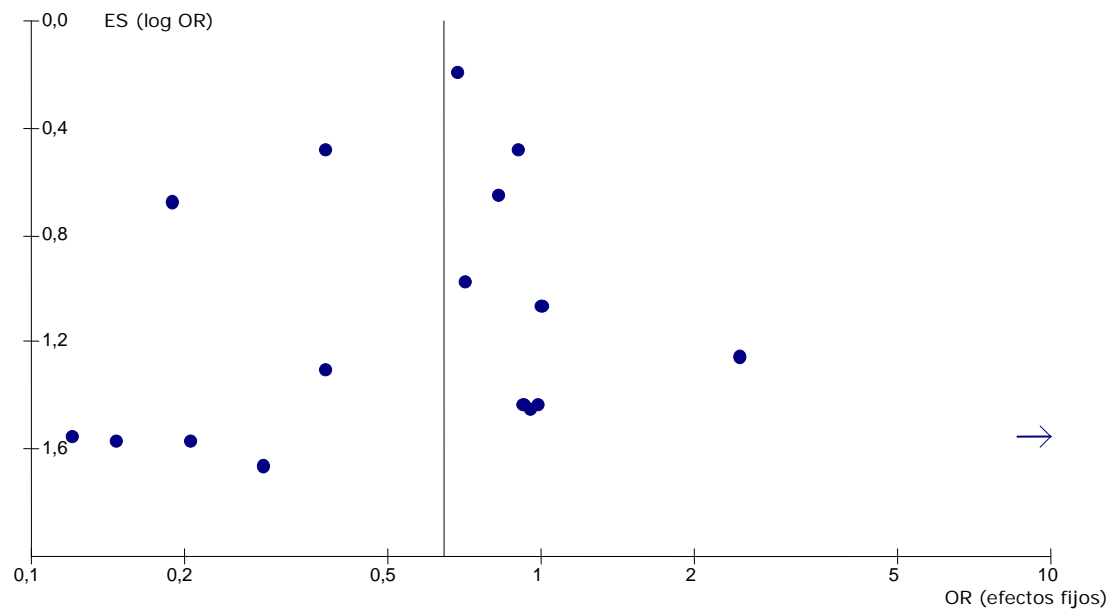


Figura 4. Análisis del sesgo de publicación mediante el método del *funnel plot*

Los estudios encontrados que evaluaban la eficacia de calcitonina en la prevención de nuevos pacientes con fracturas vertebrales se distribuyen, mediante este gráfico, en forma de cono invertido y de manera simétrica alrededor del valor central, a excepción de un estudio que se aleja hacia la derecha (García-Delgado y cols., 1997).

## Ensayos clínicos sobre número de nuevos pacientes con fracturas periféricas

En 15 estudios de los 23 incluidos en el metaanálisis se presentaban los resultados en forma de nuevos pacientes con fracturas periféricas. De estos 15 estudios, 9 incluían pacientes con osteoporosis primaria - 6 posmenopáusica y 3 no posmenopáusica -, 5 incluían pacientes en tratamiento con corticoides y 1 incluía mujeres perimenopáusicas sin osteoporosis. En la tabla 20 se presentan los valores de la asociación entre la administración de calcitonina y la aparición de nuevos pacientes con fracturas periféricas, correspondientes a cada estudio y según la dosis y la duración del período de seguimiento considerados.

Tabla 20. Estimación de la asociación entre calcitonina y nuevos pacientes con fracturas periféricas en cada uno de los estudios incluidos en el metaanálisis, según la dosis y la duración del periodo de seguimiento

estudio	dosis (UI)	vía <sup>a</sup>	duración (meses)	pacientes con fractura / pacientes evaluados		OR (IC 95%)
				calcitonina	control	
Agrawal y cols., 1981	100/24h	sc	24	1/8	6/7	0,02 (0,00-0,47)
Ringe y cols., 1987	100/48h	sc	6	1/18	2/18	0,47 (0,04-5,71)
Ringe, 1990	100/24h	sc	12	2/20	5/20	0,33 (0,06-1,97)
	100/48h	sc	12	2/19	5/20	0,35 (0,06-2,09)
Overgaard y cols., 1992	50/24h	nasal	24	1/40	2/40	0,49 (0,04-5,60)
	100/24h	nasal	24	1/43	2/40	0,45 (0,04-5,19)
	200/24h	nasal	24	0/41	2/40	0,19 (0,01-3,99)
Rico y cols., 1992	100/24h <sup>b</sup>	im	24	2/30	4/27	0,41 (0,07-2,45)
Sambrook y cols., 1993	400/24h	nasal	12	0/29	1/34	0,38 (0,01-9,68)
Luengo y cols., 1994	200/48h	nasal	12	0/22	0/22	1,00 (0,02-52,68)
	200/48h	nasal	24	1/17	1/17	1,00 (0,06-17,41)
Rico y cols., 1995	100/24h <sup>b</sup>	im	24	1/33	1/35	1,06 (0,06-17,71)
Arnala y cols., 1996	100/24h	nasal	36	0/50	0/46	0,92 (0,02-47,32)
Kotaniemi y cols., 1996	100/24h	nasal	12	1/26	0/23	2,76 (0,11-71,21)
Chesnut y cols., 2000	100/24h	nasal	60	32/124	48/128	0,58 (0,34-0,99)
	200/24h	nasal	60	46/132	48/128	0,89 (0,54-1,48)
	400/24h	nasal	60	41/127	48/128	0,79 (0,47-1,33)
Hay y cols., 2001	100/24h	sc	12 <sup>c</sup>	4/24	3/33	2,00 (0,40-9,91)
Karachalios y cols., 2004	200/24h	nasal	48 <sup>d</sup>	1/22	5/21	0,15 (0,02-1,44)
Ishida y cols., 2004	20/semana	p <sup>e</sup>	24	0/62	3/60	0,13 (0,01-2,60)
Tóth y cols., 2005	200/24h <sup>f</sup>	nasal	18	0/40	1/31	0,25 (0,01-6,35)

<sup>a</sup> sc: subcutánea; im: intramuscular; p: parenteral, sin especificar

<sup>b</sup> diez días al mes

<sup>c</sup> sólo recibieron tratamiento durante 6 meses

<sup>d</sup> sólo recibieron tratamiento durante 3 meses

<sup>e</sup> elcatonina

<sup>f</sup> cada dos meses

*Ensayos clínicos con información sobre el número de nuevos pacientes con fracturas periféricas. Sesgo de publicación de los estudios incluidos*

Con el fin de evaluar un posible sesgo de publicación en el metaanálisis del efecto de la calcitonina en la prevención de nuevos pacientes con fracturas periféricas, se utilizó el método gráfico del *funnel plot*, incluyendo sólo los estudios que aportaban resultados de nuevos pacientes con fracturas periféricas (figura 5).

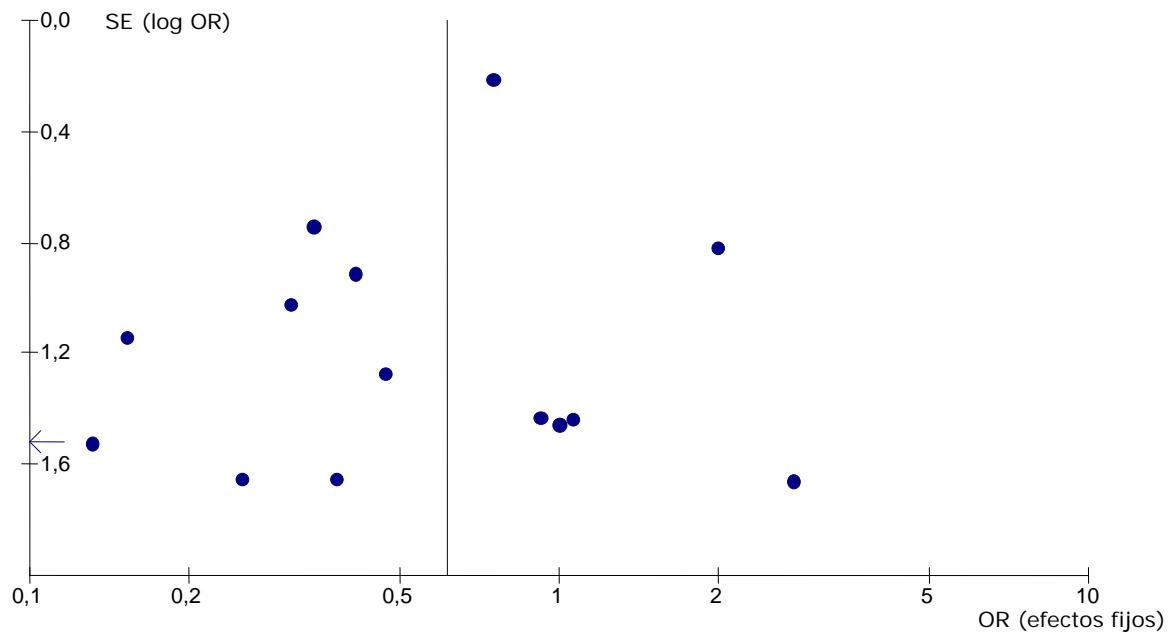


Figura 5. Análisis del sesgo de publicación mediante el método del *funnel plot*

En la figura 5 se observa que los estudios encontrados que evaluaban la eficacia de la calcitonina en la prevención de nuevos pacientes con fracturas periféricas se distribuyen en forma de cono invertido y de manera simétrica aunque ligeramente desplazada hacia la derecha del



valor central. Un estudio se aleja de los demás hacia la izquierda (Agrawal y cols., 1981).

## Ensayos clínicos sobre número de nuevos pacientes con fracturas de cadera

En 11 estudios de los 23 incluidos en el metaanálisis se presentaban los resultados en forma de nuevos pacientes con fracturas de cadera. De estos 11 estudios, 6 incluían pacientes con osteoporosis primaria - 5 posmenopáusicas y 1 no posmenopáusicas -, 4 incluían pacientes en tratamiento con corticoides y 1 incluía mujeres perimenopáusicas sin osteoporosis. En la tabla 21 se presentan las OR de la asociación entre la administración de calcitonina y la aparición de nuevos pacientes con fracturas de cadera, correspondientes a cada estudio y según la dosis y la duración del período de seguimiento considerados.

Tabla 21. Estimación de la asociación entre calcitonina y nuevos pacientes con fractura de cadera en cada uno de los estudios incluidos en el metaanálisis, según la dosis y la duración del periodo de seguimiento

estudio	dosis (UI)	vía <sup>a</sup>	duración (meses)	pacientes con fractura / pacientes evaluados		OR (IC 95%)
				calcitonina	control	
Ringe y cols., 1987	100/48h	sc	6	0/18	0/18	1,00 (0,02-53,20)
Rico y cols., 1992	100/24h <sup>b</sup>	im	24	1/30	2/27	0,43 (0,04-5,04)
Sambrook y cols., 1993	400/24h	nasal	12	0/29	0/34	1,17 (0,02-60,96)
Luengo y cols., 1994	200/48h	nasal	12	0/22	0/22	1,00 (0,02-52,68)
	200/48h	nasal	24	0/17	0/17	1,00 (0,02-53,37)
Rico y cols., 1995	100/24h <sup>b</sup>	im	24	0/33	0/35	1,06 (0,02-55,01)
Arnala y cols., 1996	100/24h	nasal	36	0/50	0/46	0,92 (0,02-47,32)
Kotaniemi y cols., 1996	100/24h	nasal	12	0/26	0/23	0,88 (0,02-46,40)
Chesnut y cols., 2000	100/24h	nasal	60	1/124	9/128	0,11 (0,01-0,86)
	200/24h	nasal	60	5/132	9/128	0,52 (0,17-1,60)
	400/24h	nasal	60	7/127	9/128	0,77 (0,28-2,14)
Karachalios y cols., 2004	200/24h	nasal	48 <sup>c</sup>	1/22	4/21	0,20 (0,02-1,98)
Ishida y cols., 2004	20/semana	p <sup>d</sup>	24	0/62	1/60	0,32 (0,01-7,94)
Tóth y cols., 2005	200/24h <sup>e</sup>	nasal	18	0/40	0/31	0,78 (0,01-40,17)

<sup>a</sup> sc: subcutánea; im: intramuscular; p: parenteral, sin especificar

<sup>b</sup> diez días al mes

<sup>c</sup> tratamiento sólo durante 3 meses

<sup>d</sup> elcatonina

<sup>e</sup> cada dos meses

*Ensayos clínicos con información sobre el número de nuevos pacientes con fractura de cadera. Sesgo de publicación de los estudios incluidos*

Con el fin de evaluar un posible sesgo de publicación en el metaanálisis del efecto de la calcitonina en la prevención de nuevos pacientes con fracturas de cadera, se utilizó el método gráfico del *funnel plot*, incluyendo sólo los estudios que aportaban resultados de nuevos pacientes con fractura de cadera (figura 6).

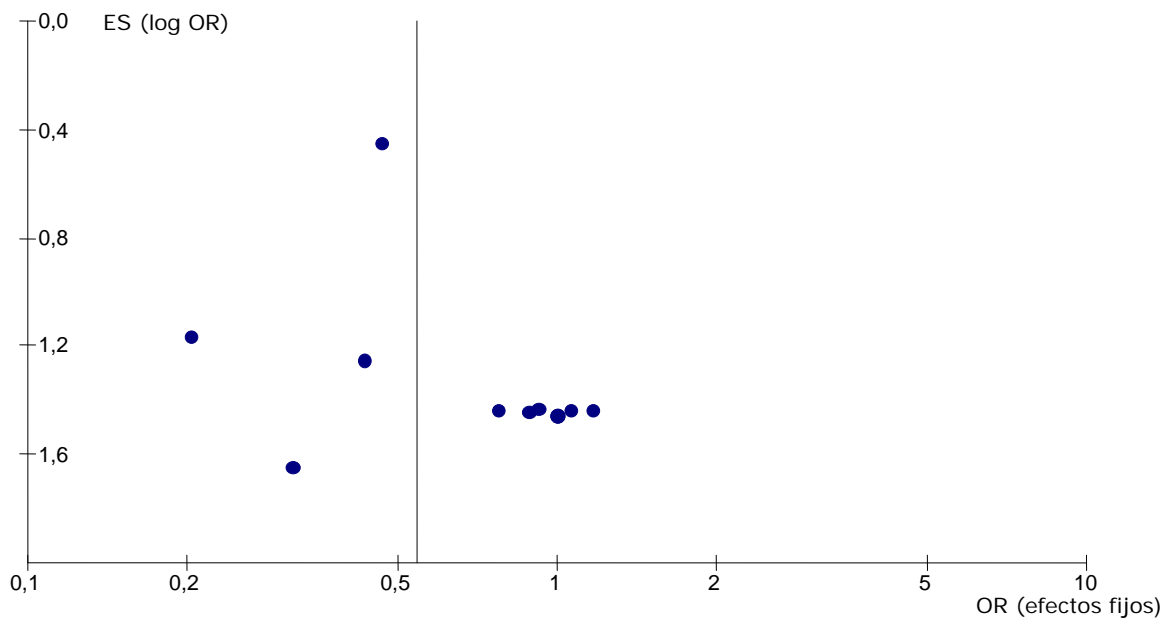


Figura 6. Análisis del sesgo de publicación mediante el método del *funnel plot*

El *funnel plot* (figura 6) muestra una distribución de estos puntos no del todo simétrica, aunque la forma se acerca a la de un cono invertido, con un solo estudio en el vértice y el resto de estudios agrupados en la base.

## **Metaanálisis de los estudios que valoran la eficacia de la calcitonina en la prevención de las fracturas osteoporóticas**

En relación con los resultados, en primer lugar se presenta la estimación metaanalítica del efecto de la calcitonina en la prevención de los distintos tipos de fracturas osteoporóticas cuando se combinan todos los estudios sin tener en cuenta el tipo de osteoporosis. Se presentan, además, los resultados de varios subanálisis realizados con el fin de evaluar el efecto que tienen sobre el riesgo de sufrir estas fracturas la vía de administración, la frecuencia, la dosis y la duración del tratamiento con calcitonina, así como la región geográfica donde se realizó el estudio.

Posteriormente se presentan los resultados de aplicar el método del metaanálisis por subgrupos teniendo en cuenta el tipo de osteoporosis que presentan los pacientes incluidos en los distintos estudios – osteoporosis primaria u osteoporosis secundaria al tratamiento con corticoides - . Asimismo, se presentan los resultados de analizar, dentro de cada subanálisis por tipo de osteoporosis, el efecto de la calcitonina en función de la dosis y la duración del tratamiento, así como de distintos criterios relacionados con la calidad de los estudios.

## Efecto de la calcitonina cuando se combinan todos los estudios sin tener en cuenta el tipo de osteoporosis

En la tabla 22 se muestra, mediante la *odds ratio* combinada (ORC), la asociación entre la calcitonina y los distintos tipos de fracturas osteoporóticas cuando se combinan todos los estudios incluidos en el metaanálisis sin tener en cuenta el tipo de osteoporosis. Se incluyen por tanto los estudios con pacientes que presentan osteoporosis primarias, los estudios con pacientes sin osteoporosis al inicio pero tratados con corticoides y el estudio realizado con mujeres perimenopáusicas sin osteoporosis. Los estudios que se utilizaron para la estimación del riesgo combinado de cada tipo de fractura resultaron ser homogéneos entre sí.

Tabla 22. Efecto de la calcitonina sobre el riesgo de sufrir distintos tipos de fracturas osteoporóticas cuando se incluyen todos los estudios sin distinción de la causa de la osteoporosis

tipo de fractura	número de estudios	número de pacientes <sup>a</sup>	ORC (IC 95%) <sup>b</sup>
fracturas vertebrales	18	957	0,37 (0,28-0,49)
pacientes con fractura vertebral	16	1613	0,64 (0,49-0,85)
pacientes con fractura periférica	15	1456	0,62(0,44-0,86)
pacientes con fractura de cadera	11	1150	0,54 (0,29-1,00)

<sup>a</sup> número de pacientes que completaron el estudio, cuando no se conocía el número de abandonos se utilizó número inicial de pacientes

<sup>b</sup> Resultados si se elimina el estudio PROOF - ORC (IC 95%) -: fracturas vertebrales: 0,37 (0,28-0,49) ; pacientes con fractura vertebral: 0,60 (0,40-0,90) ; pacientes con fractura periférica: 0,43 (0,25-0,77); pacientes con fractura de cadera: 0,61 (0,27-1,41)

Test de heterogeneidad: fracturas vertebrales:  $\text{Chi}^2=18,17$ ,  $p=0,38$ ; pacientes con fractura vertebral:  $\text{Chi}^2=13,65$ ,  $p=0,62$ ; pacientes con fractura periférica:  $\text{Chi}^2=12,91$ ,  $p=0,53$ ; pacientes con fractura de cadera:  $\text{Chi}^2=2,15$ ,  $p=1,00$

*Metaanálisis de los ensayos clínicos que incluyen pacientes con cualquier tipo de osteoporosis. Efecto de la vía de administración*

En la tabla 23 se presenta la asociación entre la calcitonina y los distintos tipos de fracturas osteoporóticas cuando se combinan todos los estudios sin tener en cuenta el tipo de osteoporosis, según la vía de administración utilizada.

Tabla 23. Efecto de la calcitonina sobre el riesgo de sufrir distintos tipos de fracturas osteoporóticas cuando se incluyen todos los estudios sin distinción de la causa de la osteoporosis, según la vía de administración utilizada

tipo de fractura	número de estudios	número de pacientes <sup>a</sup>	ORC (IC 95%)
<i>nasal</i>			
fracturas vertebrales	10	516	0,56 (0,34-0,91)
pacientes con fractura vertebral	11	1156	0,73 (0,56-0,97)
pacientes con fractura periférica	8	1031	0,69 (0,47-1,00)
<i>parenteral</i>			
fracturas vertebrales	8	441	0,31 (0,23-0,44)
pacientes con fractura vertebral	5	457	0,46 (0,24-0,87)
pacientes con fractura periférica	7	425	0,42 (0,21-0,86)

<sup>a</sup> número de pacientes que completaron el estudio, cuando no se conocía el número de abandonos se utilizó número inicial de pacientes

Test de heterogeneidad: *vía nasal*: fracturas vertebrales:  $\text{Chi}^2=9,07$ ,  $p=0,53$ ; pacientes con fractura vertebral:  $\text{Chi}^2=10,37$ ,  $p=0,41$ ; pacientes con fractura periférica:  $\text{Chi}^2=3,83$ ,  $p=0,80$ . *Vía parenteral*: nuevas fracturas vertebrales:  $\text{Chi}^2=7,84$ ,  $p=0,35$ ; pacientes con fractura vertebral:  $\text{Chi}^2=2,49$ ,  $p=0,78$ ; pacientes con fractura periférica:  $\text{Chi}^2=8,66$ ,  $p=0,19$

En la figura 7 se aprecian mejor las diferencias y las similitudes, entre las dos formas de administración de calcitonina, sobre el riesgo de sufrir distintos tipos de fracturas osteoporóticas.

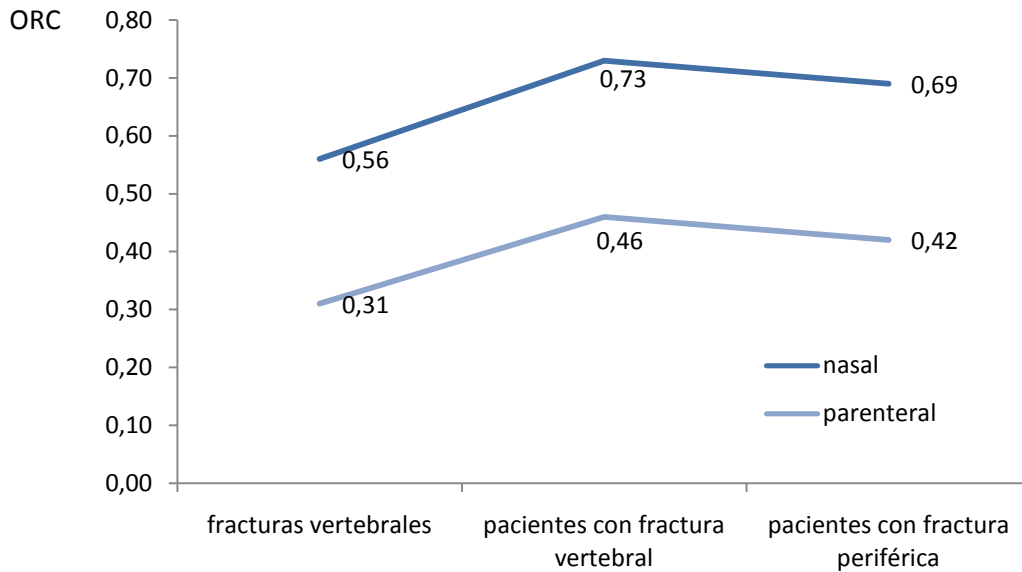


Figura 7. Efecto de la vía de administración de calcitonina sobre el riesgo de sufrir distintos tipos de fracturas osteoporóticas cuando se combinan todos los estudios incluidos en el metaanálisis sin tener en cuenta el tipo de osteoporosis

*Metaanálisis de los ensayos clínicos que incluyen pacientes con cualquier tipo de osteoporosis. Efecto de la frecuencia de administración*

En la tabla 24 se presenta la asociación entre la calcitonina y los distintos tipos de fracturas osteoporóticas cuando se combinan todos los estudios

sin tener en cuenta el tipo de osteoporosis, según la frecuencia de administración de calcitonina.

Tabla 24. Efecto de la calcitonina sobre el riesgo de sufrir distintos tipos de fracturas osteoporóticas cuando se incluyen todos los estudios sin distinción de la causa de la osteoporosis, según la frecuencia de administración de la calcitonina

tipo de fractura	número de estudios	número de pacientes <sup>a</sup>	ORC (IC 95%)
<i>diaria</i>			
nuevas fracturas vertebrales	11	496	0,42 (0,28-0,65)
pacientes con nueva fractura vertebral	10	1223	0,72 (0,53-0,98)
pacientes con nueva fractura periférica	9	1038	0,66 (0,46-0,94)
<i>intermitente</i>			
nuevas fracturas vertebrales	9	426	0,34 (0,23-0,49)
pacientes con nueva fractura vertebral	6	505	0,40 (0,20-0,77)
pacientes con nueva fractura periférica	7	427	0,40 (0,17-0,95)

<sup>a</sup> número de pacientes que completaron el estudio, cuando no se conocía el número de abandonos se utilizó número inicial de pacientes

Test de heterogeneidad para cada tipo de fractura: *administración diaria*: fracturas vertebrales  $\text{Chi}^2=9,12$ ,  $p=0,52$ ; pacientes con fractura vertebral  $\text{Chi}^2=9,30$ ,  $p=0,41$ ; pacientes con fractura periférica  $\text{Chi}^2=10,67$ ,  $p=0,22$ . *Administración intermitente*: fracturas vertebrales  $\text{Chi}^2=9,78$ ,  $p=0,28$ , pacientes con fractura vertebral  $\text{Chi}^2=2,71$ ,  $p=0,84$ ; pacientes con fractura periférica  $\text{Chi}^2=1,51$ ,  $p=0,96$ )

Se observa en las tablas 23 y 24 que las ORC con menores, por un lado, para la calcitonina administrada por vía parenteral con respecto a la administrada por vía nasal y, por otro, para la calcitonina administrada de manera intermitente con respecto a la administrada diariamente. Estas diferencias en la eficacia no son, sin embargo, estadísticamente



significativas, ya que los intervalos de confianza se solapan, por lo que para el resto de los análisis los resultados de los estudios que valoraban la calcitonina nasal se han combinado con los que valoraban la eficacia de la calcitonina parenteral y los resultados de los estudios que valoraban la administración de calcitonina diaria se han combinado con los que valoraban la administración de forma intermitente.

*Metaanálisis de los ensayos clínicos que incluyen pacientes con cualquier tipo de osteoporosis. Efecto de la dosis*

En la tabla 25a se presenta la asociación entre la calcitonina y los distintos tipos de fracturas osteoporóticas cuando se combinan todos los estudios sin tener en cuenta el tipo de osteoporosis, según la dosis de calcitonina administrada.

Tabla 25a. Efecto de la calcitonina sobre el riesgo de sufrir distintos tipos de fracturas osteoporóticas cuando se incluyen todos los estudios sin distinción de la causa de la osteoporosis, según la dosis utilizada

	dosis bajas (< 200 UI/24h)			dosis medias (200 UI/24h)			dosis altas (> 200 UI/24h)		
	número de estudios	número de pacientes <sup>a</sup>	ORC (IC 95%)	número de estudios	número de pacientes <sup>a</sup>	ORC (IC 95%)	número de estudios	número de pacientes <sup>a</sup>	ORC (IC 95%)
fracturas vertebrales	13	684	0,37 (0,26-0,52)	6	175	0,35 (0,20-0,60)	1	63	2,35 (0,21-26,00)
pacientes con fracturas vertebrales	12	1188	0,67 (0,48-0,93)	5	524	0,59 (0,38-0,89)	2	380	0,68 (0,43-1,09)
<i>sin estudio PROOF<sup>b</sup></i>	11	874	0,54 (0,34-0,87)	4	205	0,55 (0,23-1,32)	1	63	2,44 (0,21-28,43)
pacientes con fracturas periféricas	11	947	0,54 (0,35-0,84)	6	497	0,68 (0,45-1,04)	2	318	0,78 (0,47-1,29)
<i>sin estudio PROOF<sup>b</sup></i>	10	695	0,49 (0,24-1,01)	5	237	0,35 (0,15-0,81)	1	63	0,38 (0,01-9,65)

<sup>a</sup> número de pacientes que completaron el estudio, cuando no se conocía el número de abandonos se utilizó número inicial de pacientes

<sup>b</sup> Chesnut y cols., 2000

Test de heterogeneidad: *dosis bajas*: fracturas vertebrales:  $\text{Chi}^2=15,10$ ,  $p=0,24$ ; pacientes con fractura vertebral:  $\text{Chi}^2=13,07$ ,  $p=0,36$ ; pacientes con fractura periférica  $\text{Chi}^2=2,99$ ,  $p=0,98$ . *Dosis medias*: fracturas vertebrales  $\text{Chi}^2=1,19$ ,  $p=0,95$ , pacientes con fractura vertebral  $\text{Chi}^2=1,19$ ,  $p=0,88$ ; pacientes con fractura periférica  $\text{Chi}^2=11,15$ ,  $p=0,05$ . *Dosis altas*: fracturas vertebrales: no aplicable; pacientes con fractura vertebral:  $\text{Chi}^2=1,08$ ,  $p=0,30$ ; pacientes con fractura periférica  $\text{Chi}^2=0,20$ ,  $p=0,66$

Al dividir las dosis en bajas, medias y altas, se pierde poder estadístico en las dosis altas al quedar pocos estudios en esta categoría (Sambrook, y cols, 1993; Chesnut y cols., 2000). Por ello se reagruparon los estudios en dosis bajas (< 200UI/24h) y dosis altas ( $\geq$ 200 UI/24h) (tabla 25b).

Tabla 25b. Efecto de la calcitonina sobre el riesgo de sufrir distintos tipos de fracturas osteoporóticas cuando se incluyen todos los estudios sin distinción de la causa de la osteoporosis, según la dosis utilizada

	dosis bajas (< 200 UI/24h)			dosis altas ( $\geq$ 200 UI/24h)		
	número de estudios	número de pacientes <sup>a</sup>	ORC (IC 95%)	número de estudios	número de pacientes <sup>a</sup>	ORC (IC 95%)
fracturas vertebrales	13	684	0,37 (0,26-0,51)	7	238	0,37 (0,20-0,67)
pacientes con fracturas vertebrales	12	1188	0,67 (0,48-0,93)	6	904	0,63 (0,44-0 91)
pacientes con fracturas periféricas	11	947	0,54 (0,35-0,84)	7	815	0,68 (0,47-1,00)

<sup>a</sup> número de pacientes que completaron el estudio, cuando no se conocía el número de abandonos se utilizó número inicial de paciente

Además, se realizó un análisis comparativo de las dosis sólo con los estudios que utilizaron la calcitonina administrada por vía nasal, con el fin de evitar el factor de confusión de la vía de administración (tabla 26). También se evitaría, de esta forma, un posible factor de confusión por la frecuencia de administración, ya que todas las formas de administración cíclicas estaban incluidas dentro de las dosis bajas.

Tabla 26. Efecto de la calcitonina sobre el riesgo de sufrir distintos tipos de fracturas osteoporóticas cuando se incluyen sólo los estudios que utilizaron calcitonina por vía nasal, según la dosis utilizada

	dosis bajas ( $< 200$ UI/24h)			dosis altas ( $\geq 200$ UI/24h)		
	número de estudios	número de pacientes <sup>a</sup>	ORC (IC 95%)	número de estudios	número de pacientes <sup>a</sup>	ORC (IC 95%)
fracturas vertebrales	6	363	0,61 (0,31-1,20)	4	153	0,61 (0,19-1,97)
pacientes con fracturas vertebrales	8	788	0,78 (0,54-1,13)	5	685	0,61 (0,42-0,90)
pacientes con fracturas periféricas	6	625	0,60 (0,37-0,98)	4	574	0,73 (0,48-1,11)

<sup>a</sup> número de pacientes que completaron el estudio, cuando no se conocía el número de abandonos se utilizó número inicial de paciente

*Metaanálisis de los ensayos clínicos que incluyen pacientes con cualquier tipo de osteoporosis. Efecto de la duración del tratamiento*

En la tabla 27 se presenta la asociación entre la calcitonina y los distintos tipos de fracturas osteoporóticas cuando se combinan todos los estudios sin tener en cuenta el tipo de osteoporosis, según la duración del tratamiento con calcitonina.

Tabla 27. Efecto de la calcitonina sobre el riesgo de sufrir distintos tipos de fracturas osteoporóticas cuando se incluyen todos los estudios sin distinción de la causa de la osteoporosis, según la duración del tratamiento

	6 meses			12-18 meses			≥ 24 meses		
	número de estudios	número de pacientes <sup>a</sup>	ORC (IC 95%)	número de estudios	número de pacientes <sup>a</sup>	ORC (IC 95%)	número de estudios	número de pacientes <sup>a</sup>	ORC (IC 95%)
fractura vertebral	4	156	0,33 (0,14-0,81)	12	548	0,55 (0,38-0,78)	9	483	0,28 (0,19-0,41)
pacientes con fractura vertebral	1	36	0,12 (0,01-2,50)	10	578	0,73 (0,44-1,22)	8	1347	0,61 (0,44-0,83)
pacientes con fractura periférica	1	36	0,47 (0,04-5,71)	6	345	0,76 (0,33-1,76)	8	1068	0,63 (0,43-0,91)

<sup>a</sup> número de pacientes que completaron el estudio, cuando no se conocía el número de abandonos se utilizó número inicial de pacientes

Test de heterogeneidad para cada tipo de fractura: *6 meses*: fracturas vertebrales:  $\text{Chi}^2=0,80$ ,  $p=0,85$ ; pacientes con fractura vertebral: no aplicable; pacientes con fractura periférica: no aplicable. *12-18 meses*: fracturas vertebrales:  $\text{Chi}^2=10,66$ ,  $p=0,47$ ; pacientes con fractura vertebral:  $\text{Chi}^2=6,32$ ,  $p=0,71$ ; pacientes con fractura periférica:  $\text{Chi}^2=3,84$ ,  $p=0,57$ . *≥ 24 meses*: fracturas vertebrales:  $\text{Chi}^2=9,45$ ,  $p=0,31$ ; pacientes con fractura vertebral:  $\text{Chi}^2=6,61$ ,  $p=0,58$ ; pacientes con fractura periférica:  $\text{Chi}^2=7,82$ ,  $p=0,35$

En la figura 8 se representan de manera gráfica los resultados anteriores.

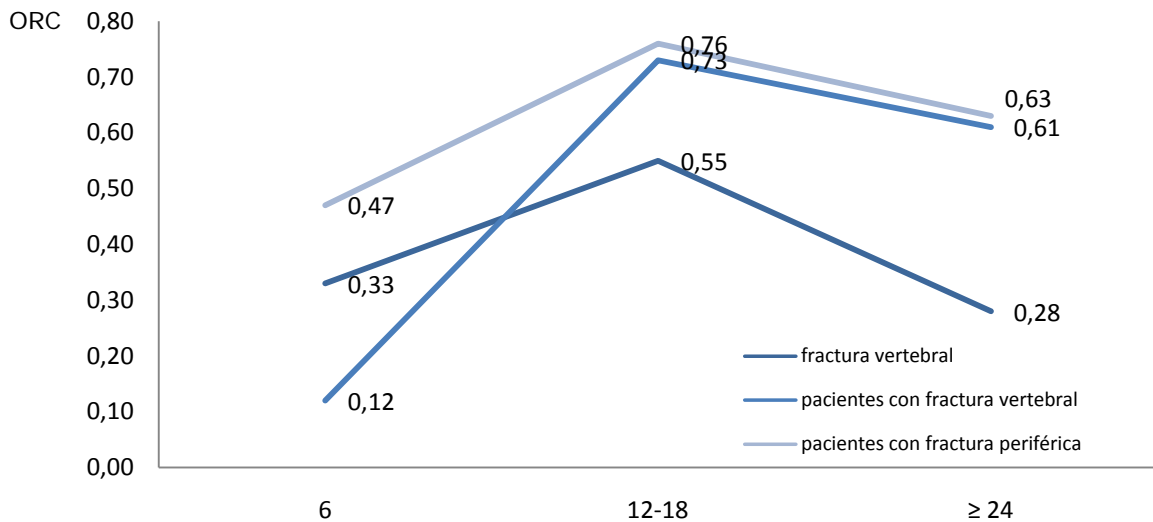


Figura 8. Efecto de la duración del tratamiento con calcitonina sobre el riesgo de sufrir distintos tipos de fracturas osteoporóticas cuando se combinan todos los estudios incluidos en el metaanálisis sin distinción de la causa de la osteoporosis

### *Metaanálisis de los ensayos clínicos que incluyen pacientes con cualquier tipo de osteoporosis. Influencia del área geográfica*

En la tabla 28 se presenta la asociación entre la calcitonina y los distintos tipos de fracturas osteoporóticas cuando se combinan todos los estudios sin tener en cuenta el tipo de osteoporosis, en función de la probabilidad a 10 años de sufrir una fractura de cadera, en cada población, según el país donde se realizó cada estudio.

Tabla 28. Efecto de la calcitonina sobre el riesgo de sufrir distintos tipos de fracturas osteoporóticas cuando se incluyen todos los estudios sin distinción de la causa de la osteoporosis, de acuerdo a la probabilidad a 10 años de sufrir una fractura de cadera de la población, según el país donde se realizó el estudio

probabilidad del área geográfica <sup>a</sup>	fracturas vertebrales			pacientes con fracturas vertebrales			pacientes con fracturas periféricas		
	número de estudios	número de pacientes <sup>b</sup>	ORC (IC95%)	número de estudios	número de pacientes <sup>b</sup>	ORC (IC95%)	número de estudios	número de pacientes <sup>b</sup>	ORC (IC95%)
muy alta	2	56	0,34 (0,16-0,74)	4	887	0,64 (0,46-0,90)	4	747	0,71 (0,48-1,04)
alta	10	464	0,47 (0,30-0,73)	6	286	0,43 (0,15-1,22)	6	321	0,37 (0,15-0,90)
media	4	185	0,29 (0,18-0,48)	4	384	0,64 (0,32-1,28)	4	281	0,43 (0,14-1,37)
baja	1	87	0,25 (0,08-0,80)	1	75	0,90 (0,35-2,28)	0	0	no estimable

<sup>a</sup> probabilidad: muy alta: Dinamarca, Estados Unidos; probabilidad alta: Finlandia, Alemania, Hungría, Italia Grecia y Austria; probabilidad media: España y Japón; probabilidad baja: Turquía (Kanis y cols., 2002)

<sup>b</sup> número de pacientes que completaron el estudio, cuando no se conocía el número de abandonos se utilizó número inicial de pacientes

Test de heterogeneidad para cada tipo de fractura: *probabilidad muy alta*: fracturas vertebrales:  $\text{Chi}^2=0,83$ ,  $p=0,36$ ; pacientes con fractura vertebral:  $\text{Chi}^2=3,57$ ,  $p=0,31$ ; pacientes con fractura periférica:  $\text{Chi}^2=7,33$ ,  $p=0,06$ . *Probabilidad alta*: fracturas vertebrales:  $\text{Chi}^2=4,05$ ,  $p=0,91$ ; pacientes con fractura vertebral:  $\text{Chi}^2=3,46$ ,  $p=0,63$ ; pacientes con fractura periférica:  $\text{Chi}^2=2,17$ ,  $p=0,82$ . *Probabilidad media*: fracturas vertebrales:  $\text{Chi}^2=9,92$ ,  $p=0,02$ ; pacientes con fractura vertebral:  $\text{Chi}^2=5,81$ ,  $p=0,21$ ; pacientes con fractura periférica:  $\text{Chi}^2=1,34$ ,  $p=0,72$ . *Probabilidad baja*: fracturas vertebrales: no aplicable; pacientes con fractura vertebral: no aplicable; pacientes con fractura periférica: no aplicable



## Efecto de la calcitonina cuando se combinan los estudios según el tipo de osteoporosis

En el epígrafe anterior se han presentado los resultados obtenidos tras incluir todos los estudios que evaluaban la eficacia de la calcitonina en la prevención de fracturas osteoporóticas, independientemente del tipo de osteoporosis que presentaran los pacientes incluidos en dichos estudios. En los siguientes epígrafes, y puesto que los estudios incluidos en el metaanálisis valoraban la eficacia de la calcitonina en pacientes con patologías muy diferentes, se presentan los resultados del metaanálisis cuando se tiene en cuenta, por separado, el tipo de osteoporosis que presentaban los pacientes en cada estudio: primaria – posmenopáusica y no posmenopáusica - y secundaria al tratamiento con corticoides. Se ha excluido de estos análisis el estudio de Arnala y cols. (1980), ya que, debido a las características de los pacientes incluidos en este estudio – mujeres perimenopáusicas sin osteoporosis -, no podía incluirse en ninguno de los grupos anteriores.

### *Efecto de la calcitonina sobre la prevención de fracturas osteoporóticas en pacientes con osteoporosis primaria*

Se entiende por osteoporosis primaria aquella que no es consecuencia de ninguna patología preexistente ni el resultado del tratamiento con ciertos medicamentos que aumentan la fragilidad ósea. Se incluirían en este grupo, por tanto, la osteoporosis posmenopáusica, la osteoporosis senil y las osteoporosis juvenil idiopática y del adulto joven. Estos estudios son 15 en total, 11 de ellos incluyen mujeres con osteoporosis posmenopáusica y 4 incluyen pacientes con otros tipos de osteoporosis.

Se presentan en primer lugar los resultados de combinar, por separado, los estudios que incluyen mujeres con osteoporosis primaria posmenopáusica y los estudios que incluyen pacientes con osteoporosis primarias no relacionada con la menopausia. En la tabla 29 se presentan los resultados del efecto de la calcitonina sobre el riesgo de sufrir distintos tipos de fracturas osteoporóticas, según el tipo de osteoporosis primaria que presenten los pacientes.

Tabla 29. Efecto de la calcitonina sobre el riesgo de sufrir distintos tipos de fracturas osteoporóticas, según el tipo de osteoporosis primaria

tipo de fractura	número de estudios	número de pacientes <sup>a</sup>	ORC (IC 95%) <sup>b</sup>
<i>osteoporosis posmenopáusica</i>			
fracturas vertebrales	6	456	0,29 (0,20-0,44)
<i>sin Cristallini y cols., 1993</i>	5	407	0,24 (0,15-0,38)
pacientes con fractura vertebral	6	1947	0,61 (0,45-0,83)
<i>sin estudio PROOF</i>	5	606	0,48 (0,28-0,83)
pacientes con fractura periférica	6	1777	0,64 (0,44-0,93)
<i>sin estudio PROOF</i>	5	454	0,29 (0,11-0,77)
pacientes con fracturas de cadera	5	1569	0,43 (0,21-0,88)
<i>sin estudio PROOF</i>	4	290	0,37 (0,11-1,34)
<i>osteoporosis primaria no menopáusica</i>			
fracturas vertebrales	4	205	0,35 (0,20-0,62)
pacientes con fractura vertebral	2	99	0,24 (0,04-1,65)
pacientes con fractura periférica	3	177	0,20 (0,06-0,61)
pacientes con fractura de cadera	1	71	0,78 (0,05-12,89)

<sup>a</sup> número de pacientes que completaron el estudio, cuando no se conocía el número de abandonos se utilizó número inicial de pacientes

<sup>b</sup> Chesnut y cols., 2000

Test de heterogeneidad: *osteoporosis posmenopáusica*: fracturas vertebrales:  $\text{Chi}^2=6,80$ ,  $p=0,24$ ; pacientes con fracturas vertebrales:  $\text{Chi}^2=5,82$ ,  $p=0,44$ ; pacientes con fracturas periféricas:  $\text{Chi}^2=4,09$ ,  $p=0,54$ ; pacientes con fracturas de cadera:  $\text{Chi}^2=0,88$ ,  $p=0,93$ . *Osteoporosis primaria no menopáusica*: fracturas vertebrales:  $\text{Chi}^2=0,85$ ,  $p=0,84$ ; pacientes con fracturas vertebrales:  $\text{Chi}^2=0,22$ ,  $p=0,64$ ; pacientes con fracturas periféricas:  $\text{Chi}^2=2,52$ ,  $p=0,28$ ; pacientes con fracturas de cadera: no aplicable

Las siguientes tablas se refieren a los resultados cuando se combinan los estudios que incluían pacientes con cualquiera de los tipos de osteoporosis primarias. En la tabla 30 se presentan los resultados del efecto de la calcitonina sobre el riesgo de sufrir distintos tipos de fracturas osteoporóticas.

Tabla 30. Osteoporosis primarias. Efecto de la calcitonina sobre el riesgo de sufrir distintos tipos de fracturas osteoporóticas

tipo de fractura	número de estudios	número de pacientes <sup>a</sup>	ORC (IC 95%)
fracturas vertebrales	10	531	0,31 (0,22-0,43)
<i>sin Cristallini y cols., 1993</i>	9	482	0,28 (0,19-0,39)
pacientes con fractura vertebral	8	1212	0,59 (0,44-0,80)
<i>sin estudio PROOF<sup>b</sup></i>	7	701	0,45 (0,27-0,77)
pacientes con fractura periférica	9	1121	0,56 (0,40-0,80)
<i>sin estudio PROOF<sup>b</sup></i>	8	599	0,25 (0,12-0,52)
pacientes con fractura de cadera	6	872	0,45 (0,22-0,90)
<i>sin estudio PROOF<sup>b</sup></i>	5	361	0,42 (0,13-1,33)

<sup>a</sup> número de pacientes que completaron el estudio, cuando no se conocía el número de abandonos se utilizó número inicial de pacientes

Test de heterogeneidad: fracturas vertebrales:  $\text{Chi}^2=7,78$ ,  $p=0,56$ ; pacientes con fracturas vertebrales:  $\text{Chi}^2=6,79$ ,  $p=0,56$ ; pacientes con fracturas periféricas:  $\text{Chi}^2=9,72$ ,  $p=0,29$ ; pacientes con fracturas de cadera:  $\text{Chi}^2=1,03$ ,  $p=0,96$

<sup>b</sup> Chesnut y cols., 2000

Además del test de heterogeneidad realizado con el método de  $\text{Chi}^2$ , se analizó la heterogeneidad con el método gráfico de L'Abbé, con los estudios realizados en pacientes con osteoporosis primarias, para cada una de las variables (figuras 9, 10, 11 y 12).

Figura 9. Gráfico de L'Abbé para los estudios con nuevas fracturas vertebrales

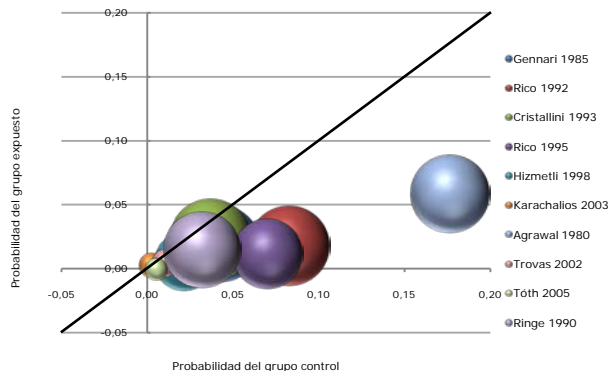


Figura 10. Gráfico de L'Abbé para los estudios con nuevos pacientes con fracturas periféricas

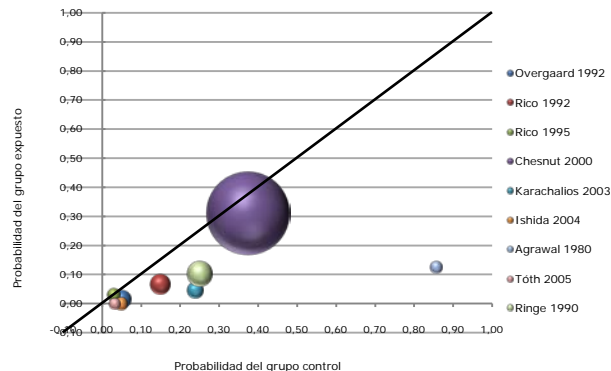


Figura 11. Gráfico de L'Abbé para los estudios con nuevos pacientes con fracturas vertebrales

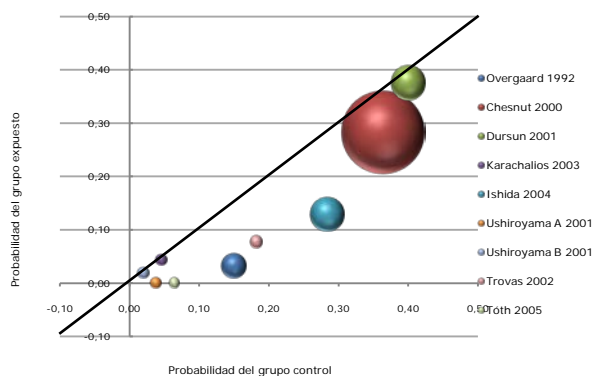
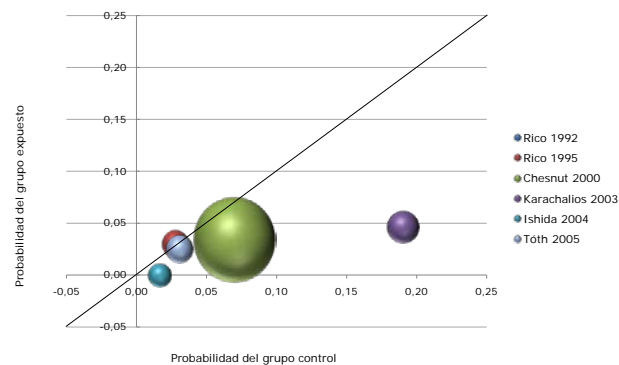


Figura 12. Gráfico de L'Abbé para los estudios con nuevos pacientes con fracturas de cadera



Estos gráficos muestran que existe escasa heterogeneidad entre los estudios incluidos que evaluaban pacientes con osteoporosis primarias, ya que no existe mucha dispersión entre los globos y se agrupan a un lado de la línea diagonal. Se observa, para todas las variables, que la probabilidad de sufrir fracturas es mayor en los grupos control que en los grupos de pacientes expuestos a calcitonina.

En 3 de los 4 estudios que incluían pacientes con osteoporosis primarias no relacionadas con la menopausia, los pacientes que participaban eran sólo hombres (138 pacientes). En la tabla 31 se muestra el resultado combinado del efecto de la calcitonina sobre el riesgo de sufrir distintos tipos de fracturas osteoporóticas, cuando los pacientes son hombres con osteoporosis primaria.

Tabla 31. Hombres con osteoporosis primaria. Efecto de la calcitonina sobre el riesgo de sufrir distintos tipos de fracturas osteoporóticas

tipo de fractura	número de estudios	número de pacientes <sup>a</sup>	ORC (IC 95%)
fracturas vertebrales	3	138	0,29 (0,13-0,62)
pacientes con fractura vertebral	2	99	0,24 (0,04-1,65)
pacientes con fractura periférica	2	110	0,08 (0,01-0,65)
pacientes con fractura de cadera	1	71	0,78 (0,01-40,17)

<sup>a</sup> número de pacientes que completaron el estudio, cuando no se conocía el número de abandonos se utilizó número inicial de pacientes

Test de heterogeneidad: fracturas vertebrales:  $\text{Chi}^2=0,26$ ,  $p=0,88$ ; pacientes con fracturas vertebrales:  $\text{Chi}^2=0,22$ ,  $p=0,64$ ; pacientes con fracturas periféricas:  $\text{Chi}^2=1,11$ ,  $p=0,29$ ; pacientes con fracturas de cadera: no aplicable

### *Metaanálisis de los ensayos clínicos que incluyen pacientes con osteoporosis primaria. Efecto de algunas características de los estudios*

En la tabla 32 se presenta el efecto combinado de la calcitonina sobre el riesgo de sufrir distintos tipos de fracturas osteoporóticas en pacientes con osteoporosis primaria cuando se incluyen sólo los estudios que presentan unas características determinadas, como que incluyan 100 o

más pacientes, sean “doble ciego” o hayan sido publicados después del año 2000.

Tabla 32. Osteoporosis primarias. Efecto de la calcitonina sobre el riesgo de sufrir distintos tipos de fracturas osteoporóticas cuando se incluyen sólo estudios con unas determinadas características

<i>características de los estudios</i>	número de estudios	número de pacientes <sup>a</sup>	ORC (IC 95%)
tipo de fractura			
<i>doble ciego</i>			
fracturas vertebrales	1	24	0,42 (0,04-4,67)
pacientes con fractura vertebral	3	699	0,62 (0,43-0,88)
pacientes con fractura periférica	2	675	0,73 (0,48-1,09)
pacientes con fractura de cadera	1	511	0,46 (0,19-1,11)
<i>100 o más pacientes incluidos<sup>b</sup></i>			
fracturas vertebrales	1	87	0,25 (0,08-0,80)
pacientes con fractura vertebral	5	1074	0,61 (0,45-0,83)
pacientes con fractura periférica	3	797	0,69 (0,46-1,03)
pacientes con fractura de cadera	2	633	0,45 (0,19-1,04)
<i>publicados después del año 2000</i>			
fracturas vertebrales	3	138	0,39 (0,09-1,71)
pacientes con fractura vertebral	6	537	0,57 (0,34-0,95)
pacientes con fractura periférica	3	236	0,16 (0,03-0,77)
pacientes con fractura de cadera	3	236	0,33 (0,07-1,46)

<sup>a</sup> número de pacientes que completaron el estudio, cuando no se conocía el número de abandonos se utilizó número inicial de pacientes

<sup>b</sup> sólo estudios que incluían a mujeres con osteoporosis posmenopáusica incluían 100 o más pacientes

Test de heterogeneidad: *estudios doble ciego*: fracturas vertebrales: no aplicable; pacientes con fracturas vertebrales:  $\text{Chi}^2=3,54$ ,  $p=0,17$ ; pacientes con fracturas periféricas:  $\text{Chi}^2=0,72$ ,  $p=0,40$ ; pacientes con fracturas de cadera: no aplicable. *Estudios con 100 o más pacientes incluidos*: fracturas vertebrales: no aplicable; pacientes con fracturas vertebrales:  $\text{Chi}^2=5,81$ ,  $p=0,45$ ; pacientes con fracturas periféricas:  $\text{Chi}^2=1,96$ ,  $p=0,38$ ; pacientes con fracturas de cadera:  $\text{Chi}^2=0,05$ ,  $p=0,82$ . *Estudios publicados después del año 2000*: fracturas vertebrales:  $\text{Chi}^2=0,76$ ,  $p=0,68$ ; pacientes con fracturas vertebrales:  $\text{Chi}^2=3,60$ ,  $p=0,82$ ; pacientes con fracturas periféricas:  $\text{Chi}^2=0,09$ ,  $p=0,95$ ; pacientes con fracturas de cadera:  $\text{Chi}^2=0,53$ ,  $p=0,77$

*Metaanálisis de los ensayos clínicos que incluyen pacientes con osteoporosis primaria. Efecto de la dosis*

En la tabla 33 se presenta la asociación entre la calcitonina y la aparición de distintos tipos de fracturas osteoporóticas en pacientes con osteoporosis primaria, según la dosis de calcitonina administrada.

Tabla 33. Osteoporosis primarias. Efecto de la calcitonina sobre el riesgo de aparición de distintas fracturas osteoporóticas según la dosis utilizada

	dosis bajas (< 200 UI/24h)			dosis medias (200 UI/24h)			dosis altas (> 200 UI/24h)		
	número de estudios	número de pacientes <sup>a</sup>	ORC (IC 95%)	número de estudios	número de pacientes <sup>a</sup>	ORC (IC 95%)	número de estudios	número de pacientes <sup>a</sup>	ORC (IC 95%)
fracturas vertebrales	7	403	0,31 (0,21-0,45)	5	152	0,36 (0,21-0,63)	0	0	sin estudios
pacientes con fracturas vertebrales	6	907	0,64 (0,45-0,91)	4	469	0,56 (0,36-0,88)	1	317	0,65 (0,40-1,05)
<i>sin estudio PROOF<sup>a</sup></i>	5	593	0,44 (0,25-0,77)	3	150	0,38 (0,11-1,31)	0	0	<i>sin estudios</i>
pacientes con fracturas periféricas	7	732	0,51 (0,32-0,81)	5	440	0,63 (0,40-0,98)	1	255	0,79 (0,47-1,33)
<i>sin estudio PROOF<sup>a</sup></i>	6	480	0,37 (0,15-0,89)	4	180	0,16 (0,05-0,49)	0	0	<i>sin estudios</i>

<sup>a</sup> número de pacientes que completaron el estudio, cuando no se conocía el número de abandonos se utilizó número inicial de pacientes

<sup>b</sup> Chesnut y cols., 2000

Test de heterogeneidad: *dosis bajas*: fracturas vertebrales:  $\text{Chi}^2=7,37$ ,  $p=0,29$ ; pacientes con fracturas vertebrales:  $\text{Chi}^2=7,77$ ,  $p=0,26$ ; pacientes con fracturas periféricas:  $\text{Chi}^2=1,68$ ,  $p=0,95$ . *Dosis medias*: fracturas vertebrales:  $\text{Chi}^2=0,88$ ,  $p=0,93$ ; pacientes con fracturas vertebrales:  $\text{Chi}^2=0,89$ ,  $p=0,83$ ; pacientes con fracturas periféricas:  $\text{Chi}^2=9,53$ ,  $p=0,05$ . *Dosis altas*: fracturas vertebrales: no hay estudios; pacientes con fracturas vertebrales: no estimable; pacientes con fracturas periféricas: no estimable



*Metaanálisis de los ensayos clínicos que incluyen pacientes con osteoporosis primaria. Efecto de la duración del tratamiento*

En la tabla 34 se presenta la asociación entre la calcitonina y la aparición de distintos tipos de fracturas osteoporóticas en pacientes con osteoporosis primaria, según la duración del tratamiento con calcitonina.

Tabla 34. Osteoporosis primarias. Efecto de la calcitonina sobre el riesgo de sufrir distintos tipos de fracturas osteoporóticas, según la duración del tratamiento

	6 meses			12-18 meses			≥ 24 meses		
	número de estudios	número de pacientes <sup>a</sup>	ORC (95%)	número de estudios	número de pacientes <sup>a</sup>	ORC (95%)	número de estudios	número de pacientes <sup>a</sup>	ORC (95%)
fractura vertebral	3	120	0,38 (0,15-0,96)	7	324	0,49 (0,32-0,73)	4	227	0,21 (0,13-0,34)
pacientes con fractura vertebral	1	130	0,64 (0,17-2,40)	3	170	0,68 (0,30-1,53)	4	1114	0,58 (0,41-0,80)
pacientes con fractura periférica	0	0	sin estudios	2	130	0,32 (0,09-1,21)	6	938	0,62 (0,42-0,90)

<sup>a</sup> número de pacientes que completaron el estudio, cuando no se conocía el número de abandonos se utilizó número inicial de pacientes

Test de heterogeneidad: 6 meses: fracturas vertebrales:  $\text{Chi}^2=0,40$ ,  $p=0,82$ ; pacientes con fractura vertebral: no aplicable ; pacientes con fractura periférica: no hay estudios. 12-18 meses: fracturas vertebrales:  $\text{Chi}^2=6,06$ ,  $p=0,79$ ; pacientes con fractura vertebral:  $\text{Chi}^2=1,52$ ,  $p=0,47$ ; pacientes con fractura periférica:  $\text{Chi}^2=0,03$ ,  $p=0,86$ . ≥ 24 meses: fracturas vertebrales:  $\text{Chi}^2=1,03$ ,  $p=0,79$ ; pacientes con fractura vertebral:  $\text{Chi}^2=4,96$ ,  $p=0,29$ ; pacientes con fractura periférica:  $\text{Chi}^2=7,68$ ,  $p=0,17$

## Efecto de la calcitonina en pacientes con osteoporosis secundaria al tratamiento con corticoides

Se entiende por osteoporosis secundaria al tratamiento con corticoides aquella que es consecuencia del tratamiento con este tipo de medicamentos. En 8 de los 23 estudios incluidos en el metaanálisis los pacientes estaban siendo tratados con corticoides. En la tabla 35 se muestra el resultado combinado del efecto de la calcitonina sobre el riesgo de sufrir distintos tipos de fracturas osteoporóticas cuando se combinan los estudios que incluyen pacientes con osteoporosis secundaria al tratamiento con corticoides.

Tabla 35. Osteoporosis secundaria a corticoides. Efecto de la calcitonina sobre el riesgo de sufrir distintos tipos de fracturas osteoporóticas

	número de estudios	número de pacientes <sup>a</sup>	ORC (IC 95%)
fracturas vertebrales	7	271	0,80 (0,40-1,62)
<i>sin Sambrook y cols., 1993</i>	6	208	0,72 (0,34-1,51)
<i>sin García-Delgado y cols. 1997</i>	6	245	0,56 (0,26-1,24)
<i>sin ambos</i>	5	182	0,46 (0,19-1,10)
pacientes con fractura vertebral	7	305	0,96 (0,48-1,95)
<i>sin Sambrook y cols., 1993</i>	6	242	0,88 (0,42-1,85)
<i>sin García-Delgado y cols. 1997</i>	6	279	0,70 (0,32-1,53)
<i>sin ambos</i>	5	216	0,60 (0,20-1,39)
pacientes con fractura periférica	5	239	1,17 (0,42-3,24)
pacientes fractura de cadera	4	182	1,01 (0,24-4,17)

<sup>a</sup> número de pacientes que completaron el estudio, cuando no se conocía el número de abandonos se utilizó número inicial de pacientes

Test de heterogeneidad: fracturas vertebrales:  $\text{Chi}^2=6,32$ ,  $p=0,39$ ; pacientes con fractura vertebral:  $\text{Chi}^2=5,86$ ,  $p=0,44$ ; pacientes con fractura periférica:  $\text{Chi}^2=1,69$ ,  $p=0,79$ ; pacientes con fractura de cadera:  $\text{Chi}^2=0,02$ ,  $p=1,00$

Figura 13. Gráfico de L'Abbé para los estudios con nuevas fracturas vertebrales

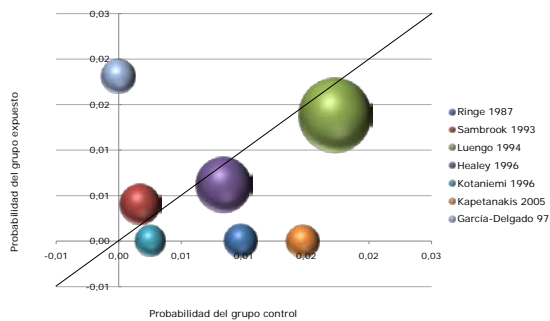


Figura 14. Gráfico de L'Abbé para los estudios con nuevos pacientes con fracturas vertebrales

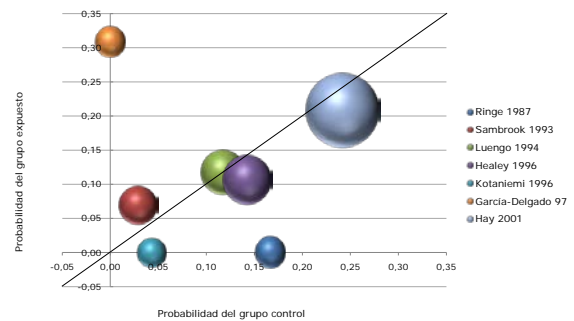


Figura 15. Gráfico de L'Abbé para los estudios con nuevos pacientes con fractura periférica

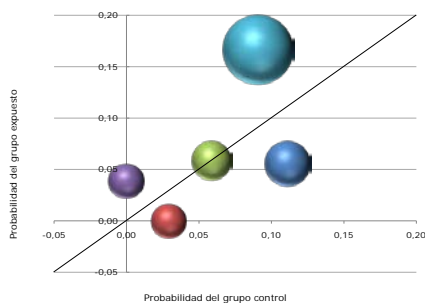
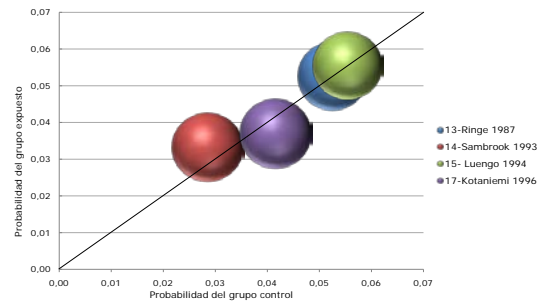


Figura 16. Gráfico de L'Abbé para los estudios con nuevos pacientes con fracturas de cadera



Al igual que se hizo con los estudios que evaluaban la calcitonina en osteoporosis primaria, en este caso también se ha analizado la heterogeneidad con un método gráfico (figuras 13, 14, 15 y 16). Se puede apreciar que los estudios realizados con pacientes con osteoporosis secundaria a corticoides son más heterogéneos que los estudios realizados con pacientes con osteoporosis primarias. Se observa en general una distribución más dispersa de los estudios, lo que indicaría que son más heterogéneos en cuanto a los resultados obtenidos; a pesar de que el método de  $\text{Chi}^2$  no ha mostrado heterogeneidad.

*Metaanálisis de los ensayos clínicos que incluyen pacientes con osteoporosis secundaria a corticoides. Efecto de osteoporosis previa*

Los estudios que evaluaban la eficacia de la calcitonina en la osteoporosis secundaria a corticoides incluyeron tanto pacientes que llevaban más tiempo en tratamiento con corticoides y que ya presentaban osteoporosis o indicios de esta, como pacientes que eran incluidos en el estudio en el momento en el que comenzaban el tratamiento con corticoides y que, por tanto, no tenían osteoporosis en un principio. Se ha realizado un subanálisis teniendo en cuenta esta característica de los pacientes (tabla 36). En el estudio de García-Delgado y cols. (1997) había 7 pacientes con osteoporosis en el grupo de la calcitonina y 6 pacientes en el grupo control.

Tabla 36. Osteoporosis por corticoides. Efecto de la calcitonina sobre el riesgo de sufrir distintos tipos de fracturas osteoporóticas en función de que los pacientes tuviesen osteoporosis previa o no.

estudios	número de estudios	número de pacientes <sup>a</sup>	ORC (IC 95%)
<i>pacientes con osteoporosis previa</i>			
nuevas fracturas vertebrales	3	96	1,00 (0,40-2,53)
<i>sin García-Delgado y cols., 1997</i>	2	70	0,53 (0,17-1,66)
nuevos pacientes con fracturas vertebrales	3	96	1,18 (0,38-3,66)
<i>sin García-Delgado y cols., 1997</i>	2	70	0,42 (0,09-2,00)
nuevos pacientes con fracturas periféricas	2	70	0,65 (0,10-4,12)
nuevos pacientes con fracturas de cadera	2	70	1,00 (0,13-7,50)
<i>pacientes sin osteoporosis previa</i>			
nuevas fracturas vertebrales	4	175	0,60 (0,20-1,79)
nuevos pacientes con fracturas vertebrales	4	209	0,85 (0,34-2,09)
nuevos pacientes con fracturas periféricas	3	169	1,54 (0,44-5,36)
nuevos pacientes con fracturas de cadera	2	112	1,02 (0,14-7,49)

<sup>a</sup> número de pacientes que completaron el estudio, cuando no se conocía el número de abandonos se utilizó número inicial de pacientes

Test de heterogeneidad: *pacientes con osteoporosis previa*: fracturas vertebrales:  $\text{Chi}^2=3,98$ ,  $p=0,14$ ; pacientes con fracturas vertebrales:  $\text{Chi}^2=4,57$ ,  $p=0,10$ ; pacientes con fracturas periféricas:  $\text{Chi}^2=0,15$ ,  $p=0,70$ ; pacientes con fracturas de cadera:  $\text{Chi}^2=0,00$ ,  $p=1,00$ . *Pacientes sin osteoporosis previa*: fracturas vertebrales:  $\text{Chi}^2=2,29$ ,  $p=0,51$ ; pacientes con fracturas vertebrales:  $\text{Chi}^2=1,19$ ,  $p=0,76$ ; pacientes con fracturas periféricas:  $\text{Chi}^2=0,95$ ,  $p=0,62$ ; pacientes con fracturas de cadera:  $\text{Chi}^2=0,02$ ,  $p=0,89$

*Metaanálisis de los ensayos clínicos que incluyen pacientes con osteoporosis secundaria a corticoides. Efecto de algunas características de los estudios*

En la tabla 37 se presenta el efecto de la calcitonina sobre el riesgo de sufrir distintos tipos de fracturas osteoporóticas cuando se tienen en cuenta los estudios que incluían pacientes con osteoporosis secundaria a corticoides, cuando se incluyen sólo estudios con unas características determinadas, como que sean “doble ciego” o hayan sido publicados después del año 2000. No se ha incluido aquí el criterio de que los estudios incluyeran 100 o más pacientes, como se ha hecho para los estudios que incluían pacientes con osteoporosis primaria, ya que ningún estudio de los que evaluaba el efecto de la calcitonina en osteoporosis por corticoides cumplía este criterio.

Tabla 37. Osteoporosis por corticoides. Efecto de la calcitonina sobre el riesgo de sufrir distintos tipos de fracturas osteoporóticas cuando se incluyen sólo estudios con determinadas características

<i>características de los estudios</i>	número de estudios	número de pacientes <sup>a</sup>	ORC (IC 95%)
<i>tipo de fractura</i>			
<i>doble ciego</i>			
fracturas vertebrales	2	111	1,13 (0,28-4,52)
pacientes con fractura vertebral	2	111	1,14 (0,27-4,88)
pacientes con fractura periférica	1	63	0,38 (0,01-9,65)
pacientes con fractura de cadera	1	63	1,17 (0,07-19,59)
<i>publicados después del año 2000</i>			
fracturas vertebrales	1	23	0,15 (0,01-2,99)
pacientes con fractura vertebral	1	57	0,82 (0,23-2,92)
pacientes con fractura periférica	1	57	2,00 (0,40-9,91)
pacientes con fractura de cadera	0	0	no estimable

<sup>a</sup> número de pacientes que completaron el estudio, cuando no se conocía el número de abandonos se utilizó número inicial de pacientes

Test de heterogeneidad: *estudios doble ciego*: fracturas vertebrales:  $\text{Chi}^2=0,58$ ,  $p=0,45$ ; pacientes con fracturas vertebrales:  $\text{Chi}^2=0,61$ ,  $p=0,43$ ; pacientes con fracturas periféricas: no aplicable; pacientes con fracturas de cadera: no aplicable. *Estudios publicados después del año 2000*: fracturas vertebrales: no aplicable; pacientes con fracturas vertebrales: no aplicable; pacientes con fracturas periféricas: no aplicable; pacientes con fracturas de cadera: no aplicable



*Metaanálisis de los ensayos clínicos que incluyen pacientes con osteoporosis secundaria a corticoides. Efecto de la dosis de calcitonina*

En la tabla 38 se presenta la asociación entre la calcitonina y la aparición de distintos tipos de fracturas osteoporóticas en pacientes con osteoporosis secundaria al tratamiento con corticoides, según la dosis de calcitonina utilizada.

Tabla 38. Osteoporosis secundaria a corticoides. Efecto de la calcitonina sobre el riesgo de sufrir distintos tipos de fracturas osteoporóticas según la dosis de calcitonina utilizada

	dosis bajas ( < 200 UI/24h)			dosis medias (200 UI/24h)			dosis altas ( > 200 UI/24h)		
	número de estudios	número de pacientes <sup>a</sup>	ORC (IC 95%)	número de estudios	número de pacientes <sup>a</sup>	ORC (IC 95%)	número de estudios	número de pacientes <sup>a</sup>	ORC (IC 95%)
fracturas vertebrales	5	175	0,86 (0,39-1,89)	1	23	0,15 (0,01-2,99)	1	63	2,35 (0,21-26,00)
pacientes con fracturas vertebrales	5	185	0,91 (0,36-2,27)	1	57	0,82 (0,23-2,92)	1	63	2,44 (0,21-28,43)
pacientes con fracturas periféricas	3	119	0,96 (0,21-4,47)	1	57	2,00 (0,40-9,91)	1	63	0,38 (0,01-9,65)

<sup>a</sup> número de pacientes que completaron el estudio, cuando no se conocía el número de abandonos se utilizó número inicial de pacientes

Test de heterogeneidad: *dosis bajas*: fracturas vertebrales:  $\text{Chi}^2=4,40$ ,  $p=0,35$ ; pacientes con fracturas vertebrales:  $\text{Chi}^2=5,19$ ,  $p=0,27$ ; pacientes con fracturas periféricas:  $\text{Chi}^2=0,72$ ,  $p=0,70$ . *Dosis medias*: fracturas vertebrales: no aplicable; pacientes con fracturas vertebrales: no aplicable; pacientes con fracturas periféricas: no aplicable. *Dosis altas*: fracturas vertebrales: no aplicable ; pacientes con fracturas vertebrales: no aplicable; pacientes con fracturas periféricas: no aplicable

Metaanálisis de los ensayos clínicos que incluyen pacientes con osteoporosis secundaria a corticoides. Efecto de la duración del tratamiento

En la tabla 39 se presenta la asociación entre la calcitonina y la aparición de distintos tipos de fracturas osteoporóticas en pacientes con osteoporosis secundaria al tratamiento con corticoides, según la duración del tratamiento con calcitonina.

Tabla 39. Osteoporosis secundaria a corticoides. Efecto de la calcitonina sobre el riesgo de sufrir distintos tipos de fracturas osteoporóticas, según la duración del tratamiento

	6 meses			12-18 meses			≥ 24 meses		
	número de estudios	número de pacientes <sup>a</sup>	ORC (95%)	número de estudios	número de pacientes <sup>a</sup>	ORC (95%)	número de estudios	número de pacientes <sup>a</sup>	ORC (95%)
fractura vertebral	1	36	0,14 (0,01-2,75)	5	224	0,93 (0,39-2,19)	4	160	0,72 (0,30-1,73)
pacientes con fractura vertebral	1	36	0,12 (0,01-2,50)	6	281	0,94 (0,43-2,08)	3	137	1,09 (0,33-3,60)
pacientes con fractura periférica	1	36	0,47 (0,04-5,71)	4	215	1,43 (0,46-4,49)	1	34	1,00 (0,06-17,41)

<sup>a</sup> número de pacientes que completaron el estudio, cuando no se conocía el número de abandonos se utilizó número inicial de pacientes

Test de heterogeneidad: 6 meses: fracturas vertebrales: no aplicable; pacientes con fractura vertebral: no aplicable ; pacientes con fractura periférica: no aplicable. 12-18 meses: fracturas vertebrales:  $\text{Chi}^2=3,89$ ,  $p=0,42$ ; pacientes con fractura vertebral:  $\text{Chi}^2=4,47$ ,  $p=0,48$ ; pacientes con fractura periférica:  $\text{Chi}^2=1,03$ ,  $p=0,79$ . ≥ 24 meses: fracturas vertebrales:  $\text{Chi}^2=1,99$ ,  $p=0,57$ ; pacientes con fractura vertebral:  $\text{Chi}^2=0,62$ ,  $p=0,73$ ; pacientes con fractura periférica: no aplicable

## Reacciones adversas

Dieciséis de los 23 estudios incluidos en el metaanálisis aportaban alguna información acerca de las reacciones adversas aparecidas durante la realización de los ensayos clínicos, ya fuera en el grupo de los pacientes tratados con calcitonina o en el grupo control. La información se presentaba de diferentes formas y no fue posible realizar un análisis combinado de la misma, además la mayoría sólo enumera las reacciones adversas que causaron abandono del tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes que se recogieron fueron reacciones poco importantes como eritema facial, náuseas y otras molestias gastrointestinales, así como molestias en la zona de inyección en el caso de administración parenteral y síntomas nasales cuando la administración era intranasal (véase tabla 40). En algunos casos estas reacciones ocasionaron el abandono del tratamiento

Tabla 40. Relación de reacciones adversas recogidas en los estudios incluidos en el metaanálisis, por estudio y por grupo de tratamiento

estudio	reacciones adversas		comentarios
	calcitonina	control	
Agrawal y cols., 1981	náuseas severas, 1	-	
Gennari y cols., 1985	rubor facial inflamación en sitio inyección		
Ringe y cols., 1987	náuseas severas, 1 <sup>a</sup> enrojecimiento y calor facial, 3 náuseas, 3	-	
Ringe, 1990	náuseas, 4 <sup>a</sup> malestar, 12 diarrea, 1 eritema y calor, 9 reacción a la inyección, 4 alteraciones del sueño, 1 diuresis aumentada, 1	malestar ligero, 8 diarrea, 2	
Rico y cols., 1992	reacciones sin especificar, 1 <sup>a</sup> hemorragia cerebral, 1 <sup>a</sup>		
Overgaard y cols. 1992	reacciones sin especificar, 25-33% irritación de mucosa nasal, 2	reacciones sin especificar, 23%	reacciones sin especificar, 11 <sup>a</sup>
Cristallini y cols., 1993	rubor y molestias, 5 <sup>a</sup>		
Sambrook y cols., 1993	hipercalcemia, 8 síntomas nasales, 9 exantema, 2 dolor de cabeza, 1 síntomas gastrointestinales, 7	hipercalcemia, 8 síntomas nasales, 9 exantema, 2 dolor de cabeza, 1 síntomas gastrointestinales, 6	causaron el abandono de pacientes: hipercalcemia, 2; dolor de cabeza, 2; síntoma nasal, 1
Luengo y cols., 1994	prurito generalizado, 1 <sup>a</sup> rinorrea, 3 náuseas, 4 cefalea, 1 enrojecimiento facial, 2		
Rico y cols., 1995	reacciones sin especificar, 1 <sup>a</sup> hemorragia cerebral, 1 <sup>a</sup>	reacciones sin especificar, 1 <sup>a</sup>	
Healey y cols., 1996	urolitiasis, 1	urolitiasis, 1	
Kotaniemi y cols., 1996	rubor facial, 3 sequedad nasal, 1 edema periorbital, 1 cefalea, 1 náuseas, 1 alteración prueba función hepática, 1	dolor y rigidez articular, 1 <sup>a</sup> dolor gingival, 1 diarrea, 1 dispepsia, 2	
Chesnut y cols., 2000	rinitis (22%) cefalea (4%)	rinitis (15%) cefalea (7%)	otras reacciones sin especificar
Dursun y cols., 2001	S.D.	S.D.	no hubo abandonos por reacciones adversas
Hay y cols., 2001	reacciones sin especificar, 5 diarrea transitoria, 1 molestias leves en la zona inyección (30%)	reacciones sin especificar, 7	
Tóth y cols., 2005	irritación de la mucosa nasal (4%)		

<sup>a</sup> abandonaron el estudio

S.D.: sin datos

Las reacciones más frecuentes en los grupos de pacientes tratados con calcitonina fueron síntomas nasales – irritación, rinitis, rinorrea, sequedad y otros trastornos sin especificar - , náuseas y rubor facial. En los grupos de pacientes incluidos en los grupos control las reacciones adversas fueron menos frecuentes. Entre las más habituales también estaban los signos nasales - en los estudios en los que el grupo control fue tratado con un placebo nasal -, la diarrea y la cefalea.

## Discusión

---



En el presente metaanálisis se he evaluado la eficacia de la calcitonina en la prevención de fracturas osteoporóticas, para ello se han incluido únicamente ensayos clínicos controlados y con distribución aleatoria de los pacientes. La búsqueda de los ensayos clínicos fue realizada tanto en bases de datos electrónicas como de manera manual revisando la bibliografía de artículos y revistas relevantes. Esta búsqueda permitió encontrar 24 ensayos clínicos que evaluaban la eficacia de la calcitonina en la prevención de osteoporosis y fracturas osteoporóticas que cumplían nuestros criterios de inclusión. Este número supera el número de estudios incluidos en cualquiera de los metanálisis realizados hasta la fecha sobre este particular (Cardona y cols., 1997; Kanis y cols., 1999; Coyle y cols., 2001; Cranney y cols., 2002b; Kanis y cols., 2002; Häuselmann y cols., 2003).

Estos 24 ensayos clínicos incluyeron mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, hombres o mujeres con osteoporosis primaria no relacionada con la menopausia, mujeres perimenopáusicas sin osteoporosis y pacientes con osteoporosis secundaria al tratamiento con corticoides o sin osteoporosis pero que comenzaban tratamiento prolongado con estos fármacos. Representan por tanto un amplio espectro de pacientes, lo que le confiere una mayor validez externa.

Los grupos control incluían tanto pacientes en tratamiento con placebo, como pacientes que recibían tratamientos inespecíficos que contenían calcio y vitamina D o sus derivados. En algún caso los pacientes recibieron medicación adicional. Esta medicación era tratamiento adicional sin especificar, necesario para otros problemas de los pacientes (Agrawal y cols., 1981); antibióticos y heparina de bajo peso molecular (Karachalios y cols., 2004). Esta medicación debía ser igual, *a priori*, en los grupos tratados y en los grupos control. Sólo en un estudio el grupo de los pacientes tratados con calcitonina estaba siendo tratado, además, con una medicación que no recibía el grupo control, fosfato de potasio (Cristallini y cols., 1993).

Aunque la mayoría de los ensayos clínicos individuales incluidos muestran un efecto beneficioso de la calcitonina sobre la aparición de fracturas por osteoporosis, su poder estadístico es pequeño. Este escaso poder estadístico impide que las estimaciones de estos estudios, tomadas una a una, resulten concluyentes y justifica la realización de un metaanálisis que recoja y combine todos los resultados incluidos en estos estudios con el fin de disponer de un estimador global más preciso.

Debido a que el presente metaanálisis estudia la eficacia de la calcitonina en la prevención de varios tipos de fracturas osteoporóticas - 4 variables

dependientes diferentes - y a que se han tenido en cuenta diversos factores que podrían influir en los resultados, como son el tipo de osteoporosis, la vía de administración, la dosis, la pauta de administración - diaria o intermitente - , la duración del tratamiento con calcitonina y algunos criterios de calidad de los estudios, entre otras cosas, la discusión se presenta dividida en varios epígrafes, en función de estos factores considerados a la hora de analizar los resultados.

### Efecto de la calcitonina en la prevención de fracturas osteoporóticas cuando no se tiene en cuenta el tipo de osteoporosis

La primera aproximación a este metaanálisis se hizo sin tener en cuenta el tipo de pacientes o el tipo de osteoporosis que presentaban los pacientes incluidos en los estudios utilizados, esto permitía tener una primera idea global del problema. Cuando se consideran de manera conjunta todos los tipos de osteoporosis, la calcitonina previene la aparición de fracturas osteoporóticas; este es uno de los principales resultados de este metaanálisis. La calcitonina disminuye el riesgo de aparición de nuevas fracturas vertebrales (ORC 0,37; IC 95% 0,28- 0,49); de nuevos pacientes con fractura vertebral (ORC 0,65; IC 95% 0,49-0,86); de nuevos pacientes con fractura periférica (ORC 0,62; IC 95% 0,44-0,86) y de nuevos pacientes con fractura de cadera (ORC 0,54; IC 95% 0,29-1,00), aunque este último resultado no es estadísticamente significativo. Estos valores nos dan, por tanto, una primera idea general del efecto de la calcitonina en la prevención de las fracturas osteoporóticas, aunque su interés clínico sea escaso o nulo.

Los resultados de este metaanálisis no difieren significativamente de los encontrados en otros dos metaanálisis que han evaluado también el efecto de la calcitonina en la prevención de fracturas osteoporóticas sin tener en cuenta el tipo de osteoporosis que presentan los pacientes. En la tabla 41 se presentan los resultados de los otros metaanálisis.

Tabla 41. Metaanálisis que han evaluado la eficacia de la calcitonina en la prevención de distintas fracturas osteoporóticas sin tener en cuenta el tipo de osteoporosis

metaanálisis	RRC (IC 95 %)	presente estudio <sup>c</sup> [ORC (IC 95%)]
<i>pacientes con fractura vertebral</i>		
Kanis y cols., 1999 <sup>a</sup>	0,45 (0,39-0,55)	0,65 (0,49-0,86)
Kanis y cols., 2002 <sup>b</sup>	0,60 (0,41-0,87)	
<i>pacientes con fractura periférica</i>		
Kanis y cols., 1999 <sup>a</sup>	0,34 (0,17-0,68)	0,62 (0,44-0,86)
Kanis y cols., 2002 <sup>b</sup>	0,53 (0,22-1,25)	
<i>pacientes con fractura de cadera</i>		
Kanis y cols., 2002 <sup>b</sup>	0,68 (0,15-3,20)	0,54 (0,29-1,00)

<sup>a</sup> incluye 14 ensayos clínicos, con 1.309 pacientes, que evaluaban fracturas osteoporóticas

<sup>b</sup> incluye 13 ensayos clínicos, con 2.139 pacientes, que evaluaban fracturas osteoporóticas

<sup>c</sup> incluye 24 ensayos clínicos, con 3.046 pacientes, que evaluaban fracturas osteoporóticas

Los dos metaanálisis encontrados que no tuvieron en cuenta en sus estimaciones el tipo de osteoporosis que presentaban los pacientes han sido realizados por el mismo autor en periodos diferentes (Kanis y cols., 1999; Kanis y cols., 2002). En el caso de los pacientes con fracturas periféricas, la reducción asociada al tratamiento con calcitonina observada en uno de los

metanálisis de Kanis y cols., (2002), no resultó significativa. En el presente metanálisis, llevado a cabo con 24 estudios y más de 3.000 pacientes, se ha dispuesto de la potencia suficiente para detectar la significación estadística del efecto protector sobre ese tipo de fracturas. Los dos metaanálisis de Kanis estaban diseñados para incluir ensayos clínicos con distribución aleatoria de los pacientes. El estudio de Kanis del año 2002 contenía una revisión sistemática y además un análisis coste efectividad. El metaanálisis de Kanis y cols. de 1999 fue realizado con 14 estudios, 12 de los cuales se han incluido también en el presente metaanálisis; los 2 estudios restantes han sido rechazados en el presente metaanálisis por no presentar, en la práctica, distribución aleatoria de los pacientes (Gruber y cols., 1984; Peyron y cols., 1990). En el metaanálisis posterior de Kanis y cols. del año 2002, estos estudios fueron también rechazados. El metaanálisis del año 2002 incluyó 13 estudios con resultados de fracturas osteoporóticas, 10 de los cuales han sido incluidos en el presente metaanálisis y 3 no lo han sido; uno por presentar un número insignificante de pacientes (Pontiroli y cols., 1991), otro por presentar los datos sobre fracturas en forma inapropiada para nuestro estudio (Fujita y cols., 1992), y el tercero por estudiar el efecto de la calcitonina asociado a la hormona paratiroidea y no incluir un grupo control, condición esta última establecida como criterio de inclusión para este metaanálisis (Hodsman y cols., 1997).

## Efecto de la calcitonina en la prevención de fracturas osteoporóticas según el tipo de osteoporosis

Puesto que los estudios incluidos en el metaanálisis valoraban la eficacia de la calcitonina en pacientes con patologías muy diferentes, se presentan los

resultados del metaanálisis cuando se tiene en cuenta, por separado, el tipo de osteoporosis que presentaban los pacientes en cada estudio: primaria – posmenopáusica y no posmenopáusica - y secundaria al tratamiento con corticoides. Se ha excluido de estos análisis el estudio de Arnala y cols. (1980), ya que, debido a las características de los pacientes que incluyó – mujeres perimenopáusicas sin osteoporosis -, no podía incluirse en ninguno de los grupos anteriores. Esto aporta resultados mucho más útiles en la práctica clínica, ya que nos informa sobre la eficacia de la calcitonina en situaciones específicas y en condiciones distintas de los pacientes.

Para los pacientes con osteoporosis primaria, tanto posmenopáusica como no relacionada con la menopausia, en el presente estudio se ha encontrado que la calcitonina previene la aparición de nuevas fracturas vertebrales (ORC 0,31; IC 95% 0,22-0,43); de nuevos pacientes con fracturas vertebrales (ORC 0,60; IC 95% 0,44-0,82); de nuevos pacientes con fracturas periféricas (ORC 0,56; IC 95% 0,40-0,80) y de nuevos pacientes con fracturas de cadera (ORC 0,45; IC 95% 0,22-0,90). Estos efectos son ligeramente superiores a los observados cuando no se tiene en cuenta el tipo de osteoporosis.

#### *Calcitonina en la osteoporosis primaria posmenopáusica*

Si se restringe el análisis sólo a los estudios que evaluaban la eficacia de la calcitonina en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis –el subgrupo más numeroso de estudios, y con más pacientes-, se ha observado que la calcitonina previene la aparición de todos los tipos de fracturas considerados, siendo esta reducción, en todos los casos, estadísticamente significativa. Así, se observó una reducción del riesgo en el número de nuevas fracturas vertebrales (ORC 0,29; IC 95% 0,20-0,44); en el número de nuevas pacientes con fractura vertebral (ORC 0,62; IC 95% 0,45-0,84);

en el número de nuevas pacientes con fractura periférica (ORC 0,64 IC 95% 0,44-0,93) y en el número de nuevas pacientes con fractura de cadera (ORC 0,43 IC 95% 0,21-0,88). Estos resultados resultan de especial interés clínico puesto que se refieren a un grupo determinado de pacientes que, además, resulta ser el más numeroso de todos los grupos susceptibles de sufrir fracturas osteoporóticas.

En el grupo de mujeres posmenopáusicas se da una mayor incidencia de fracturas (Ismail y cols., 2002; EPOS, 2002) y, además, debido al aumento de la esperanza de vida, este grupo de población ha crecido notablemente en los últimos años. Todo esto contribuye a que el problema de las fracturas en general y, en particular el de las fracturas osteoporóticas, tenga una consideración de problema de salud pública. La disposición de fármacos útiles para la prevención de estas fracturas es por tanto de gran utilidad, más aún si pudiéramos identificar el subgrupo de mujeres posmenopáusicas para el que se pudiera obtener el máximo beneficio de esta medicación.

Otros metaanálisis también han abordado el estudio del efecto de la calcitonina en la prevención de fracturas osteoporóticas en el grupo de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis. Estos metaanálisis no especificaban si las variables estudiadas eran nuevas fracturas o nuevos pacientes con fractura y alguno expresaba los resultados de manera muy diferente a los del presente metaanálisis, se puede apreciar que los resultados no difieren en cuanto a que todos encuentran que la calcitonina es eficaz en la reducción de fracturas vertebrales. No es así en cuanto a las fracturas periféricas, ya que los otros metaanálisis, aunque apuntan hacia una reducción de estas fracturas con la calcitonina, sus resultados no tienen significación estadística. Los resultados de estos metaanálisis se presentan en la tabla 42.

Tabla 42. Metaanálisis que han evaluado la eficacia de la calcitonina en la prevención de fracturas óseas en mujeres con osteoporosis posmenopáusica

estudio	resultados	presente metaanálisis [ORC (IC 95%)]
<i>fracturas vertebrales</i> <sup>a</sup>		
Cardona y cols., 1997 <sup>b</sup>	59,2 por 1000 pacientes-año (55,1-63,3)	0,29 (0,20-0,44) – fracturas vertebrales
Coyle y cols., 2001 <sup>c</sup>	0,64 (0,45-0,92)	
Cranney y cols., 2002b <sup>d</sup>	0,46 (0,25-0,87)	
Häuselmann y cols., 2003 <sup>e</sup>	0,50 < RR < 1,00 (IC 95 % no incluye al 1)	0,61 (0,45-0,83) - pacientes con fracturas
<i>fracturas periféricas</i>		
Cranney y cols., 2002b <sup>d</sup>	0,52 (0,22-1,23)	0,64 (0,44-0,93)
<i>fracturas de cadera</i>		
Coyle y cols., 2001 <sup>c</sup>	0,55 (0,19-1,61)	
Häuselmann y cols., 2003 <sup>e</sup>	RR < 1 (IC 95% incluye al 1)	0,43 (0,21-0,88)

<sup>a</sup> no se especifica si las variables eran nuevas fracturas o nuevos pacientes con fractura

<sup>b</sup> incluyó 4 ensayos clínicos, con 422 pacientes; los resultados se dan como la diferencia en la incidencia de fracturas vertebrales por 1000 pacientes año con calcitonina (IC 95%)

<sup>c</sup> incluyó 2 ensayos clínicos, con 1463 pacientes; los resultados se presentan como riesgo relativo (RR) (IC 95%)

<sup>d</sup> incluyó 5 ensayos clínicos, con 1724 pacientes; los resultados se presentan como RR (IC 95%)

<sup>e</sup> incluyó 2 ensayos clínicos, con 1463 pacientes; los resultados se presentan como el RR (IC 95%) de aparición de nuevos pacientes con fracturas, a distintas dosis. Los resultados son aproximados porque sólo se presentan en una gráfica, sin aportar los valores numéricos exactos

Algunos de estos metaanálisis evaluaban la eficacia de otros tratamientos para la osteoporosis, además de calcitonina.



### *Calcitonina en la osteoporosis primaria no posmenopáusica*

Las osteoporosis primarias no posmenopáusicas - osteoporosis senil, osteoporosis del adulto joven y la osteoporosis juvenil idiopática - son aquellas osteoporosis idiopáticas que no son consecuencia de otra patología o tratamiento previo ni de la menopausia. En la búsqueda efectuada para la realización del presente metaanálisis no se han encontrado ensayos clínicos que evaluaran la eficacia de la calcitonina en pacientes con osteoporosis juvenil idiopática, probablemente debido a que, al tratarse esta de una enfermedad que se da en edades tempranas, no existan en realidad ensayos clínicos. Sí se han encontrado, por el contrario, ensayos clínicos que incluían pacientes con osteoporosis senil y con osteoporosis del adulto joven; estos dos tipos de osteoporosis son los que presentan los pacientes con osteoporosis primaria no posmenopáusica incluidos en dichos estudios. La osteoporosis senil es más similar a la osteoporosis posmenopáusica, ya que influyen prácticamente los mismos factores hormonales. En cuanto a la osteoporosis del adulto joven, en muchas ocasiones no se conocen los mecanismos que dan lugar a la pérdida de masa ósea, por lo que no puede asegurarse que influyan los mismos factores que en el resto de osteoporosis primarias, como la menopáusica o la senil; no obstante se han agrupado al considerarse que, al ser todas osteoporosis primarias, forman un grupo en cierto modo homogéneo.

Para este tipo de pacientes, hombres y mujeres, que presentan osteoporosis primaria no relacionada con la menopausia, también se ha encontrado una reducción en la incidencia de todos los tipos de fracturas osteoporóticas con calcitonina frente a pacientes no tratados o tratados con placebo. No obstante, esta disminución del riesgo sólo resultó estadísticamente significativa para las nuevas fracturas vertebrales (ORC 0,35; IC 95% 0,20-0,62) y para los nuevos pacientes con fracturas

periféricas (ORC 0,20; IC 95% 0,06-0,61) No resultó significativa para el número de nuevos pacientes con fractura vertebral (ORC 0,24; IC 95% 0,04-1,65) ni para los nuevos pacientes con fractura de cadera (ORC 0,78; IC 95% 0,05-12,89). La ausencia de significación estadística puede explicarse por el escaso número de estudios y de pacientes incluidos en este subgrupo.

Tres estudios, que incluían un total de 138 pacientes, incluyeron sólo a hombres con osteoporosis primaria. Al realizar el metaanálisis sólo con estos estudios, se encontró también que en hombres con osteoporosis, la calcitonina reduce el riesgo de aparición de nuevas fracturas vertebrales (ORC 0,29; IC 95% 0,13-0,62); de nuevos pacientes con fractura vertebral (ORC 0,24; IC 95% 0,04-1,65); de nuevos pacientes con fractura periférica (ORC 0,08; IC 95% 0,01-0,65) y de nuevos pacientes con fractura de cadera (ORC 0,78; IC 95% 0,01-40,17). Esta reducción no fue significativa en la prevención de nuevos pacientes con fracturas vertebrales y en la prevención de nuevos pacientes con fractura de cadera. Nuevamente, la falta de potencia estadística puede deberse al escaso número de pacientes.

No se ha encontrado ningún otro metaanálisis que evalúe la eficacia de la calcitonina en la prevención de fracturas osteoporóticas en pacientes, hombres o mujeres, con osteoporosis primaria distinta de la menopáusica.

Uno de los estudios incluidos en el presente metaanálisis evaluaba el riesgo de sufrir fracturas vertebrales en 120 mujeres perimenopáusicas y sin osteoporosis (Arnala y cols., 1996). Durante los 36 meses que duró este estudio, ninguna paciente sufrió fracturas osteoporóticas. A partir de este único estudio no se puede extraer ninguna conclusión sobre el efecto de la calcitonina sobre las fracturas vertebrales en mujeres perimenopáusicas sin osteoporosis.

### *Calcitonina en la osteoporosis secundaria al tratamiento con corticoides*

Un tipo de osteoporosis característica, bien establecida y diferenciada de las anteriores es la osteoporosis inducida por corticoides, y por ello se ha considerado por separado. En los estudios que valoraban el efecto de la calcitonina en la prevención de fracturas por osteoporosis secundaria a corticoides, los pacientes que se incluían eran pacientes con osteoporosis debida a tratamientos prolongados con corticoides o pacientes que en un principio no tenían osteoporosis, pero que comenzaban tratamiento con corticoides por distintos motivos. En el presente estudio se ha observado que la calcitonina no previene la aparición de nuevas fracturas vertebrales (ORC 0,80; IC 95% 0,40-1,62) ni la aparición de nuevos pacientes con fractura vertebral (ORC 0,96; IC 95% 0,48-1,95); tampoco prevendría la aparición de nuevos pacientes con fractura periférica (ORC 1,17; IC 95% 0,42-3,24) ni la aparición de nuevos pacientes con fractura de cadera (ORC 1,01; IC 95% 0,24-4,17). Otro metaanálisis ha evaluado la eficacia de la calcitonina en la prevención de fracturas osteoporóticas en pacientes con osteoporosis secundaria a corticoides; este metaanálisis incluyó 5 ensayos clínicos aleatorizados que incluían un total de 256 pacientes. Este estudio tampoco encontró una reducción significativa del riesgo de sufrir fracturas vertebrales (RRC 0,71; IC 95% 0,26-1,89) ni de fracturas no vertebrales (RRC 0,52; IC 95% 0,14-1,96); aunque parece identificarse un efecto protector, los amplios límites de confianza, que incluyen al 1, no permiten llegar a ninguna conclusión (Cranney y cols., 2007).

La falta de eficacia de la calcitonina en la prevención de fracturas debidas a la osteoporosis secundaria al tratamiento con corticoides puede ser debida al mecanismo por el cual los corticoides inducen la disminución de la masa ósea. Se conoce que la pérdida de masa ósea asociada al tratamiento con

corticoides tiene que ver principalmente con la reducción de la actividad y de la proliferación de los osteoblastos (Weinstein y cols., 1998). Están, por tanto, involucrados los mecanismos de formación ósea y no los mecanismos de resorción –los que se ven afectados por la calcitonina-, por lo que parece lógico que los fármacos antirresortivos no sean tan eficaces en este tipo de osteoporosis. Por otro lado, durante el tiempo que dura el tratamiento con corticoides, el hueso está siendo continuamente expuesto a sus efectos nocivos, lo que podría limitar los efectos beneficiosos sobre el hueso de cualquier tratamiento antirresortivo. La mayoría de los fármacos antirresortivos no muestran eficacia en este tipo de osteoporosis, o bien esta eficacia es menor, como hemos visto en el apartado correspondiente a los tratamientos de la osteoporosis. En España sólo están indicados para el tratamiento de este tipo de osteoporosis secundaria el risedronato – indicación, además, restringida a mujeres posmenopáusicas en tratamiento con corticoides - y la teriparatida (Ficha Técnica Actonel®; Ficha Técnica Forsteo®).

## Efecto de la vía y de la frecuencia de administración

En el presente estudio se ha encontrado que la calcitonina administrada por vía parenteral es más efectiva que la administrada por vía nasal en la reducción de todos los tipos de fracturas osteoporóticas. Estas diferencias no son, sin embargo, estadísticamente significativas. Llama la atención el paralelismo en los valores de la ORC entre estas dos vías cuando se representan gráficamente y se comparan los resultados correspondientes a cada vía de administración para los distintos tipos de fracturas, ya que presentan prácticamente el mismo patrón. Ambas vías de administración de

calcitonina reducen en mayor medida el número de fracturas vertebrales, frente al número de pacientes con fractura vertebral y el número de pacientes con fractura periférica (figura 7, pág. 121). No sorprende, no obstante, que la vía parenteral se asocie con una mayor protección. A pesar de que se han establecido unas equivalencias de dosis entre estas dos vías, que son las indicadas en las fichas técnicas para cada formulación, respectivamente; es probable que la biodisponibilidad de la vía parenteral sea aún mayor que la considerada y, por tanto podría ser igual de efectiva que la nasal incluso a dosis menores (Combe y cols., 1997). Por otra parte, existe un factor de confusión por la frecuencia de administración, ya que casi todos los estudios que evaluaban la administración parenteral de calcitonina lo hacían con una administración intermitente, lo que ha mostrado, en algún estudio, ser más eficaz que la administración diaria (Tekeoglu y cols., 2005).

Se ha encontrado que la calcitonina administrada de manera intermitente reduciría el riesgo de fracturas osteoporóticas en mayor medida que la administrada a diario. Esto coincide con lo observado en otros estudios sobre un mayor efecto de la calcitonina cuando se administra de forma cíclica y se ha atribuido a la aparición de resistencias al tratamiento (Tekeoglu y col, 2005). Sin embargo, el hecho de que la mayor parte de los estudios que evaluaron la eficacia de tratamientos intermitentes con calcitonina lo hicieron con presentaciones parenterales del fármaco, mientras que en la mayoría de los estudios que evaluaron la eficacia de tratamientos diarios con calcitonina se utilizó la vía nasal, impide establecer conclusiones definitivas. En este caso la administración parenteral de calcitonina podría ser un factor de confusión. Dos estudios de los incluidos en el metaanálisis compararon los dos regímenes de administración de calcitonina, diaria e intermitente - en días alternos-; en uno de los estudios no se encontraron prácticamente diferencias entre las dos formas de

administración (Ringe, 1990), mientras que en el otro resultó más eficaz la calcitonina administrada de forma diaria, aunque las diferencias no fueron significativas (Gennari y cols., 1985).

La mayor eficacia de la calcitonina administrada en forma de ciclos podría deberse al fenómeno de resistencia a la calcitonina. Una administración continua induciría la pérdida de eficacia del fármaco por aparición de resistencias, mientras que la administración intermitente podría revertir o disminuir la aparición de este fenómeno de resistencia, quizás mediante la recuperación de los receptores, ya que la disminución de los receptores de calcitonina en los osteoclastos es el mecanismo principal mediante el cual se produce esta resistencia cuando se administra la calcitonina de forma prolongada (Wada y cols., 1996).

## Efecto de la dosis

En el presente estudio no se ha encontrado una correlación entre la dosis de calcitonina y la prevención de fracturas osteoporóticas. Se dividieron los estudios en aquellos que evaluaban dosis bajas de calcitonina (< 200 UI/día o equivalentes), dosis medias (200 UI/día o equivalentes) y dosis altas (> 200UI/día o equivalentes). Muy pocos estudios evaluaron la eficacia de la calcitonina a dosis altas, por lo que los resultados del metaanálisis a estas dosis no tienen el poder estadístico suficiente para poder compararlas con el resto de las dosis. No hubo apenas diferencias en la eficacia de la calcitonina administrada a dosis bajas y la administrada a dosis medias.

Teniendo en cuenta que el estudio PROOF (Chesnut y cols., 2000) llegaba a la conclusión de que la calcitonina es más efectiva a dosis de 200 UI/diarias frente a dosis menores o mayores, que los resultados de este estudio han

sido muy controvertidos, y que es el estudio con más peso en este análisis - 59% del total de todos los estudios -, se hizo además el análisis de la influencia de la dosis eliminando este estudio de los cálculos. Las escasas diferencias que existían entre los resultados a distintas dosis se redujeron aún más al excluir este estudio.

Puesto que al dividir los estudios en tres categorías de dosis se perdía poder estadístico en las dosis altas se decidió hacer una aproximación agrupándolos sólo en dos categorías: dosis bajas ( $< 200$  UI/día o equivalentes) y dosis altas ( $\geq 200$  UI/día o equivalentes). Los resultados no mostraron diferencias en los resultados combinados de los estudios que administraron dosis bajas frente a los resultados combinados de los estudios que administraron dosis altas.

Finalmente, se hizo un subanálisis por dosis únicamente con los estudios que utilizaron calcitonina administrada por vía nasal. De esta manera se conseguía evitar el factor de confusión debido a la vía de administración y un posible factor de confusión debido a la frecuencia de administración, ya que todas las formas de administración cíclicas estaban incluidas dentro de las dosis bajas. Tampoco en este subanálisis se encontraron diferencias entre las distintas categorías de dosis.

La gran variedad de dosis, vías y frecuencias de administración hacen muy difícil poder analizar el efecto de la dosis de calcitonina sobre la prevención de fracturas osteoporóticas.

## Efecto de calcitonina en función de que existan o no fracturas previas

Todos los estudios que evaluaban la eficacia de la calcitonina en pacientes con osteoporosis primaria incluyeron pacientes con fracturas previas, mientras que en los estudios que incluyeron pacientes con osteoporosis secundaria, los pacientes no tenían fracturas previas; por lo que no se ha hecho un subanálisis con los estudios que incluyeron pacientes con fracturas previas, ya que coincide con los resultados del análisis realizado sólo con estudios en osteoporosis primarias.

## Análisis por duración del tratamiento

En el presente estudio se ha encontrado que la calcitonina podría reducir en mayor medida el riesgo de fracturas osteoporóticas a los 6 meses y a los 24 meses o más de tratamiento, existiendo una disminución de la eficacia alrededor de los 12 meses tras iniciado el tratamiento. Estas diferencias no son estadísticamente significativas, y se observan al combinar todos los estudios sin tener en cuenta el tipo de osteoporosis; en el caso de la prevención de nuevas fracturas vertebrales en las osteoporosis primarias, la disminución del riesgo sigue el mismo patrón, siendo más eficaz la calcitonina tras tratamientos de 24 meses o más; en el caso de los estudios que evaluaron la eficacia de la calcitonina en la prevención de fracturas en pacientes con osteoporosis secundaria al tratamiento con corticoides la prueba pierde significancia estadística.

Aunque de estos resultados no puede extraerse ninguna conclusión definitiva acerca de la influencia de la duración del tratamiento con



calcitonina en el efecto de la misma, parecen apoyar el hecho de que el desarrollo de anticuerpos tiene escasa influencia en la eficacia del fármaco, ya que los resultados en los tratamientos de más duración siguen siendo igual, e incluso parece que algo más, de eficaces. Se ha descrito, independiente del desarrollo de los anticuerpos, un efecto llamado de "meseta" por el cual la calcitonina perdería eficacia tras un tiempo prolongado de tratamiento. Este efecto, atribuido a una regulación negativa de los receptores de calcitonina, es de discutida significación clínica (Takahashi y cols., 1995). La eficacia del tratamiento prolongado con calcitonina ha sido demostrada, con sus limitaciones, en el estudio PROOF (Chesnut y cols., 2000). Serían necesarios, pues, más ensayos clínicos que evaluaran la eficacia de la calcitonina en tratamientos de más de un año.

### Análisis según el riesgo estimado en distintas áreas geográficas de sufrir una fractura de cadera

En el análisis comparativo según la probabilidad estimada en distintas áreas geográficas de sufrir una fractura de cadera, no se ha encontrado que la eficacia de la calcitonina se vea afectada por esta variable.

### Análisis de sensibilidad

Con el fin de evaluar la influencia de algunas de las características que diferencian a los distintos estudios que se incluyen, se realizaron varios subanálisis incluyendo sólo estudios que cumplieran ciertos criterios de calidad, como el que fueran doble ciego, incluyeran 100 o más pacientes o hubieran sido publicados con posterioridad al año 2000. Esto se hizo por un lado con los estudios que incluían pacientes con osteoporosis primaria y, por

otro, con los estudios que incluían pacientes con osteoporosis por corticoides.

La condición de tener enmascaramiento doble ciego podría afectar, fundamentalmente, a los resultados obtenidos en la evaluación de las fracturas vertebrales, ya que la medida de esta variable podría verse más influida por la subjetividad del investigador que la evalúa. En cuanto a la evaluación de las fracturas periféricas, aunque estas son más evidentes, podría verse afectada en cuanto a su consideración como fracturas osteoporóticas o no osteoporóticas, es decir, que se hayan producido como consecuencia de un trauma severo - en cuyo caso no deberían considerarse osteoporóticas - o no. Entre los estudios que incluyeron pacientes con osteoporosis primarias, sólo 3 fueron doble ciego. Los resultados siguen siendo favorables para la calcitonina, prácticamente en la misma medida que cuando se combinan los estudios doble ciego con los estudios en los que no hubo o no se menciona el cegamiento. No obstante, en esta situación de restricción sólo la variable pacientes con fractura vertebral mantiene poder estadístico con una ORC de 0,62 (IC 95% 0,43-0,88). Entre los estudios que incluían pacientes en tratamiento con corticoides, sólo 2 fueron doble ciego. Los resultados combinando sólo estos dos estudios no muestran eficacia de la calcitonina en la prevención de fracturas vertebrales, aunque sí se muestra eficacia en la prevención de fracturas periféricas, al contrario de lo que ocurre al combinar los estudios doble ciego con los que no fueron doble ciego; aunque estos resultados no son estadísticamente significativos.

El escaso número de pacientes incluidos en los estudios es otro factor que podría limitar la validez del mismo. Si limitamos el análisis a aquellos estudios que incluyeron 100 o más pacientes, encontramos que sólo 6 de los estudios encontrados estarían en esta categoría, todos realizados en

pacientes con osteoporosis primaria. Los resultados se mantienen favorables a la calcitonina y muy similares a los obtenidos combinando todos los estudios con cualquier número de pacientes, aunque sólo resultaron significativos para el número de pacientes con fractura vertebral con una ORC de 0,61 (IC 95% 0,45-0,83).

Si tenemos en cuenta el año en que se publicaron los estudios, para los estudios publicados después del año 2000 y realizados en pacientes con osteoporosis primaria se mantienen también los mismos valores de eficacia de la calcitonina, e incluso aumenta el efecto protector en el caso de la prevención de nuevos pacientes con fractura periférica, aunque la diferencia no es significativa en comparación con los resultados cuando no se tiene en cuenta el año de publicación, al presentar un intervalo de confianza muy amplio (OR 0,16; IC 95% 0,03-0,77). En los estudios que incluyeron pacientes en tratamiento con corticoides, sólo 1 estudio para cada variable fue publicado con posterioridad al año 2000, de los resultados de estos estudios individuales no se puede extraer que la calcitonina resulte beneficiosa en la prevención de las distintas fracturas osteoporóticas.

Para el análisis de sensibilidad también se tuvieron en cuenta aquellos estudios con alguna característica que fuese muy diferente al resto de los estudios, o que hubiese planteado dudas sobre su inclusión en el metaanálisis, y se realizaron análisis eliminando uno de estos estudios cada vez.

En un estudio los pacientes recibieron tratamiento con calcitonina sólo durante 3 meses, y los resultados se dieron a los 48 meses de seguimiento tras el inicio del estudio (Karachalios y cols., 2004). Los resultados del metaanálisis no variaban al excluir este estudio de los análisis, en cuanto a los resultados de fracturas vertebrales, ya que no hubo ninguna fractura

vertebral durante la realización del estudio citado. En cuanto al resto de variables estudiadas, la eliminación de este estudio tampoco afecta a los valores obtenidos de eficacia de la calcitonina. El estudio de Cristallini y cols. (1993) podría dar lugar a dudas en cuanto a si debía ser incluido o no en este metaanálisis, ya que el grupo en tratamiento con calcitonina era tratado al mismo tiempo con fosfato de potasio, tratamiento que no era administrado también al grupo control; si eliminamos este estudio, que sólo aportaba resultados de nuevas fracturas vertebrales, los resultados del metaanálisis no varían. Los estudios realizados por Sambrook y cols. (1993) y por García-Delgado y cols. (1997) han mostrado en el análisis del *funnel plot* resultados heterogéneos con respecto al resto de los estudios. Estos dos estudios evalúan la eficacia de la calcitonina en la osteoporosis secundaria a corticoides; si los eliminamos, el efecto estimado es más favorable a la calcitonina, pero sin diferencias significativas. Por último, si se elimina el estudio PROOF (Chesnut y cols., 2000), ya que es el que más peso tiene, tampoco se encuentran diferencias significativas con respecto al análisis cuando este es incluido, aunque la estimación del efecto con los estudios que quedan es más favorable a la calcitonina.

El análisis de sensibilidad ha mostrado que los resultados de este metaanálisis son bastante consistentes, y que no se ven afectados ni siquiera por la exclusión de los ensayos clínicos que *a priori* más influencia podrían tener en los resultados. Una valoración interesante que puede extraerse de este proceso es la poca influencia que tiene el estudio PROOF sobre resultado global del efecto de la calcitonina en la prevención de fracturas osteoporóticas, a pesar de ser el estudio con más peso y el más completo realizado hasta el momento con calcitonina. La diferencia más elevada se observa con el número de pacientes con fracturas periféricas, donde la eficacia de calcitonina aumenta bastante al eliminar el estudio PROOF pero, como se ha dicho, sin significación estadística.

## Sesgo de publicación

El sesgo de mayor trascendencia que puede presentar un metaanálisis es el llamado sesgo de publicación si no se incluyen todos los estudios realizados sobre el problema objeto de la investigación, independientemente de que hayan sido publicados o no. Este sesgo puede darse debido a la existencia de una inclinación natural a enviar a publicar y a que se publiquen los estudios que presentan resultados favorables al tratamiento en detrimento de los estudios que presentan resultados desfavorables; esto podría provocar el que un metaanálisis realizado sólo con estudios publicados encontrara resultados más favorables al tratamiento que si se incluyeran también los estudios no publicados. La localización de estudios que no han sido publicados es, sin embargo, una tarea difícil y, a pesar de que se contactó con los laboratorios que comercializan calcitonina y de que se realizaron búsquedas en bases de datos de tesis doctorales españolas, no se encontraron ensayos clínicos adicionales. Con los estudios que finalmente se habían incluido en el metaanálisis se aplicó el método gráfico del *funnel plot* para estimar la posibilidad de que los resultados de este metaanálisis se vean afectados por dicho sesgo de publicación.

Cuando se analiza el *funnel plot* obtenido con los estudios incluidos en el metaanálisis que evaluaron la eficacia de calcitonina en la prevención de nuevas fracturas vertebrales, se observa que estos estudios se distribuyen de manera prácticamente simétrica alrededor del valor central - a excepción de dos estudios que se alejan hacia la derecha (Sambrook y cols., 1993 y García-Delgado y cols., 1997) - con una ligera tendencia a ensancharse en la base, aunque no forma un embudo invertido exacto (figura 3). Esta distribución nos indica que podría faltar algún estudio con resultados más significativos - mayor número de pacientes, por ejemplo -. Hay que tener en cuenta que el estudio con mayor número de pacientes que ha evaluado

la eficacia de calcitonina en la prevención de fracturas osteoporóticas no evaluaba la variable “nuevas fracturas vertebrales” (Chesnut y cols., 2000) y por tanto no se encuentra representado en este gráfico. En cuanto al *funnel plot* que se obtiene con los estudios incluidos que evaluaron la eficacia de la calcitonina en la prevención de nuevos pacientes con fractura vertebral se observa que los estudios se distribuyen de manera que forman un cono invertido que se organiza de manera casi simétrica alrededor del eje sobre el valor central, con la excepción de un estudio que se aleja hacia la derecha (García-Delgado y cols., 1997).

En cuanto a los estudios incluidos que evaluaban la eficacia de la calcitonina en la prevención de nuevos pacientes con fracturas periféricas, al representarlos en el *funnel plot* forman un cono invertido simétrico aunque ligeramente desplazado hacia la derecha del valor central. Un estudio se aleja de los demás hacia la izquierda (Agrawal y cols., 1981). Si se representa el *funnel plot* sólo con los estudios que evaluaban la eficacia de la calcitonina en la prevención de nuevos pacientes con fracturas de cadera, se observa una menor densidad de puntos que en los representados para las otras variables, ya que hay menos estudios. La distribución de estos puntos no es del todo simétrica, aunque la forma se acercaría a la de un cono invertido, con un solo estudio en el vértice y el resto de estudios agrupados en la base.

Las representaciones de los *funnel plot* para cada variable nos indican que, si existiese un sesgo de publicación, este parece ser pequeño y no afectaría a la validez de los resultados del presente estudio.

## Limitaciones y fortalezas del metaanálisis

La limitación principal del presente estudio radica en la heterogeneidad de los estudios incluidos. Esta heterogeneidad viene dada por las diferencias en las características de los pacientes seleccionados y el tipo de osteoporosis que presentan, diferencias en las dosis, pautas y vías de administración y duración del tratamiento con la calcitonina, y en cuanto al método utilizado para evaluar la incidencia de fracturas vertebrales. Para resolver la heterogeneidad referida a los distintos tipos de osteoporosis se han realizado análisis para cada uno de esos tipos.

Otra posible limitación podría ser la calidad de los estudios incluidos. Todos los estudios que se han incluido eran ensayos clínicos con distribución aleatoria de pacientes y controlados con un grupo control de características similares al grupo tratado con calcitonina. Estas dos características confieren a los estudios un grado mínimo de calidad que contribuye a la fiabilidad de las estimaciones del metaanálisis. A parte de estos dos criterios mínimos de calidad, no se tuvo en cuenta en la selección el hecho de que tuvieran o no enmascaramiento doble ciego debido a que muy pocos ensayos clínicos cumplían este requisito y el metaanálisis perdería fortaleza; además, este enmascaramiento para variables como las fracturas no tendrían apenas influencia. Estas tres condiciones son las que se consideran fundamentales en muchas de las escalas y test que evalúan la calidad de un ensayo clínico y todos los estudios incluidos en el metaanálisis cumplen al menos dos de las tres. El criterio del enmascaramiento, aunque no era criterio de inclusión inicial, se ha tenido en cuenta posteriormente en un análisis de sensibilidad, con el fin de observar si existirían diferencias significativas al incluir sólo los estudios con esta característica, y se ha comprobado que no existirían. No se realizó evaluación individual de la calidad de los estudios, por considerarse que los estudios incluidos ya

cumplían unos criterios mínimos de calidad. Habría que señalar, no obstante, que se ha observado que una baja calidad de los ensayos clínicos puede exagerar las estimaciones de la efectividad de una intervención en los resultados de un metaanálisis (Moher y cols., 1998), si bien otros estudios no han encontrado esa relación (Balk y cols., 2002).

El presente metaanálisis incluye más ensayos clínicos y, por tanto, mayor número de pacientes que otros metaanálisis que han evaluado la eficacia de la calcitonina en la prevención de fracturas osteoporóticas. Por otro lado, en este metaanálisis se han realizado subanálisis por el tipo de pacientes, lo cual aporta información muy valiosa sobre la eficacia de la calcitonina en la prevención de fracturas osteoporóticas en pacientes con distintos tipos de osteoporosis primarias y con osteoporosis secundaria al tratamiento por corticoides; así como en hombres con osteoporosis. Además, se ha podido evaluar el efecto de la calcitonina sobre la reducción de distintos tipos de fracturas osteoporóticas, incluidas las fracturas de cadera.

La realización de test de heterogeneidad, numéricos y gráficos, han descartado, *a priori*, problemas que pudiesen impedir la combinación de los estudios para realizar las estimaciones conjuntas.

El papel de la calcitonina en el tratamiento de la osteoporosis ha sido discutido en los últimos años, fundamentalmente a raíz de la aparición de los bifosfonatos, los cuales han mostrado eficacia en la prevención de fracturas osteoporóticas (Black y cols., 2000; Hochberg y cols., 2005). El estudio PROOF es el único ensayo clínico de tamaño grande y de larga duración realizado hasta ahora con calcitonina y, aunque ha mostrado su eficacia en la prevención de fracturas osteoporóticas (Chesnut y cols., 2000), el elevado número de abandonos durante la realización de este ensayo clínico – más del 50% -, ha hecho que estos resultados se tomen



con cautela. Por el contrario, se han realizado numerosos ensayos clínicos, con muestras y duración adecuados, que han demostrado la eficacia en la prevención de fracturas de los bifosfonatos y de otros tratamientos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis, lo que explica, en parte, que la calcitonina haya sido relegada a un segundo plano en este campo. Otra desventaja del tratamiento con calcitonina frente al resto de tratamientos para la osteoporosis es la vía de administración; en comparación con la vía oral utilizada en el resto de los tratamientos para la osteoporosis, las vías parenteral y nasal son más molestas e incómodas para los pacientes.

Entre sus ventajas, la principal es su menor asociación con reacciones adversas graves. La mayoría de las reacciones adversas asociadas con calcitonina son leves y de carácter reversible, aunque pueden llegar a ser muy molestas para los pacientes y, quizá por ser más evidente e inmediata su relación con el fármaco, ser menos aceptables -trastornos nasales o en el punto de inyección, rubefacción intensa-. Sin embargo, el resto de fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis, en concreto los bifosfonatos, se han asociado con numerosas reacciones adversas, algunas de ellas muy graves e irreversibles como la osteonecrosis maxilar, el dolor muscular severo, las fracturas patológicas y los problemas articulares. No hay que olvidar, además, que los bifosfonatos se acumulan durante largos periodos en el hueso sin que se conozcan, por el momento, los efectos nocivos que esto puede suponer a largo plazo. En este sentido, ya se han detectado casos de fracturas patológicas asociadas al tratamiento con bifosfonatos debidas al parecer a defectos en el recambio óseo (Odvina y cols., 2005; Goh y cols., 2007; Lenart y cols., 2008). Una reciente revisión sistemática ha comparado la eficacia y la seguridad de los tratamientos indicados en la prevención de fracturas osteoporóticas en hombres y mujeres con osteopenia u osteoporosis y, aunque ha encontrado evidencias de la eficacia de muchos de estos fármacos en la prevención de este tipo de fracturas, los

resultados son insuficientes para determinar la eficacia y la seguridad relativa de cada uno de ellos, frente al resto (MacLean y cols., 2008). Los bifosfonatos, además, no han demostrado su eficacia en la reducción de fracturas cuando el tratamiento se prolonga más allá de 5 años en la mayoría de las mujeres posmenopáusicas (Black y cols., 2006); a pesar de que se han convertido en un tratamiento a incluir de por vida en las personas de edad avanzada.

Este metaanálisis puede suplir la carencia de un ensayo clínico grande que evalúe la eficacia de la calcitonina en la prevención de fracturas osteoporóticas, no obstante, son necesarios otros ensayos clínicos que determinen la dosis, la frecuencia y la vía de administración más eficaces y que comparen este fármaco con el resto de tratamientos para la osteoporosis. Si se confirma que la administración intermitente o cíclica de la calcitonina presenta realmente ventajas frente a la administración diaria, esta administración proporcionaría no sólo ventajas a nivel clínico, mejorando quizás el cumplimiento terapéutico; si no también a nivel económico, ya que se abarataría el coste del tratamiento. Por último, el desarrollo de formulaciones de calcitonina distintas a las de administración nasal o parenteral, favorecerían de manera notable la adhesión al tratamiento de los pacientes, lo que contribuiría a aumentar su efectividad.

En resumen, la calcitonina protege de la aparición tanto de fracturas osteoporóticas vertebrales como no vertebrales, principalmente cuando se trata a pacientes con osteoporosis primarias y, en concreto, a pacientes con osteoporosis posmenopáusica (tabla 43). Esta eficacia no se observó cuando se trata de pacientes con osteoporosis secundaria al tratamiento con corticoides. Estos resultados son similares a los obtenidos con los bifosfonatos. El efecto protector frente a fracturas osteoporóticas no parece ser dependiente de la dosis y sería mayor en tratamientos de al menos un

año de duración. No se ha podido hacer un metaanálisis con datos de las reacciones adversas ocurridas durante los ensayos clínicos, pero de los datos de seguridad aportados por los distintos ensayos clínicos puede extraerse que la mayoría de las reacciones adversas asociadas al tratamiento con calcitonina son de carácter leve y reversibles, lo que hace de este fármaco el más seguro de entre los fármacos para el tratamiento de la osteoporosis, con la excepción del calcio y de la vitamina D. En los últimos años, este fármaco ha sido desplazado por otros que han demostrado su eficacia en la prevención de fracturas osteoporóticas en grandes ensayos clínicos, pero que están asociados con un mayor número y gravedad de reacciones adversas.

Tabla 43. Tabla resumen. Eficacia de la calcitonina en la prevención de fracturas osteoporóticas

tipo de osteoporosis	ORC (IC 95%)			
	nuevas fracturas vertebrales	nuevos pacientes con fractura vertebral	nuevos pacientes con fractura periférica	nuevos pacientes con fractura de cadera
cualquier tipo	0,37 (0,28-0,49)	0,64 (0,49-0,85)	0,62(0,44-0,86)	0,54 (0,29-1,00)
primaria	0,31 (0,22-0,43)	0,59 (0,44-0,80)	0,56 (0,40-0,80)	0,45 (0,22-0,90)
posmenopáusica	0,29 (0,20-0,44)	0,61 (0,45-0,83)	0,64 (0,44-0,93)	0,43 (0,21-0,88)
no posmenopáusica	0,35 (0,20-0,62)	0,24 (0,04-1,65)	0,20 (0,06-0,61)	0,78 (0,05-12,89)
en hombres	0,29 (0,13-0,62)	0,24 (0,04-1,65)	0,08 (0,01-0,65)	0,78 (0,01-40,17)
secundaria	0,80 (0,40-1,62)	0,96 (0,48-1,95)	1,17 (0,42-3,24)	1,01 (0,24-4,17)

En la tabla 44 se muestra una comparación cualitativa de la eficacia y la seguridad de la calcitonina en la prevención de distintos tipos de fracturas en mujeres posmenopáusicas según los resultados de este metaanálisis, frente a los resultados de dos de los estudios más importantes realizados con alendronato (Black y cols., 2000; Hochberg y cols., 2005), uno de los bifosfonatos más utilizados en osteoporosis posmenopáusica.

Tabla 44. Comparación de la eficacia y la seguridad de la calcitonina con los bifosfonatos

fármaco	fracturas vertebrales	fracturas periféricas	fracturas de cadera	tolerabilidad
calcitonina	+++	+++	+++	+++
bifosfonato <sup>a</sup>	+++	+++	+++	++

<sup>a</sup> según los resultados de los estudios de Black y cols. (2000) y Hochberg y cols. (2005) y los datos de reacciones adversas conocidos para los bifosfonatos

+++ : buena; ++ : regular; + : mala

Aunque se necesitaría un ensayo clínico o metaanálisis que comparara estos dos tratamientos y confirmara los datos que se muestran en la tabla 44, parece que la eficacia de la calcitonina no resultaría muy distinta de la eficacia atribuida a los bifosfonatos. Por otro lado, la calcitonina posee tres ventajas importantes frente a otros tratamientos para la osteoporosis: una es su efecto analgésico, no compartido por otros fármacos indicados para la osteoporosis; otra es su menor incidencia de reacciones adversas con respecto al resto de los tratamientos y, por último, un efecto estabilizador sobre la microarquitectura ósea (Chesnut y cols., 2005), lo que puede ser la causa de su rápido efecto en la reducción del riesgo de fracturas y de que

incrementos modestos en la densidad mineral ósea se acompañen de reducciones importantes en la incidencia de fracturas (Chesnut y cols., 2000). Sus principales inconvenientes son su elevado coste y que no existen preparados para administración oral, vía que resultaría mucho más cómoda para los pacientes.

## Conclusiones

---

1. La administración de calcitonina a pacientes con osteoporosis disminuye el riesgo de aparición de nuevas fracturas vertebrales y de nuevos pacientes con fracturas vertebrales.
2. La administración de calcitonina a pacientes con osteoporosis disminuye el riesgo de aparición de nuevos pacientes con fracturas periféricas y, en concreto, de nuevos pacientes con fracturas de cadera.
3. La calcitonina reduce el riesgo de aparición de estos tipos de fracturas osteoporóticas en pacientes con osteoporosis primarias y, en concreto, en pacientes con osteoporosis primaria posmenopáusica.
4. En pacientes con osteoporosis primarias no relacionadas con la menopausia, la calcitonina reduce el riesgo de aparición de nuevas fracturas vertebrales y de nuevos pacientes con fractura periférica. No hay potencia estadística para determinar si la calcitonina reduce el riesgo de aparición de nuevos pacientes con fractura vertebral ni de nuevos pacientes con fractura de cadera, aunque exista una tendencia a la reducción del mismo.
5. La calcitonina reduce el riesgo de aparición de nuevas fracturas vertebrales y de nuevos pacientes con fractura periférica en hombres con osteoporosis primaria. No hay potencia estadística para determinar que la calcitonina reduzca el riesgo de aparición de nuevos pacientes con fractura vertebral ni de nuevos pacientes con fractura de cadera, aunque exista una tendencia a la reducción.
6. La calcitonina no ha demostrado eficacia en la prevención de fracturas osteoporóticas en pacientes con osteoporosis secundaria al tratamiento con corticoides.

7. Con los datos disponibles a partir de un solo ensayo clínico, la calcitonina no es eficaz en la prevención de fracturas osteoporóticas en mujeres perimenopáusicas sin osteoporosis.
8. No se puede determinar si la dosis influye o no en la eficacia de la calcitonina en la prevención de fracturas osteoporóticas y, por tanto, qué dosis sería la más eficaz.
9. Aunque parece que la vía de administración parenteral sería más eficaz que la vía de administración nasal, existe un importante factor de confusión debido a la frecuencia de administración, por lo que a partir de este estudio no se puede determinar qué vía de administración de calcitonina es la más eficaz.
10. Aunque no hay diferencias significativas, parece que la calcitonina sería más eficaz a los 24 meses o más de tratamiento que a los 12 meses de tratamiento.
11. Son necesarios más ensayos clínicos que estudien la vía de administración, la frecuencia, la dosis y la duración del tratamiento más eficaces de calcitonina en la prevención de fracturas osteoporóticas.
12. La probabilidad de sufrir una fractura de cadera, según el país de procedencia de los pacientes, no parece tener influencia sobre la eficacia de la calcitonina en la prevención de distintos tipos de fracturas osteoporóticas.
13. No se puede determinar si la presencia de fracturas previas en los pacientes influye en la eficacia de la calcitonina en prevención de nuevas fracturas osteoporóticas.



14. Las reacciones adversas asociadas al tratamiento con calcitonina fueron en su mayoría leves y de carácter reversible; estas reacciones son, además, menos graves que las conocidas para otros tratamientos para la osteoporosis.
15. Se identifica la ausencia de un preparado de calcitonina por vía oral como un gran inconveniente para el aprovechamiento de las ventajas en cuanto a eficacia y a seguridad que ofrece la calcitonina.
16. La aparente dificultad de llevar a cabo ensayos clínicos con este fármaco confiere un papel relevante al metaanálisis realizado.

## Bibliografía

---

Abellan Perez M, Bayina Garcia FJ, Calabozo M, Carpintero Benitez P, Figueroa Pedrosa M, Fernandez Crisostomo MC y cols. Estudio comparativo multicéntrico de la calcitonina sintética de salmón, administrada por vía nasal en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica establecida. *An Med Intern (Madrid)* 1995;12(1):12-6.

Adachi JD, Bensen WG, Bell MJ, Bianchi FA, Cividino AA, Craig GL, Sturtridge WC, Sebaldt RJ, Steele M, Gordon M, Themeles E, Tugwell P, Roberts R, Gent M. Salmon calcitonin nasal spray in the prevention of corticosteroid-induced osteoporosis. *Br J Rheumatol* 1997;36(2):255-9

Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hanley D, Hodsman A, Josse R, Kendler DL, Lentle B, Olszynski W, Ste-Marie LG, Tenenhouse A, Chines AA. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997;337(6):382-7.

Adachi JD, Rizzoli R, Boonen S, Li Z, Meredith MP, Chesnut CH 3rd. Vertebral fracture risk reduction with risedronate in post-menopausal women with osteoporosis: a meta-analysis of individual patient data. *Aging Clin Exp Res* 2005;17(2):150-6.

Adachi JD, Roux C, Pitt PI, Cooper C, Moniz C, Dequeker J, Ioannidis G, Cawley MI, Jenkins EA, Walker-Bone KE, Pack S, Stephenson GF, Laan RF, Brown J, Geusens P. A pooled data analysis on the use of intermittent cyclical etidronate therapy for the prevention and treatment of corticosteroid induced bone loss. *J Rheumatol* 2000;27(10):2424-31.

Adami S, Baroni MC, Brogгинi M, Carratelli L, Caruso I, Gnessi L, Laurenzi M, Lombardi A, Norbiato G, Ortolani S, et al. Treatent of postmenopausal

osteoporosis with continuous daily oral alendronate in comparison with either placebo or intranasal salmon calcitonin. *Osteoporos Int* 1993;3 Suppl 3:S21-7.

Adami S, Passeri M, Ortolani S, Brogгинi M, Carratelli L, Caruso I, Gandolini G, Gnessi L, Laurenzi M, Lombardi A, et al. Effects of oral alendronate and intranasal salmon calcitonin on bone mass and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with osteoporosis. *Bone* 1995;17:383-90

AEMPS (Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios). Comunicación sobre riesgos de medicamentos para profesionales sanitarios. Ref: 2007/17. 16 de noviembre de 2007. Nota Informativa Ranelato de estroncio (Protelos<sup>®</sup>, Osseor<sup>®</sup>): riesgo de reacciones graves de hipersensibilidad.

Agnusdei D., Gonnelli S., Camporeale A., Batignani T., Nardi P., Ianes A., Gennari C. Efficacia clinica di un trattamento con calcitonina di salmone, somministrata per via endonasale per un anno, nell' osteoporosi postmenopausale stabilizzata. *Minerva Endocrinol* 1989;14:169-76.

Agrawal R, Wallach S, Cohn S, Tessier M, Verch R, Hussain M, Zanzi I. Calcitonin treatment of osteoporosis. En: *Calcitonin 1980. Proceedings of an international symposium. Milan Oct 1980. Amsterdam: Excerpta Medica, 1981:237-246.*

Agus ZS, Wasserstein S, Goldfarb S. PTH, calcitonin, cyclic nucleotides and the kidney. *Ann Rev Physiol* 1981;43:583.

AHFS (American Society of Health-System Pharmacists). Calcitonin. En: AHFS Drug Information, 2008. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 2008. p. 3270-4.

Albright F, Smith PH, Richardson AM. Postmenopausal osteoporosis. *J Am Med Assoc* 1941;116:2465-74.

Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D, Gotzsche PC, Lang T. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001;134(8):663-94.

Álvarez-Nebreda ML, Jiménez AB, Rodríguez P, Serra JA. Epidemiology of hip fracture in the elderly in Spain. *Bone* 2008;42:278–85.

Amin S, Zhang Y, Felson DT, Sawin CT, Hannan MT, Wilson PW, Kiel DP. Estradiol, testosterone, and the risk for hip fractures in elderly men from the Framingham Study. *Am J Med* 2006 May;119(5):426-33.

Anderson GL, Judd HL, Kaunitz AM, Barad DH, Beresford SA, Pettinger M, Liu J,McNeeley SG, Lopez AM; Women's Health Initiative Investigators. Effects of estrogen plus progestin on gynaecologic cancers and associated diagnostic procedures: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290:1739-48.

Araujo AB, Travison TG, Harris SS, Holick MF, Turner AK, McKinlay JB. Race/ethnic differences in bone mineral density in men. *Osteoporos Int* 2007;18:943-53.

Arboleya LR, Morales A, Fiter J. [Effect of alendronate on bone mineral density and incidence of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. A meta-analysis of published studies]. *Med Clin (Barc)* 2000;114 Suppl 2:79-84.

Arias Fernández J, Díaz de Torres P, López Rodríguez RM. Influencia de la vía intranasal en el consumo de calcitoninas. *Atención Primaria* 1995;15(4):211-4.

Arnala I, Saastamoinen J, Alhava EM. Salmon calcitonin in the prevention of bone loss at perimenopause. *Bone* 1996;4(6):629-32.

Aronson JK. Calcitonin. In: Aronson JK. *Meyler's Side Effects of Drugs. The International Encyclopedia*. Oxford: Elsevier;2006. p. 595-7.

Astengo F, Della Monica A, Fontana L, Fuliano P, Bigolari M. Efficacy and safety of two elcatonin regimens in the treatment of osteoporosis. *Curr Ther Res* 1994;55(12):1518-26.

Austin LA, Heath H III. Calcitonin. Physiology and pathophysiology. *N Engl J Med* 1981;304(5):269-78.

Azria M. Possible Mechanisms of the Analgesic Action of Calcitonin. *Bone* 2002;30(5 suppl):80S–83S.

Azria M. *The calcitonins. Physiology and pharmacology*. Basilea (Suiza): Karger, 1989.

Baldock PA, Eisman JA. Genetic determinants of bone mass. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16:450-6.

Balint-Perić LA, Prelević GM, Beslagić Z, Petrović J. The effect of intranasal salmon calcitonin on biochemical parameters of bone turnover in postmenopausal women. *Gynecol Endocrinol*. 1994;8(4):241-5.

Balk EM, Bonis PA, Moskowitz H, Schmid CH, Ioannidis JP, Wang C, Lau J. Correlation of quality measures with estimates of treatment effect in meta-analyses of randomized controlled trials. *JAMA* 2002;287(22):2973-82.

Becker KL, Monaghan KG, Silva OL. Immunocytochemical localization of calcitonin in Kulchitsky cells of human lung. *Arch Pathol Lab Med* 1980;104:196-8.

Beral V, Bull D, Reeves G; Million Women Study Collaborators. Endometrial cancer and hormone-replacement therapy in the Million Women Study. *Lancet* 2005;365(9470):1543-51.

Beral V; Million Women Study Collaborators. Breast cancer and hormone-replacement therapy in the million women study. *Lancet* 2003;362:419-27.

Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Willett WC, Staehelin HB, Bazemore MG, Zee RY, et al. Effect of vitamin D on falls: a meta-analysis. *JAMA* 2004;291:1999-2006.

Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation. *JAMA* 2005;293(18):2257-64.

Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, Bauer DC, Genant HK, Haskell WL, Marcus R, Ott SM, Torner JC, Quandt SA, Reiss TF, Ensrud KE. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996;348(9041):1535-41.

Black DM, Delmas PD, Eastell R et al. Once-Yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;356:1809-22.

Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF, Garnero P, Bouxsein ML, Bilezikian JP, Rosen CJ; PaTH Study Investigators. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003;349(13):1207-15.

Black DM, Schwartz AV, Ensrud KE, Cauley JA, Levis S, Quandt SA, Satterfield S, Wallace RB, Bauer DC, Palermo L, Wehren LE, Lombardi A, Santora AC, Cummings SR; FLEX Research Group. Effects of continuing or stopping alendronate after 5 years of treatment: the Fracture Intervention Trial Long-term Extension (FLEX): a randomized trial. *JAMA* 2006;296(24):2927-38.

Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC, Nevitt MC, Suryawanshi S, Cummings SR; Fracture Intervention Trial. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(11):4118-24.

Body JJ, Lortholary A, Romieu G, Vigneron AM, Ford J. A dose-finding study of zoledronate in hypercalcemic cancer patients. *J Bone Miner Res* 1999;14:1557-61.

Bohning W, Ringe JD, Welzel D, Bode V. Intranasal salmon calcitonin for the prophylaxis of bone mineral loss in steroid-treated chronic obstructive lung diseases. *Arzneimittelforschung* 1990;40(9):1000-3.

Bolland MJ, Ames RW, Horne AM, Orr-Walker BJ, Gamble GD, Reid IR. The effect of treatment with a thiazide diuretic for 4 years on bone density in normal postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2007;18(4):479-86.



Boonen S, McClung MR, Eastell R, El-Hajj Fuleihan G, Barton IP, Delmas P. Safety and efficacy of risedronate in reducing fracture risk in osteoporotic women aged 80 and older: implications for the use of antiresorptive agents in the old and oldest old. *J Am Geriatr Soc* 2004;52(11):1832-9.

Buclin T, Cosma Rochat M, Burckhardt P, Azria M, Attinger M. Bioavailability and biological efficacy of a new oral formulation of salmon calcitonin in healthy volunteers. *J Bone Miner Res* 2002;17(8):1478-85.

Campbell IA, Douglas JG, Francis RM, Prescott RJ, Reid DM; Research Committee of the British Thoracic Society. Five year study of etidronate and/or calcium as prevention and treatment for osteoporosis and fractures in patients with asthma receiving long term oral and/or inhaled glucocorticoids. *Thorax* 2004;59(9):761-8.

Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357(9):905-16.

Canatan D, Akar N, Arcasoy A. Effects of calcitonin therapy on osteoporosis in patients with thalassemia. *Acta Haematol* 1995;93(1): 20-4.

Cardona JM, Pastor E. Calcitonin versus etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis: a meta-analysis of published clinical trials. *Osteoporos Int* 1997;7(3):165-74.

Cauley JA, Lui LY, Ensrud KE, Zmuda JM, Stone KL, Hochberg MC, Cummings SR. Bone mineral density and the risk of incident nonspinal fractures in black and white women. *JAMA* 2005;293(17):2102-8.

Cauley JA, Robbins J, Chen Z, Cummings SR, Jackson RD, LaCroix AZ, LeBoff M, Lewis CE, McGowan J, Neuner J, Pettinger M, Stefanick ML, Wactawski-Wende J, Watts NB; Women's Health Initiative Investigators.

Effects of estrogen plus progestin on risk of fracture and bone mineral density: the Women's Health Initiative randomized trial. *JAMA* 2003;290(13):1729-38.

Cauley JA, Thompson DE, Ensrud KC, Scott JC, Black D. Risk of mortality following clinical fractures. *Osteoporos Int* 2000;11:556-61.

Center JR, Bliuc D, Nguyen TV, Eisman JA. Risk of subsequent fracture after low-trauma fracture in men and women. *JAMA* 2007;297(4):387-94.

Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporotic fracture in men and women: an observational study. *Lancet* 1999;353:878-82.

Chambers TJ, Fuller K, Darby JA. Hormonal regulation of acid phosphatase release by osteoclasts disaggregated from neonatal rat bone. *J Cell Physiol* 1987;132:90-6.

Chang SL, Hoffman G, Deftos LJ, Banga AK. Transdermal iontophoretic delivery of salmon calcitonin. *Int J Pharm* 2000;25:10-3.

Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, Delmas PD, Meunier PJ. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med* 1992;327(3):1637-42.

Chapuy MC, Pamphile R, Paris E, Kempf C, Schlichting M, Arnaud S, Garnero P, Meunier PJ. Combined Calcium and Vitamin D3 Supplementation in Elderly Women: confirmation of reversal of secondary hyperparathyroidism and hip fracture risk: The Decalys II Study. *Osteoporos Int* 2002;13:257-64.

Charlwood C, Manning EMC, Robinson J, Fraser WD. Comparison of pamidronate, calcitonin and cyclic etidronate in the treatment of osteoporosis associated with steroid therapy. *J Bone Miner Res* 1997;12 S1:S510.

Chesnut CH, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S, Kiel D, LeBoff M, Maricic M, Miller P, Moniz C, Peacock M, Richardson P, Watts N, Baylink D. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000;109(4):267-76.

Chesnut III CH, Majumdar S, Newitt DC, Shields A, Van Pelt J, Laschansky E, Azria M, Kriegman A, Olson M, Eriksen EF, Mindeholm L. Effects of Salmon Calcitonin on Trabecular Microarchitecture as Determined by Magnetic Resonance Imaging: Results From the QUEST Study. *J Bone Miner Res* 2005;20:1548–61.

Chesnut III CH, Skag A, Christiansen C, Recker R, Stakkestad JA, Hoiseth A, Felsenberg D, Huss H, Gilbride J, Schimmer RC, Delmas PD; Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE). Effects of oral ibandronate administered daily or intermittently on fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2004;19(8):1241-9.

Cheung A. Post-liver transplantation osteoporosis. *J Hepatol* 2001;34:337-8.

Chlebowski RT, Hendrix SL, Langer RD, Stefanick ML, Gass M, Lane D, Rodabough RJ, Gilligan MA, Cyr MG, Thomson CA, Khandekar J, Petrovitch H, McTiernan A; WHI Investigators. Influence of estrogen plus progestin on

breast cancer and mammography in healthy postmenopausal women: the Women's Health Initiative Randomized Trial. *JAMA* 2003;289:3243-53.

Chyun YS, Kream BE, Raisz LG. Cortisol decreases bone formation by inhibiting periosteal cell proliferation. *Endocrinology* 1984;114(2):477-80.

Civitelli R, Gonnelli S, Zacchei F, Bigazzi S, Vattimo A, Avioli LV, Gennari C. Bone turnover in postmenopausal osteoporosis. Effect of calcitonin treatment. *J Clin Invest* 1988;82(4):1268-74.

Cizza G, Ravn P, Chrousos GP, Gold PW. Depression: a major, unrecognized risk factor for osteoporosis? *Trends Endocrinol Metab.* 2001;12(5):198-203.

Combe B, Cohen C, Aubin F. Equivalence of Nasal Spray and Subcutaneous Formulations of Salmon Calcitonin. *Calcif Tissue Int* 1997;61:10–5.

Compston J. Secondary causes of osteoporosis in men. *Calcif Tissue Int* 2001;69:193-5.

Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993;94(6):646-50.

Consensus Development Conference: Prophylaxis and Treatment of Osteoporosis. *Am J Med* 1991;90(1):107-10.

Coombes RC, Hillyard C, Greenberg PB, MacIntyre I. Plasma-immunoreactive-calcitonin in patients with non-thyroid tumours. *Lancet* 1974;1:1080-3.

Copp DH, Cameron EC, Cheney B, Davidson AGF, Henze K. Evidence for calcitonin - a new hormone from the parathyroid that lowers blood calcium. *Endocrinology* 1962;70:638-49.

Copp DH, Cockcroft DW, Kueh Y. Calcitonin from ultimobranchial glands from dogfish and chickens. *Science* 1967;158:924-6.

Cosman F, Nieves J, Woelfert L, et al. Parathyroid hormone added to established hormone therapy: effects on vertebral fracture and maintenance of bone mass after parathyroid hormone withdrawal. *J Bone Miner Res* 2001;16:925-31.

Coyle D, Cranney A, Lee KM, Welch V, Tugwell P. Cost effectiveness of nasal calcitonin in postmenopausal women: use of Cochrane Collaboration methods for meta-analysis within economic evaluation. *Pharmacoeconomics* 2001;19(5 Pt 2):565-75.

Cramer JA, Amonkar MM, Hebborn A, Altman R. Compliance and persistence with bisphosphonate dosing regimens among women with postmenopausal osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2005;21: 1453-60.

Cranney A, Guyatt G, Krolicki N, Welch V, Griffith L, Adachi JD, Shea B, Tugwell P, Wells G; Osteoporosis Research Advisory Group (ORAG). A meta-analysis of etidronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2001;12(2):140-51.

Cranney A, Papaioannou A, Zytaruk N, Hanley D, Adachi J, Goltzman D, Murray T, Hodsman A; Clinical Guidelines Committee of Osteoporosis Canada. Parathyroid hormone for the treatment of osteoporosis: a systematic review. *CMAJ* 2006;175(1):52-9.

Cranney A, Tugwell P, Adachi J, Weaver B, Zytaruk N, Papaioannou A, Robinson V, Shea B, Wells G, Guyatt G; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. III. Meta-analysis of risedronate for the

treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002a;23(4):517-23.

Cranney A, Tugwell P, Zytaruk N, Robinson V, Weaver B, Shea B, Wells G, Adachi J, Waldegger L, Guyatt G; Osteoporosis Methodology Group and The Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VI. Meta-analysis of calcitonin for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002b;23(4):540-51. Review.

Cranney A, Welch V, Adachi JD, Homik J, Shea B, Suarez-Almazor ME, Tugwell P, Wells G. Calcitonina para el tratamiento y prevención de la osteoporosis inducida por corticosteroides (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Crans GG, Silverman SL, Genant HK, Glass EV, Krege JH. Association of Severe Vertebral Fractures With Reduced Quality of Life Reduction in the Incidence of Severe Vertebral Fractures by Teriparatide. *Arthritis Rheum* 2004;50(12):4028-34.

Cristallini S, Pedetti M, Donatelli C, Gregorio F, Filipponi P. The effect of different "coherent"-type therapeutic plans on bone mineral density and on the incidence of vertebral fractures in advanced osteoporosis. *Recenti Prog Med* 1993;84(5):336-45

Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry. *JAMA* 2002b;288(15):1889-97.

Cummings SR, Black DM, Thompson DE, Applegate WB, Barrett-Connor E, Musliner TA, Palermo L, Prineas R, Rubin SM, Scott JC, Vogt T, Wallace R, Yates AJ, LaCroix AZ. Effect of alendronate on risk of fracture in women with low bone density but without vertebral fractures: results from the Fracture Intervention Trial. *JAMA* 1998b;280(24):2077-82.

Cummings SR, Browner WS, Bauer D, Stone K, Ensrud k, Jamal S, Ettinger B. Endogenous hormones and the risk of hip and vertebral fractures among older women. *N Engl J Med* 1998a;339:733-8.

Cummings SR, Melton III LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporosis fractures. *Lancet* 2002a;359:1761-7.

Cummings SR, Nevitt MC, Browner WS, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, Cauley J, Black D, Vogt TM; the Study of Osteoporotic Fractures Research Group. Risk Factors for Hip Fracture in White Women. *N Engl J Med* 1995;332(12):767-73.

Dambacher MA, Ittner J, Ruegsegger P. Long-term fluoride therapy of postmenopausal osteoporosis. *Bone* 1986;7(3):199-205.

Dannemann C, Grätz KW, Riener MO, Zwahlen RA. Jaw osteonecrosis related to bisphosphonate therapy: a severe secondary disorder. *Bone* 2007;40:828-34.

Dawson-Hughes B, Harris SS, Krall EA, Dallal GE. Effect of Calcium and Vitamin D Supplementation on Bone Density in Men and Women 65 Years of Age or Older. *N Engl J Med* 1997;337(10):670-6.

de Nijs RN, Jacobs JW, Lems WF, Laan RF, Algra A, Huisman AM, Buskens E, de Laet CE, Oostveen AC, Geusens PP, Bruyn GA, Dijkmans BA, Bijlsma

JW; STOP Investigators. Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2006; 17; 355(7):675-84.

Delmas PD, Bjarnason NH, Mitlak BH, Ravoux AC, Shah AS, Huster WJ, Draper M, Christiansen C. Effects of raloxifene on bone mineral density, serum cholesterol concentrations, and uterine endometrium in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1997; 337(23):1641-7.

Delmas PD, Recker RR, Chesnut III CH, Skag A, Stakkestad JA, Emkey R, Gilbride J, Schimmer RC, Christiansen C, for the Oral Ibandronate Osteoporosis Vertebral Fracture Trial in North America and Europe (BONE). Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int* 2004; 15:792–8.

Demeester-Mirkine N, Bergmann P, Body JJ, Corvilain J. Calcitonin and bone mineral status in congenital hypothyroidism. *Calcif Tissue Int.* 1990; 46:222–6.

Dempster DW, Cosman F, Kurland ES, Zhou H, Nieves J, Woelfert L, Shane E, Plavetic K, Muller R, Bilezikian J, Lindsay R. Effects of daily treatment with parathyroid hormone on bone microarchitecture and turnover in patients with osteoporosis: A paired biopsy study. *J Bone Miner Res* 2001; 16:1846–53.

Dent CE, Friedman M. Idiopathic juvenile osteoporosis. *Q J Med* 1965; 34:177-210.

DeRose J, Singer FR, Avramides A, Flores A, Dziadiw R, Baker RK, Wallach S. Response of Paget's disease to porcine and salmon calcitonins. *Am J Med* 1974; 56(6): 858-66.



Diem SJ, Blackwell TL, Stone KL, Yaffe K, Haney EM, Bliziotes MM, Ensrud KE. Use of antidepressants and rates of hip bone loss in older women. The Study of Osteoporotic Fractures. *Arch Intern Med* 2007;167:1240-5.

Dogru ST, Calis S, Oner F. Oral multiple w/o/w emulsion formulation of a peptide, salmon calcitonin: in vitro and in vivo evaluation. *J Clin Pharm Ther* 2000;25:435-43.

Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK y cols. ; PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAzone Clinical Trial In macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366(9493):1279-89.

Downs RW, Bell NH, Ettinger MP et al. Comparison of alendronate and intranasal calcitonin for treatment of osteoporosis in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85(5):1783-8.

Dursun N, Dursun E, Yalcin S. Comparison of alendronate, calcitonin and calcium treatments in postmenopausal osteoporosis. *Int J Clin Pract* 2001;55(8):505-9.

Eastell R, Hannon RA, Cuzick J, Dowsett M, Clack G, Adams JE; ATAC Trialists' group. Effect of an aromatase inhibitor on bmd and bone turnover markers: 2-year results of the Anastrozole, Tamoxifen, Alone or in Combination (ATAC) trial (18233230). *J Bone Miner Res* 2006;21:1215-23.

EFFO and NOF (*European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation*). *Consensus Development Statement*. Who Are Candidates for Prevention and Treatment for Osteoporosis? *Osteoporosis Int* 1997;7(1):1-6

El-Agroudy AE, El-Husseini AA, El-Sayed M, Mohsen T, and Ghoneim MA. A prospective randomized study for prevention of postrenal transplantation bone loss. *Kidney International* 2005;67:2039–45.

El-Husseini AA, El-Agroudy AE, El-Sayed MF, Sobh MA, Ghoneim MA. Treatment of osteopenia and osteoporosis in renal transplant children and adolescents. *Pediatr Transplantation* 2004;8:357–61.

Ellerington MC, Hillard TC, Whitcroft SIJ, Marsh MS, Lees B, Banks LM, Whitehead MI, Stevenson JC. Intranasal salmon calcitonin for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1996;59:6-11.

EMA. Guideline on the evaluation of medicinal products in the treatment of primary osteoporosis, 2006.  
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/55295enfin.pdf>

Ensrud KE, Black DM, Palermo L, Bauer DC, Barrett-Connor E, Quandt SA, Thompson DE, Karpf DB. Treatment with alendronate prevents fractures in women at highest risk: results from the Fracture Intervention Trial. *Arch Intern Med* 1997;157(22):2617-24.

EPOS (The European Prospective Osteoporosis Study Group). Incidence of Vertebral Fracture in Europe: Results From The European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res* 2002;17(4):716–24.

Ettinger B, Black DM, Mitlak BH et col. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated with raloxifene. Results from a 3-year randomized clinical trial. *JAMA* 1999;282:637-45.

Falahati-Nini A, Riggs VL, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Eastell R and Khosla S. Relative contributions of testosterone and estrogen in regulating bone

resorption and formation in normal elderly men. *J Clin Invest* 2000;106:1553-60.

FAO/OMS. Vitamin and mineral requirements in human nutrition [Internet]. 2<sup>nd</sup> edition. Hong Kong: OMS/FAO; 2004 [acceso 19 de diciembre de 2007]. Disponible en: <http://libdoc.who.int/publications/2004/9241546123.pdf>

Farahmand BY, Michaëlsson K, Ahlbom A, Ljunghall S, Baron JA. Survival after hip fracture. *Osteoporos Int* 2005;16:1583-90.

Farley J, Dimai HP, Stilt-Coffing B, Farley P, Pham T, Mohan S. Calcitonin increases the concentration of insulin-like growth factors in serumfree cultures of human osteoblast-like cells. *Calcif Tissue Int* 2000;67:247-54.

Farley JR, Wergedal JE, Baylink DJ. Fluoride directly stimulates proliferation and alkaline phosphatase activity of bone-forming cells. *Science* 1983;222:330-2.

Ficha técnica Aclasta<sup>®</sup>.  
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/aclasta/H-595-PI-es.pdf>

Ficha Técnica Actonel<sup>®</sup>.  
<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=63208&formato=pdf&formulario=FICHAS>

Ficha Técnica Densical<sup>®</sup>.  
<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=62563&formato=pdf&formulario=FICHAS>

Ficha Técnica Forsteo®.  
<http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/forsteo/H-425-PI-es.pdf>

Ficha Técnica Miacalcic®.  
<https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=61699&formato=pdf&formulario=FICHAS>

Fioretti P, Gambacciani M, Taponeco F, Melis GB, Capelli N, Spinetti A. Effects of continuous and cyclic nasal calcitonin administration in ovariectomized women. *Maturitas* 1992; 15(3): 225-32.

Flicker L, Hopper JL., Larkins RG, Lichtenstein M, Buirski G, Wark JD. Nandrolone decanoate and intranasal calcitonin as therapy in established osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1997; 7: 29-35.

Fujita T, Fukase M, Shimada T, Yamamoto H. Treatment of established osteoporosis with 1 alpha (OH) vitamin D3 and low dose intermittent elcatonin (eel calcitonin derivative). *J Bone Miner Metab* 1992; 10: 37-40.

Gage BF, Birman-Deych E, Radford MJ, Nilasena DS, Binder EF. Risk of osteoporotic fracture in elderly patients taking warfarin. *Arch Intern Med* 2006; 166: 241-6.

García del Pozo J, García del Pozo V, Sáinz Gil M, Carvajal García-Pando A. Utilización de medicamentos para la osteoporosis en España. *Aten Primaria* 2004; 33(2): 104-5.

García-Delgado I, Prieto S, Gil-Fraguas L, Robles E, Rupilanchas JJ, Hawkins F. Calcitonin, etidronate, and calcidiol treatment in bone loss after cardiac transplantation. *Calcif Tissue Int* 1997; 60: 155-59.

Garnero P, Munoz F, Borel O, Sornay-Rendu E, Delmas PD. Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with the risk of fractures in postmenopausal women, independently of bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(8):4829-35.

Genant HK, Halse J, Briney WG, Xie L, Glass EV, Krege JH. The effects of teriparatide on the incidence of back pain in postmenopausal women with osteoporosis. *Curr Med Res Opin* 2005;21(7):1027-34.

Genant HK, Jergas M, Palermo L et al. Comparison of semiquantitative visual and quantitative morphometric assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996;11:984-96.

Gennari C, Agnusdei D, Camporeale A. Effect of salmon calcitonin nasal spray on bone mass in patients with high turnover osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1993;3 Suppl 1:208-10.

Gennari C, Agnusdei D, Montagnani M, Gonnelli S, Civitelli R. An effective regimen of intranasal salmon calcitonin in early postmenopausal bone loss. *Calcif Tissue Int* 1992; 50(4):381-3.

Gennari C, Chierichetti SM, Bigazzi S, Fusi L, Gonnelli S, Ferrara R, Zacchei F. Comparative effects on bone mineral content of calcium plus salmon calcitonin given in two different regimens in postmenopausal osteoporosis. *Curr Ther Res* 1985;38:455-64.

Gillespie LD, Gillespie WJ, Robertson MC, Lamb SE, Cumming RG, Rowe BH Intervenciones para la prevención de caídas en las personas ancianas (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update->

software.com. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2007 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.

Goh SK, Yang KY, Koh JS, et al. Subtrochanteric insufficiency fractures in patients on alendronate therapy: a caution. *J Bone Joint Surg Br* 2007;89:349-53.

Gonnelli S, Cepollaro C, Montomoli M, Gennari L, Montagnani A, Palmieri R, Gennari C. Treatment of post-menopausal osteoporosis with recombinant human growth hormone and salmon calcitonin: a placebo controlled study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1997;46(1):55-61.

González Macías J. Osteoporosis. En: Farreras P, Rozman C, editores. *Medicina Interna*. Madrid: Elsevier España; 2006.p. 1068-75.

Gourlay ML, Brown SA. Clinical considerations in premenopausal osteoporosis. *Arch Intern Med* 2004;164:603-14.

Grant AM, Avenell A, Campbell MK, McDonald AM, MacLennan GS, McPherson GC y cols.; RECORD Trial Group. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium Or vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1621-28.

Grauer A, Reinel HH, Lunghall S, Lindh E, Ziegler R, Raue F. Formation of neutralizing antibodies after treatment with human calcitonin. *Am J Med* 1993;95(4):439-42.

Greenspan SL, Bone HG, MP Ettinger, DA Hanley, R Lindsay, JR Zanchetta, CM Blosch, AL Mathisen, SA Morris, TB Marriott, for the Treatment of Osteoporosis with Parathyroid Hormone Study Group. Effect of Recombinant Human Parathyroid Hormone (1-84) on Vertebral Fracture and Bone Mineral

Density in Postmenopausal Women with Osteoporosis. A Randomized Trial. *Ann Intern Med* 2007;146:326-39.

Greenspan SL, Greenspan FS. The Effect of Thyroid Hormone on Skeletal Integrity. *Ann Intern Med* 1999;130:750-8.

Gruber HE, Ivey JL, Baylink DJ, Matthews M, Nelp WB, Sisom K, Chesnut CH. Long-term calcitonin therapy in postmenopausal osteoporosis. *Metabolism* 1984;33(4):295-303.

Guidobono F, Netti C, Pagani F, Bettica P, Sibilia V, Pecile A, Zanelli J. Effect of unmodified eel calcitonin on gastric acid secretion and gastric ulcers in the rat. *Farmaco*. 1991;46(4):555-63.

Guyton AC, Hall J. Hormona paratiroidea, calcitonina, metabolism del calico y del fosfato, vitamina D, huesos y dientes. En: Guyton AC, Hall J, editores. *Tratado de fisiología médica*. Aravaca (Madrid): McGraw-Hill Interamericana; 2000. p. 1081-100.

Hallström H, Wolk A, Glynn A, Michaëlsson K. Coffee, tea and caffeine consumption in relation to osteoporotic fracture risk in a cohort of Swedish women *Osteoporos Int* 2006;17:1055–64.

Haney EM, Chan BKS, Diem SJ, Ensrud KE, Cauley JA, Barrett-Connor E, Orwoll E, Blizotes M; for the Osteoporotic Fractures in Men Study Group. Association of low bone mineral density with selective serotonin reuptake inhibitor use by older men. *Arch Intern Med* 2007;167:1246-51.

Harju E., Punnonen R., Tuimala R., Salmi J., Paronen I. Vitamin D and calcitonin treatment in patients with femoral neck fracture: a prospective controlled clinical study. *J Int Med Res* 1989; 17 (3): 226-42.

Harrington JT, Ste-Marie LG, Brandi ML, Civitelli R, Fardellone P, Grauer A, Barton I, Boonen S. Risedronate rapidly reduces the risk for nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2004;74(2):129-35.

Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, Chesnut CH 3rd, Brown J, Eriksen EF, Hoesly MS, Axelrod DW, Miller PD. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999;282(14):1344-52.

Häuselmann HJ, Rizzoli R. A comprehensive review of treatments for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003;14(1):2-12.

Hay JE, Malinchoc M, Dickson ER. A controlled trial of calcitonin therapy for the prevention of post-liver transplantation atraumatic fractures in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2001;34(2):292-8.

Healey JH, Paget SA, Williams-Russo P, Szatrowski TP, Schneider R, Spiera H, Mitnick H, Ales K, Schwartzberg P. A randomized controlled trial of salmon calcitonin to prevent bone loss in corticosteroid-treated temporal arteritis and polymyalgia rheumatica. *Calcif Tissue Int* 1996;58(2):73-80.

Heaney RP, Zizic TM, Fogelman I, Olszynski WP, Geusens P, Kasibhatla C, Alsayed N, Isaia G, Davie MW, Chesnut CH 3rd. Risedronate reduces the risk of first vertebral fracture in osteoporotic women. *Osteoporos Int* 2002;13(6):501-5.



Heath H III, Edis AJ. Pheochromocytoma associated with hypercalcemia and ectopic secretion of calcitonin. *Ann Intern Med* 1979;91:208-10.

Hernández JL, Olmos JM, Alonso MA, y cols. Trend in hip fracture epidemiology over a 14-year period in a Spanish population. *Osteoporos Int* 2006;17:464-70.

Herrera A, Martínez AA, Ferrandez L, Gil E, Moreno A. Epidemiology of osteoporotic hip fractures in Spain. *Int Orthop* 2006;30:11-4.

Hirsch PF, Voelkel EF, Munson PL. Thyrocalcitonin hypocalcemic hypophosphatemic principle of the thyroid gland. *Science* 1964;146:412-413

Hizmetli S, Elden H, Kaptanoglu E, Nacitarhan V, Kocagil S. The effect of different doses of calcitonin on bone mineral density and fracture risk in postmenopausal osteoporosis. *Int J Clin Pract* 1998;52(7):453-5.

Hochberg MC, Thompson DE, Black DM, Quandt SA, Cauley J, Geusens P, Ross PD, Baran D; FIT Research Group. Effect of alendronate on the age-specific incidence of symptomatic osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2005;20(6):971-6.

Hodsman AB, Fraher LJ, Watson PH, Ostbye T, Stitt LW, Adachi JD, Taves DH, Drost D. A randomized controlled trial to compare the efficacy of cyclical parathyroid hormone versus cyclical parathyroid hormone and sequential calcitonin to improve bone mass in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82(2):620-8.

Hoff AO, Catala-Lehnen P, Thomas PM, Priemel M, Rueger JM, Nasonkin I, Bradley A, Hughes MR, Ordonez N, Cote GJ, Amling M, Gagel RF. Increased

bone mass is an unexpected phenotype associated with deletion of the calcitonin gene. *J Clin Invest.* 2002; 110(12):1849-57.

Holbrook TL, Barrett-Connor E, Wingard DL. Dietary calcium and risk of hip fracture: 14-year prospective population study. *Lancet* 1988; 332(8619):1046-49.

Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med* 2007; 357(3):266-81.

Hurley, D.L., Tiegs, R.D., Wahner, H.W., and Heath, H.. Axial and appendicular bone mineral density in patients with long-term deficiency or excess of calcitonin. *N. Engl. J. Med.* 1987; **317**:537–541

Hwang JS, Tu ST, Yang TS, Chen JF, Wang CJ, Tsai KS. Teriparatide vs. calcitonin in the treatment of Asian postmenopausal women with established osteoporosis. *Osteoporos Int* 2006; 17:373–8.

Ibáñez R. Técnicas de medida de densidad de masa ósea. *An Sist Sanit Navar* 2003; 26 (Supl. 3):19-27

Ishida Y, Kawai S. Comparative efficacy of hormone replacement therapy, etidronate, calcitonin, alfacalcidol, and vitamin K in postmenopausal women with osteoporosis: The Yamaguchi Osteoporosis Prevention Study. *Am J Med* 2004; 117(8):549-55.

Ismail AA, Pye SR, Cockerill WC, Lunt M, Silman AJ, Reeve J y cols. Incidence of limb fracture across Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int* 2002; 13(7):565-71.

Jackson RD, LaCroix AZ, Gass M, Wallace RB, Robbins J, Lewis CE y cols.; Women's Health Initiative Investigators. Calcium plus vitamin D

supplementation and the risk of fractures. *N Engl J Med.* 2006 Feb 16;354(7):669-83.

Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, Wang O, Genant HK, Eriksen EF. Teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Miner Res* 2003;18:1932–41.

Johnell O, Kanis JA, Black DM, Balogh A, Poor G, Sarkar S, Zhou C, Pavo I. Associations between baseline risk factors and vertebral fracture risk in the multiple outcomes of raloxifene evaluation (MORE) Study. *J Bone Miner Res* 2004b;19:764-72.

Johnell O, Kanis JA, Oden A, Sernbo I, Redlund-Johnell I, Petterson C, de Laet C, Jonsson B. Mortality after osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2004a;15:38–42.

Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2006;17(12):1726-33.

Jowsey J, Riggs BL, Goldsmith RS, Kelly PJ, Arnaud CD. Effects of prolonged administration of porcine calcitonin in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1971;33(5):752-8.

Kahn SE, Zinman B, Lachin JM, Haffner SM, Herman WH, Holman RR, y cols.; Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT) Study Group. Rosiglitazone-associated fractures in type 2 diabetes: an Analysis from A Diabetes Outcome Progression Trial (ADOPT). *Diabetes Care* 2008;31(5):845-51.

Kanis JA, Brazier JE, Stevenson M, Calvert NW, Lloyd Jones M. Treatment of established osteoporosis: a systematic review and cost-utility analysis. *Health Technol Assess* 2002c;6(29):1-146.

Kanis JA, Delmas P, Burckhardt P, et al. Guidelines for diagnosis and management of osteoporosis. The European Foundation for Osteoporosis and Bone Disease. *Osteoporos Int* 1997;7:390-406.

Kanis JA, Johansson H, Oden A, Johnell O, de Laet C, Melton III LJ et al. A meta-analysis of prior corticosteroid use and fracture risk. *J Bone Miner Res* 2004a;19:893–9.

Kanis JA, Johnell O, de Laet C, Jonsson B, Oden A, Ogelsby AK. International Variations in Hip Fracture Probabilities: Implications for Risk Assessment. *J Bone Miner Res* 2002b;17:1237-44.

Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De Laet C, Eisman JA, Fujiwara S, Kroger H, McCloskey EV, Mellstrom D, Melton LJ, Pols H, Reeve J, Silman A, Tenenhouse A. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005b;16(2):155-62.

Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008;19;385-97.

Kanis JA, Johnell O. Requirements for DXA for the management of osteoporosis in Europe. *Osteoporos Int* 2005c;16:229-38.

Kanis JA, McCloskey EV. Effect of calcitonin on vertebral and other fractures. *QJM* 1999;92(3):143-9.

Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002a; 359:1929-36.

Kanis, JA, Johansson H, Johnell O, Oden A, De Laet C, Eisman JA, Pols H, Tenenhouse A. Alcohol intake as a risk factor for fracture. *Osteoporos Int* 2005a; 16:737-42.

Kanterewicz E, Iruela A, Pladevall M, Serrarols M, Panella D, Brugues J, et al. Estudio de las prescripciones de calcitonina: estimación del gasto por prescripción inadecuada. *Med Clin (Barc)* 1998; 110:411-5.

Kapetanakis EI, Antonopoulos AS, Antoniou TA, Theodoraki KA, Zarkalis DA, Sfirakis PD, Chilidou DA, Alivizatos PA. Effect of long-term calcitonin administration on steroid-induced osteoporosis after cardiac transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2005; 24:526-32.

Kapurniato A, Taylor JW. Structural and conformational requirements for human calcitonin activity. Design, synthesis and study of lactam bridge analogs. *J Med Chem* 1995; 38:836-47.

Karachalios T, Lyritis GP, Kaloudis J, Roidis N, Katsiri M. The effects of calcitonin on acute bone loss after pertrochanteric fractures. A prospective, randomised trial. *J Bone Joint Surg (Br)* 2004; 86(3):350-8.

Karpf DB, Shapiro DR, Seeman E, Ensrud KE, Johnston CC Jr, Adami S, Harris ST, Santora AC 2nd, Hirsch LJ, Oppenheimer L, Thompson D. Prevention of nonvertebral fractures by alendronate. A meta-analysis. Alendronate Osteoporosis Treatment Study Groups. *JAMA* 1997; 277(14):1159-64.

Kaskani E, Lyritis GP, Kosmidis C, Galanos A, Andypas G, Chorianopoulos K, Giagiosis A, Iliadou K, Karagianis A, Katsimichas K, Koskinas A, Matsouka K.

Effect of intermittent administration of 200 IU intranasal salmon calcitonin and low doses of 1 $\alpha$ (OH) vitamin D3 on bone mineral density of the lumbar spine and hip region and biochemical bone markers in women with postmenopausal osteoporosis: a pilot study. *Clin Rheumatol* 2005;24:232–8.

Kaufman JM, Orwoll E; Goemaere S, San Martin J, Hossain A, Dalsky GP, Lindsay R, Mitlak BH. Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy. *Osteoporos Int* 2005;16:510–6.

Keen RW, Hart DJ, Arden NK, Doyle DV, Spector TD. Family history of appendicular fracture and risk of osteoporosis: a population-based study. *Osteoporos Int* 1999;10:161-66.

Keene GS, Parker MJ, Pryor GA. Mortality and morbidity after hip fractures. *BMJ* 1993;307(6914):1248–50.

Kiel DP, Magaziner J, Zimmerman S, et al. Efficacy of a hip protector to prevent hip fracture in nursing home residents: the HIP PRO randomized controlled trial. *JAMA* 2007;298:413-22.

Kleerekoper M, Parfitt AM, Ellis BJ. Measurement of vertebral fracture rate in osteoporosis. IN: Christiansen C, Arnaud C, Nordin BEC et al., eds. *Osteoporosis. Proceedings of the Copenhagen international symposium on osteoporosis*. Nol I. Aalborg, Denmark: Stiftsbogtrykkeri, 1984:103-9.

Kleerekoper M, Peterson EL, Nelson DA, Phillips E, Schork MA, Tilley BC, et al. A randomized trial of sodium fluoride as a treatment for postmenopausal osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1991;1:155-61.

Kollerup G, Hermann AP, Brixen K et al. Effects of salmon calcitonin suppositories on bone mass and turnover in established osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1994;54:12-5.

Kotaniemi A, Piirainen H, Paimela L, Leirisalo-Repo M, Uoti-Reilama K, Lahdentausta P, Ruotsalainen P, Kataja M, Väisänen E, Kurki P. Is continuous intranasal salmon calcitonin effective in treating axial bone loss in patients with active rheumatoid arthritis receiving low dose glucocorticoid therapy? *J Rheumatol* 1996;23:1875-9.

Kotowicz MA, Hall S, Hunder GG, Cedel SL, Mann KG, Riggs BL. Relationship of glucocorticoid dosage to serum bone gla-protein concentration in patients with rheumatologic disorders. *Arthritis Rheum* 1990;33(10):1487-92.

Kumar MA, Foster GV, MacIntyre I. Further evidence for calcitonin - a rapid acting hormone which lowers plasma calcium. *Lancet* 1963;2:480-92.

Kuntz D, Marie P, Berhel M, Caulin F. Treatment of post-menopausal osteoporosis with phosphate and intermittent calcitonin. *Int J Clin Pharmacol Res* 1986;6(2):157-62.

Kurland ES, Cosman F, McMahon DJ, Rosen CJ, Lindsay R, Bilezikian JP. Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: effects on bone mineral density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3069-76.

Kurland ES, Heller SL, Diamond B, Mc-Mahon DJ, Cosman F, Bilezikian JP. The importance of bisphosphonate therapy in maintaining bone mass in men after therapy with teriparatide [human parathyroid hormone (1-34)]. *Osteoporos Int* 2004;15:992-7.

La revue Prescrire. Insuffisance rénale et acide zolédronique (suite). La revue Prescrire 2008; 28(295): 353.

L'Abbé KA, Detsky AS, O'Rourke K. Meta-analysis in clinical research. Ann Intern Med 1987; 107(2): 224-33.

Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. Am J Obstet Gynecol 2006; 194(2 Suppl): S3-11.

Lenart BA, Lorch DG, Lane JM. Atypical Fractures of the Femoral Diaphysis in Postmenopausal Women Taking Alendronate. N Engl J Med 2008; 358; 12: 1304-6.

Lenzer J. US drugs regulator issues severe pain alert on bisphosphonates. BMJ 2008; 336: 117.

Levy F, Muff R, Dotti-Sigrist S, Dambacher MA, Fischer JA. Formation of neutralizing antibodies during intranasal synthetic salmon calcitonin treatment of Paget's disease. J Clin Endocrinol Metab 1988; 67(3): 541-5.

Liberman UA, Weiss SR, Bröll J, Minne HW, Quan H, Bell NH, Rodriguez-Portales J, Downs RW Jr, Dequeker J, Favus M. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. N Engl J Med 1995; 333(22): 1437-43.

Lim LS, Harnack LJ, Lazovich D, Folsom AR. Vitamin A intake and the risk of hip fracture in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study. Osteoporos Int 2004; 15(7): 552-9.



Lin HY, Harris TL, Flannery MS, Aruffo A, Kaji EH, Gorn A, Kolakowski LF Jr, Lodish HF, Goldring SR. Expression cloning of an adenylate cyclase-coupled calcitonin receptor. *Science* 1991;254:1022-4.

Lindsay R, Scheele WH, Neer R, et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2004;164:2024-30.

Lips P, Graafmans WC, Ooms ME, Bezemer PD, Bouter LM. Vitamin D supplementation and fracture incidence in elderly persons: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med* 1996;124:400-6.

Ljunghall S, Gardsell P, Johnell O, Larsson K, Lindh E, Obrant K, Sernbo I. Synthetic human calcitonin in postmenopausal osteoporosis: a placebo-controlled, double-blind study. *Calcif Tissue Int* 1991; 49 (1): 17-19.

Lo JC, Pressman AR, Omar MA, Ettinger B. Persistence with weekly alendronate therapy among postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2006;17:922-8.

Lobianco R, Merola B, Lupoli G, Cocca A, Guarino M, Pia M, Guerriero S, Lombardi G. [Randomized comparative study using carbocalcitonin i.m. vs carbocalcitonin nasal spray vs ipriflavone x os in the treatment of postmenopausal osteoporosis]. *Minerva Endocrinol* 1992;17(2):79-84.

Lorenc RS. Idiopathic juvenile osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2002;70:395-7.

Luengo M, Picado C, del Río L, Guañabens N, Montserrat JM, Setoain J. Treatment of steroid-induced osteopenia with calcitonin in corticosteroid-dependent asthma. A 1-year follow-up study. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:104-7.

Luengo M, Pons F, Martinez de Osaba MJ, Picado C. Prevention of further bone mass loss by nasal calcitonin in patients on long term glucocorticoid therapy for asthma: a two year follow up study. *Thorax* 1994;49(11):1099-102.

Luisetto G, Bottega F, Zangari M, Tizian L, Scalella P, Pozzuoli A. Effects of three therapeutic regimens on postmenopausal bone loss in oophorectomized women. *Current Therapeutic Research* 1996;57(11):839-48.

Lukert B, Mador A, Raisz LG, Kream BE. The role of DNA synthesis in the responses of fetal rat calvariae to cortisol. *J Bone Miner Res* 1991;6(5):453-60.

Lyritys GP, Tsakalacos N, Magiasis B, Karachalios T, Yiatzides A, Tsekoura M. Analgesic effect of salmon calcitonin in osteoporotic vertebral fractures: a double-blind placebo-controlled clinical study. *Calcif Tissue Int* 1991;49(6):369-72.

MacAdams MR, White RH, Chipps BE. Reduction of serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy. *Ann Intern Med* 1986;104(5):648-51.

MacIntyre I, Stevenson JC, Whitehead MI, Wimalawansa SJ, Banks LM, Healy MJR. Calcitonin for prevention of postmenopausal bone loss. *Lancet* 1988;1(8.591):900-2.

MacLean C, Newberry S, Maglione M, McMahon M, Ranganath V, Suttrop M, Mojica W, Timmer M, Alexander A, McNamara M, Desai SB, Zhou A, Chen S, Carter J, Tringale C, Valentine D, Johnsen B, Grossman J. Systematic review: comparative effectiveness of treatments to prevent fractures in men

and women with low bone density or osteoporosis. *Ann Intern Med* 2008;148(3):197-213.

Major P, Lortholary A, Hon J, et al. Zoledronic acid is superior to pamidronate in the treatment of hypercalcemia of malignancy: a pooled analysis of two randomized, controlled clinical trials. *J Clin Oncol* 2001;19:558-67.

Mamelle N, Meunier PJ, Dusan R, Guillaume M, Martin JL, Gaucher A, Prost A, Zeigler G, Netter P. Risk-benefit ratio of sodium fluoride treatment in primary vertebral osteoporosis. *Lancet* 1988;2(8.607):361-5.

Mango D, Ricel S, Manna P, Natili G, Dell'Acqua S. Preventive treatment of cortical bone loss with salmon nasal calcitonin in early postmenopausal women. *Minerva Endocrinol* 1993;18:115-21.

Marcus EL, Menczel J. Higher prevalence of osteoporosis among female Holocaust survivors. *Osteoporos Int.* 2007;18(11):1501-6.

Marie PJ. Strontium ranelate: a physiological approach for optimizing bone formation and resorption. *Bone* 2006;38(Suppl. 1):S10-4.

Marín F, González-Macías J, Moya R y col. Fractura no vertebral por fragilidad en una cohorte de 5201 mujeres de 65 años o más durante 3 años de seguimiento. *Med Clin (Barc)* 2006;127(11):401-4.

Martín Arias LH, Rueda AM, Revilla F, Carvajal A, Alvarez Requejo A. Calcitonin and bisphosphonates use in Spain (1986-1995). Abstract book European Society of Pharmacovigilance. Fourth Annual Meeting. September 18-20, 1996. Lisbon, Portugal.

Martin TJ. Calcitonin, an update. *Bone* 1999;24(5):63S-65S.

Matkovic V, Jelic T, Wardlaw GM, Ilich JZ, Goel PK, Wright JK, Andon MB, Smith KT, Heaney RP. Timing of peak bone mass in caucasian females and its implication for the prevention of osteoporosis. *J Clin Invest* 1994;93:799-808.

Mazziotti G, Angeli A, Bilezikian JP, Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Trends Endocrinol Metab* 2006;17(4):144-9.

Mazzuoli G, Pacitti MT, Minisola S, Celi FS, Bianchi G. Efectos de la calcitonina de salmón sobre la pérdida ósea producida por la ovariectomía. *Rev Clin Esp* 1991;188(supl 2):57-8.

Mazzuoli GF, Passeri M, Gennari C, Minisola S, Antonelli R, Valtorta C, Palummeri E, Cervellin GF, Gonnelli S, Francini G. Effects of salmon calcitonin in postmenopausal osteoporosis: a controlled double study. *Calcif Tissue Int* 1986;38:3-8.

Mazzuoli GF, Tabolli S, Bigi F, Vañorta C, Minisola S, Dlacinti D et al. Effects of salmon calcitonin on the bone loss induced by ovariectomy. *Calcif Tissue Int* 1990;47:209-14.

McCloskey E, Selby P, Davies M, Robinson J, Francis RM, Adams J, Kayan K, Beneton M, Jalava T, Pylkkänen L, Kenraali J, Aropuu S, Kanis JA. Clodronate reduces vertebral fracture risk in women with postmenopausal or secondary osteoporosis: results of a double-blind, placebo-controlled 3-year study. *J Bone Miner Res* 2004;19(5):728-36.

McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, Adami S, Fogelman I, Diamond T, Eastell R, Meunier PJ, Reginster JY; Hip Intervention Program Study Group. Effect of risedronate on the risk of hip

fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med* 2001;344(5):333-40.

McDermott MT, Kidd GS, Blue P, Ghaed V, Hofeldt FD. 1983. Reduced bone mineral content in totally thyroidectomized patients: possible effect of calcitonin deficiency. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 56:936–939.

Meaney AM, O'Keane V. Bone mineral density changes over a year in Young females with schizophrenia: Relationship to medication and endocrine variables. *Schizophr Res* 2007;93:136–43.

Melton III LJ, Kan SH, Frye MA, Wahner HW, O'Fallon WM, Riggs BL. Epidemiology of vertebral fractures in women. *Am J Epidemiol* 1989;129:1000-11.

Melton LJ 3rd, Gabriel SE, Crowson CS, et al. Cost-equivalence of different osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2003;14:383-8.

Melton LJ III, Khosla S, Achenbach SJ, O'Connor MK, O'Fallon WM, Riggs BL. Effects of body size and skeletal site on the estimated prevalence of osteoporosis in women and men. *Osteoporosis Int* 2000;11:997-83.

Meschia M, Brincat M, Barbacini P, Crossignani PG, Albisetti W. A clinical trial on the effects of a combination of elcatonin (carbocalcitonin) and conjugated estrogens on vertebral bone mass in early postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1993; 53 (1): 17-20.

Meschia M, Brincat M, Barbacini P, Maini MC, Marri R, Crosignani PG. Effect of hormone replacement therapy and calcitonin on bone mass in postmenopausal women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992;47(1):53-7.

Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD, Cannata J, Balogh A, Lemmel EM, Pors-Nielsen S, Rizzoli R, Genant HK, Reginster JY. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N eng J Med* 2004;350: 459-68.

Meunier PJ. Intra-nasal calcitonin for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Rev Med Univ Navarra* 1992;37(4):200-4.

Meyer HE, Smedshaug GB, Kvaavik E, Falch JA, Tverdal A, Pedersen JI. Can vitamin D supplementation reduce the risk of fracture in the elderly? A randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2002;17:709-15.

Michaëlsson K, Olofsson H, Jensevik K, Larsson S, Mallmin H, Berglund L, Vessby B, Melhus H. Leisure Physical Activity and the Risk of Fracture in Men. *PLoS Med* 2007; 4(6):1094-100.

Moher D, Pham B, Jones A, Cook DJ, Jadad AR, Moher M, Tugwell P, Klassen TP. Does quality of reports of randomised trials affect estimates of intervention efficacy reported in meta-analyses? *Lancet* 1998;352(9128):609-13.

Moher D, Schulz KF, Altman DG. The CONSORT statement: revised recommendations for improving the quality of reports of parallel-group randomised trials. *Lancet* 2001;357(9263):1191-4.

Monroy-Morcillo A, Márquez-Calderón S, Molina-López T, Domínguez-Camacho JC, Bermúdez-Tamayo C, Escolar-Pujolar A. Tendencias en la prescripción de fármacos preventivos en el distrito de atención primaria de Sevilla (2000-2003). *Gac Sanit* 2005;19(6):471-4.

Moonga BS, Moss DW, Patchell A, Zaidi M. Intracellular regulation of enzyme secretion from rat osteocalsts and evidence for a functional role in bone resorption. *J Physiol* 1990;429:29-45.

Moreira Kulak CA, Schussheim DH, McMahon DJ, Kurland E, Silverberg SJ, Siris ES, Bilezikian JP, Shane E. Osteoporosis and low bone mass in premenopausal and perimenopausal women. *Endocr Pract* 2000;6(4):296-304.

Morikawa T, Munekata E, Sakakibara S, Noda T, Otani M. Synthesis of eel-calcitonin and [asu<sup>1,7</sup>]-eel-calcitonin: Contribution of the disulfide bond to the hormonal activity. *Experientia* 1976;32(9):1106.

Morley JE, Levine AS. Intraventricular calcitonin inhibits gastric acid secretion. *Science* 1981;214:671-3.

Muff R, Dambacher MA, Perrenoud A, Simon C, Fischer JA. Efficacy of intranasal human calcitonin in patients with Paget's disease refractory to salmon calcitonin. *Am J Med* 1990;89(2):181-4.

Napoli N, Villareal DT, Mumm S, Halstead L, Sheikh S, Cagaanan M, Rini GB, Armamento-Villareal R. Effect of *CYP1A1* Gene Polymorphisms on Estrogen Metabolism and Bone Density. *J Bone Miner Res* 2005;20(2):232-9.

Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, Hodsmann AB, Eriksen EF, Ish-Shalom S, Genant HK, Wang O, Mitlak BH. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-41.

Nguyen ND, Ahlborg HG, Center JR, Eisman JA, Nguyen TV. Residual lifetime risk of fractures in women and men. *J Bone Miner Res*. 2007;22(6):781-8.

Nguyen ND, Eisman JA, Nguyen TV. Anti-hip fracture efficacy of bisphosphonates: a Bayesian analysis of clinical trials. *J Bone Miner Res* 2006;21(2):340-9.

Nguyen TV, Eisman JA, Kelly PJ, Sambrook PN. Risk factors for osteoporotic fractures in elderly men. *Am J Epidemiol* 1996;144(3):255-63.

Nielsen NM, Von der Recke P, Hansen MA, Overgaard K, Christiansen C. Estimation of the effect of salmon calcitonin in established osteoporosis by biochemical bone markers. *Calcif Tissue Int* 1994;55(1):8-11.

Nielsen SP. The biological role of strontium. *Bone* 2004; 35: 583–88

Nieves JW, Barrett-Connor E, Siris ES, Zion M, Barlas S, Chen YT. Calcium and vitamin D intake influence bone mass, but not short-term fracture risk, in Caucasian postmenopausal women from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA) study. *Osteoporos Int* 2007; <http://0-springerlink.metapress.com.almena.uva.es/content/r625271778364612/fulltext.pdf>

NIH Consensus Conference, 2001. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA*. 2001;285(6):785-95.

Nordin BEC. Clinical significance and pathogenesis of osteoporosis. *BMJ* 1971;1:571-6.



O'Donnell S, Cranney A, Wells GA, Adachi JD, Reginster JY. Strontium ranelate for preventing and treating postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;18;(4):CD005326.

Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1294-301.

Okubo, Y., Bessho, K., Fujimura, K., Kusumoto, K., Ogawa, Y., and Iizuka, T. Effect of e-calcitonin on osteoinduction by recombinant human bone morphogenetic protein-2. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;269:317–321.

OMS (Organización Mundial de la Salud). Assessment of fracture risk and its implication to screening for postmenopausal osteoporosis: Technical report series 843. Geneva: WHO,1994.

OMS (Organización Mundial de la Salud). Assessment of osteoporosis at the primary health care level. Summary Report of a WHO Scientific Group. WHO, Geneva. 2007.

O'Neill TW. Looking back: developments in our understanding of the occurrence, aetiology and prognosis of osteoporosis over the last 50 years. *Rheumatology (Oxford)*. 2005;44 (Suppl 4):iv33-iv35.

Orwoll E, Ettinger M, Weiss S, Miller P, Kendler D, Graham J, Adami S, Weber K, Lorenc R, Pietschmann P, Vandormael K, Lombardi A. Alendronate for the treatment of osteoporosis in men. *N Engl J Med* 2000;343(9):604-10.

Orwoll ES. Osteoporosis in men. *Endocr Rev* 1995;16:87-116.

Ott SM, Chesnut CH III. Calcitriol treatment is not effective in postmenopausal osteoporosis. *Ann Intern Med* 1989; 110(4):267-74.

Overgaard K, Agnusdei D, Hansen MA, Maioli E, Christiansen C, Gennari C. Dose-response bioactivity and bioavailability of salmon calcitonin in premenopausal and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72(2):344-9.

Overgaard K, Christiansen C. Long-term treatment of established osteoporosis with intranasal calcitonin. *Calcif Tissue Int* 1991; 49 Suppl:S60-3.

Overgaard K, Hansen MA, Jensen SB, Christiansen C. Effect of salmon calcitonin given intranasally on bone mass and fracture rates in established osteoporosis: a dose-response study. *BMJ* 1992; 305(6853):556-61.

Overgaard K, Hansen MA, Nielsen VA, Riis BJ, Christiansen C. Discontinuous calcitonin treatment of established osteoporosis - effect of withdrawal of treatment. *Am J Med* 1990; 89(1):1-6.

Overgaard K, Lindsay R, Christiansen C. Patient responsiveness to calcitonin salmon nasal spray: a subanalysis of a 2-year study. *Clin Ther* 1995; 17(4): 680-685.

Overgaard K, Ravn P, Hansen MA, Christiansen C. Salmon calcitonin in osteoporosis. The effect of intranasal application on bone mineral content and fracture frequency in postmenopausal women with manifest osteoporotic changes. *Ugeskr Laeger* 1993; 155(31):2387-91.

Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C, Hansen MA. Effect of salmon calcitonin given intranasally on early postmenopausal bone loss. *Br Med J* 1989a; 299(6697):477-9.

Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C, Podenphant J, Johansen JS. Nasal calcitonin for treatment of established osteoporosis. *Clin Endocrinol Oxf* 1989b;30(4):435-42.

Overgaard K. Effect of intranasal salmon calcitonin therapy on bone mass and bone turnover in early postmenopausal women: A dose-response study. *Calcified Tissue Int* 1994;5(2):82-6.

Pak CY, Sakhaee K, Adams-Huet B, Piziak V, Peterson RD, Poindexter JR. Treatment of postmenopausal osteoporosis with slow-release sodium fluoride. Final report of a randomized controlled trial. *Ann Intern Med.* 1995; 123:401-8.

Palmieri GMA, Pitcock JA, Brown P, Karas JG, Roen LJ. Effect of calcitonin and vitamin D in osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1989; 45 (3): 137-141.

Papapoulos SE, Quandt SA, Liberman UA, Hochberg MC, Thompson DE. Meta-analysis of the efficacy of alendronate for the prevention of hip fractures in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2005;16(5):468-74.

Parker MJ, Gillespie WJ, Gillespie LD. Effectiveness of hip protectors for preventing hip fractures in elderly people: systematic review. *BMJ* 2006;332(7541):571-4.

Passeri M, Palummeri E, Barbagallo M, Butturini L, Pedrazzoni M, Davoli L, Pioli G, Benassi L, Girasole G, Ciotti G, et al. [Sequential calcitriol-calcitonin in the therapy of osteoporosis]. *Minerva Endocrinol* 1989;14(1):57-62.

Pearse AGE. The cytochemistry of the thyroid C cells and their relationship to calcitonin. *Proc Roy Soc London (Ser. B)* 1966;170:71-80

Peichl P, Marteau R, Griesmacher A, Kumpan W, Schedl R, Prosquil E, Fasol P, Bröll H. Salmon calcitonin nasal spray treatment for postmenopausal women after hip fracture with total hip arthroplasty. *J Bone Miner Metab.* 2005;23(3):243-52.

Pérez-Jaraiz MD, Revilla M, Alvarez de los Heros JI, Villa LF, Rico H. Prophylaxis of osteoporosis with calcium, estrogens and/or eelcatonin: comparative longitudinal study of bone mass. *Maturitas* 1996;23:327-32.

Peris P, Guañabens N, Matínez de Osaba MJ, Monegal A, Alvarez L, Pons F, Ros I, Cedá D, Muñoz-Gómez J. Clinical characteristics and etiologic factors of premenopausal osteoporosis in a group of Spanish women. *Semin Arthritis Rheum* 2002;32(1):64-70.

Perrone G, Galoppi P, Valente M, Capri O, D'Ubaldo C, Anelli G, Zichella L. Intranasal salmon calcitonin in postmenopausal osteoporosis: effect of different therapeutic regimens on vertebral and peripheral bone density. *Gynecol Obstet Invest* 1992;33:168-71.

Peyron R, Serrurier D, Edouard C, Ghozlan R, Mayoux-Benhamou A, Meunier PJ. Treatment of high remodeling vertebral osteoporosis with human calcitonin: A two-year double-blind placebo-controlled trial in 93 patients. En: Christiansen C., Overgaard K. (eds). *Osteoporosis 1990*. Copenhagen: Osteopress 1990: 1.430-1.433.

Plotkin LI, Weinstein RS, Parfitt AM, Robertson PK, Manolagas SC, Bellido T. Prevention of osteocyte and osteoblast apoptosis by bisphosphonates and clacitnonin. *J Clin Invest* 1999;104:1363-74

Pols HA, Felsenberg D, Hanley DA, Stepán J, Muñoz-Torres M, Wilkin TJ, Qin-sheng G, Galich AM, Vandormael K, Yates AJ, Stych B. Multinational,

placebo-controlled, randomized trial of the effects of alendronate on bone density and fracture risk in postmenopausal women with low bone mass: results of the FOSIT study. Fosamax International Trial Study Group. *Osteoporos Int* 1999;9(5):461-8.

Pontiroli AE, Pajetta E, Calderara A, Alberetto m, Pozza G, Manganelli V et al. Intranasal and intramuscular human calcitonin in female osteoporosis and in Paget's disease of bones: a pilot study. *J Endocrinol Invest* 1991;14:47-51.

Porthouse J, Cockayne S, King C, Saxon L, Steele E, Aspray T, Baverstock M, Birks Y, Dumbille J, Francis RM, Iglesias C, Puffer S, Sutcliffe A, Watt I, Torgerson DJ. Randomised controlled trial of calcium and supplementation with cholecalciferol (vitamin D3) for prevention of fractures in primary care. *BMJ* 2005;330:1003-

Prieto Yerro I, Díaz de Torres P, Iñesta A. Calcitonina: su utilización en España a través de recetas de la Seguridad Social. *Inf Ter Segur Soc* 1990; 14 (2): 37-44.

Prince RL, Devine A; Dhaliwal SS; Dick IM. Effects of Calcium Supplementation on Clinical Fracture and Bone Structure Results of a 5-Year, Double-blind, Placebo-Controlled Trial in Elderly Women. *Arch Intern Med.* 2006;166:869-875

Pun KK, Chan LW. Analgesic effect of intranasal salmon calcitonin in the treatment of osteoporotic vertebral fractures. *Clin Ther* 1989; 11 (2): 205-209

Ralston SH. Genetic determinants of susceptibility to osteoporosis. *Curr Opin Pharmacol* 2003;3:286-90.

Real Decreto 83/1993, de 22 de enero, por el que se regula la selección de los medicamentos a efectos de su financiación por el Sistema Nacional de Salud.

Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, Lund B, Ethgen D, Pack S, Roumagnac I, Eastell R. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000; 11(1):83-91.

Reginster JY, Albert A, Lecart MP, Lambelin P, Denis D, Deroisy R, Fontaine MA, Franchimont P. 1-year controlled randomised trial of prevention of early postmenopausal bone loss by intranasal calcitonin. *Lancet* 1987; 2(8574):1481-3.

Reginster JY, Denis D, Albert A, Deroisy R, Lecart MP, Fontaine MA, Lambelin P, Franchimont P. 1-Year controlled randomised trial of prevention of early postmenopausal bone loss by intranasal calcitonin. *Lancet* 1987; 2 (8.574): 1.481-1.483.

Reginster JY, Denis D, Deroisy R, Lecart MP, De Longueville M, Zegels B, Sarlet N, Noirfalisse P, Franchimont P. Long-term (3 years) prevention of trabecular postmenopausal bone loss with low-dose intermittent nasal salmon calcitonin. *J Bone Miner Res* 1994a; 9(1): 69-73.

Reginster JY, Deroisy R, Lecart MP et al. A double-blind, placebo controlled, dose-finding trial of intermittent nasal salmon calcitonin for prevention of postmenopausal lumbar spine bone loss. *Am J Med* 1995a; 98: 452-8.

Reginster JY, Jupsin I, Deroisy R, Biquet I, Franchimont N, Franchimont P. Prevention of postmenopausal bone loss by rectal calcitonin. *Calcif Tissue Int* 1995b;56(6):539-42.

Reginster JY, Meurmans L, Deroisy R, Jupsin I, Biquet I, Albert A, Franchimont P. A 5-year controlled randomized study of prevention of postmenopausal trabecular bone loss with nasal salmon calcitonin and calcium. *Eur J Clin Invest* 1994b; 24 (8): 565-569.

Reginster JY, Meurmans L, Zegels b, Rovati LC, Minne HW, Giacobelli G, Taquet AN, Setnikar I, Collette J, Gosset C. The Effect of Sodium Monofluorophosphate plus Calcium on Vertebral Fracture Rate in Postmenopausal Women with Moderate Osteoporosis. A Randomized, Controlled Trial. *Ann Int Med* 1998;129(1):1-8.

Reid DM, Adami S, Devogelaer JP, Chines AA. Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2001;69(4):242-7.

Reid DM, Hughes RA, Laan RF, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S, Eusebio RA, Devogelaer JP. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. *European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study*. *J Bone Miner Res* 2000;15(6):1006-13.

Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002;346:653-61.

Reid IR, Wattie DJ, Evans MC, Gamble GD, Stapleton JP, Cornish J. Continuous therapy with pamidronate, a potent bisphosphonate, in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;79(6):1595-9.

Rejnmark L, Vestergaard P, Mosekilde L. Reduced fracture risk in users of thiazide diuretics. *Calcif Tissue Int* 2005;76:167-75.

Resch H, Pietschmann P, Willvonseder R. Estimated long-term effect of calcitonin treatment in acute osteoporotic spine fractures. *Calcif Tissue Int* 1989;45(4):209-13.

Reyes Balaguer J, Moreno Olmos J. Prevalencia de osteopenia y osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. *Aten Primaria* 2005;35(7):342-7.

Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD, Joseph L, Whitson HE, Prior JC, Goltzman D; for the Canadian Multicentre Osteoporosis Study (CaMos) Research Group. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Arch Intern Med* 2007;167:188-94.

Rico H, Hernandez ER, Revilla M, Gomez-Castresana F. Salmon calcitonin reduces vertebral fracture rate in postmenopausal crush fracture syndrome. *Bone Miner* 1992;16(2):131-8.

Rico H, Revilla M, Hernandez ER, Villa LF, Alvarez de Buergo M. Total and regional bone mineral content and fracture rate in postmenopausal osteoporosis treated with salmon calcitonin: a prospective study. *Calcif Tissue Int* 1995;56(3):181-5.

Rico Lenza H, Hernandez Diez ER, Nuñez-Torron M, Torrubiano Aranguren J, Espinos Perez D. Long-term results of the treatment of postmenopausal osteoporosis with calcitonin and calcium. *Med Clin* 1985;84(14):563-5.



Riggs BL, Hodgson SF, O'Fallon WM, Chao EY, Wahner HW, Muhs JM, et al. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med*. 1990; 322:802-9.

Riggs BL, Khosla S, Melton LJ III. A unitary model for involutional osteoporosis: estrogen deficiency causes both type I and type II osteoporosis in postmenopausal women and contributes to bone loss in aging men. *J Bone Miner Res* 1998;13:763-73.

Riggs BL, Melton LJ 3rd. The prevention and treatment of osteoporosis. *N Engl J Med*. 1992;327(9):620-7.

Riggs BL, Melton LJ III. Evidence for two distinct syndromes of involutional osteoporosis. *Am J Med* 1983; 75 (6): 899-901.

Ringe JD, Dorst A, Faber H, Ibach K, Sorenson F. Intermittent intravenous ibandronate injections reduce vertebral fracture risk in corticosteroid-induced osteoporosis: results from a long-term comparative study. *Osteoporos Int* 2003;14(10):801-7.

Ringe JD, Dorst A, Faber H, Ibach K. Alendronate treatment of established primary osteoporosis in men: 3-year results of a prospective, comparative, two-arm study. *Rheumatol Int* 2004;24(2):110-3.

Ringe JD, Faber H, Farahmand P, Dorst A. Efficacy of risedronate in men with primary and secondary osteoporosis: results of a 1-year study. *Rheumatol Int* 2006;26(5):427-31.

Ringe JD, Welzel D. Salmon calcitonin in the therapy of corticoid-induced osteoporosis. *Eur J Clin Pharmacol* 1987;33(1):35-9.

Ringe JD. Treatment of primary osteoporosis with calcium and salmon calcitonin. *Dtsch Med Wochenschr* 1990;115(31-32):1176-82.

Robbins J, Aragaki AK, Kooperberg C, Watts N, Wactawski-Wende J, Jackson RD, LeBoff MS, Lewis CE, Chen Z, Stefanick ML, Cauley J. Factors associated with 5-years risk of hip fracture in postmenopausal women. *JAMA* 2007;298(20):2389-98.

Rodríguez Artalejo F, Rey Calero J. Meta-análisis. En: Alfonso Carvajal García-Pando, coordinador. *Farmacoepidemiología*. Valladolid: Secretariado de Publicaciones, Universidad, DL. 1993. p. 117-30.

Roig D, Valero C, Romera M, Rozadilla A, Mateo L, Juanola X, Nolla JM y Valverde J. Prevalencia de los criterios de indicación de densitometría ósea y de los factores de riesgo de baja masa ósea y fractura en unidades extrahospitalarias de reumatología. *Reumatol Clin* 2005;1(1):12-9.

Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML, Jackson RD, Beresford SA, Howard BV, Johnson KC, Kotchen JM, Ockene J; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. Principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:321-33.

Rubin MR, Cosman F, Lindsay R, Bilezikian JP. The anabolic effects of parathyroid hormone. *Osteoporos Int* 2002;13:267-77.

Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, Thamsborg G, Liberman UA, Delmas PD, Malice MP, Czachur M, Daifotis AG. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced

osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339(5):292-9.

Saag KG, Shane E, Boonen S, Marin F, Donley DW, Taylor KA, Dalsky GP, Marcus R. Teriparatide or Alendronate in Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357:2028-39.

Sáinz M, García del Pozo J, Martín Arias LH, Velasco A, Carvajal A. Alopecia induced by strontium ranelate. A case series from the Spanish Pharmacovigilance System and a case/non-case approach. *BMJ* . In press 2008.

Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, Kempner S, Nguyen T, Pocock N, Eisman J. Prevention of corticosteroid bone loss. *Osteoporos Int.* 1993;3 Suppl 1:141-3.

Sambrook P, Birmingham J, Kelly P, Kempner S, Nguyen T, Pocock N, Eisman J. Prevention of corticosteroid osteoporosis. A comparison of calcium, calcitriol, and calcitonin. *N Engl J Med* 1993; 328(24):1747-52.

Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet.* 2006 ;367(9527):2010-8.

Samnegard E, Akhter MP, Recker RR. Maintenance of vertebral body bone mass and strength created by human parathyroid hormone treatment in ovariectomized rats. *Bone* 2001; 28:414-22.

Sanders KM, Nicholson GC, Ugoni AM, Seeman E, Pasco JA, and Kotowicz MA. Fracture rates lower in rural than urban communities: the Geelong Osteoporosis Study. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56:466-70.

Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Risedronate sodium therapy for prevention of hip fracture in men 65 years or older after stroke. *Arch Intern Med* 2005a;165(15):1743-8.

Sato Y, Iwamoto J, Kanoko T, Satoh K. Risedronate therapy for prevention of hip fracture after stroke in elderly women. *Neurology* 2005b;64(5):811-6.

Schousboe JT, Taylor BC, Fink HA, Kane RL, Cummings SR, Orwoll ES, Melton III LJ, Bauer DC, Ensrud KE. Cost-effectiveness of bone densitometry followed by treatment of osteoporosis in older men. *JAMA* 2007;298(6):629-37.

Schwartz AV, Sellmeyer DE, Ensrud KE, et al. Older women with diabetes have an increased risk of fracture: a prospective study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:32-8.

Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet* 2002;359:1841-50.

Shapiro CL, Manola J, Leboff M. Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol* 2001;19:3306-1.

Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, Robinson V, Griffith L, Ortiz Z, Peterson J, Adachi J, Tugwell P, Guyatt G, *The Osteoporosis Methodology Group, And The Osteoporosis Research Advisory Group*. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002;23(4):552-9.

Shumaker SA, Legault C, Rapp SR, Thal L, Wallace RB, Ockene JK, Hendrix SL, Jones BN 3rd, Assaf AR, Jackson RD, Kotchen JM, Wassertheil-Smoller

S, Wactawski-Wende J; WHIMS Investigators. Estrogen plus progestin and the incidence of dementia and mild cognitive impairment in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Memory Study: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:2651-62.

Silva OL, Becker KL, Primack A, Doppman J, Snider RH. Ectopic secretion of calcitonin by oat-cell carcinoma. *N Engl J Med* 1974; 290(20):1122-4.

Silverman SL, Azria M. The analgesic role of calcitonin following osteoporotic fracture. *Osteoporos Int* 2002;13(11):858-67.

Silverman SL, Watts NB, Delmas PD, Lange JL, Lindsay R. Effectiveness of bisphosphonates on nonvertebral and hip fractures in the first year of therapy: the risedronate and alendronate (REAL) cohort study. *Osteoporos Int* 2007;18(1):25-34.

Singer FR, Fredericks RS, Minkin C. Salmon calcitonin therapy for Paget's disease of bone. The problem of acquired clinical resistance. *Arthritis Rheum* 1980;23(10):1148-53.

Siris ES, Harris ST, Eastell R, Zanchetta JR, Goemaere S, Diez-Perez A y cols., for the Continuing Outcomes Relevant to Evista (CORE) Investigators. Skeletal effects of raloxifene after 8 years: results from the continuing outcomes relevant to Evista (CORE) study. *J Bone Miner Res* 2005;20:1514-24.

Siris ES, Miller PD, Barrett-Connor E, Faulkner KG, Wehren LE, Abbott TA, Berger ML, Santora AC, Sherwood LM. Identification and fracture outcomes of undiagnosed low bone mineral density in postmenopausal women. *JAMA* 2001;286:2815-22

Sociedad Española de Reumatología. Documento de Consenso 2006 de la Sociedad Española de Reumatología sobre la osteoporosis posmenopáusica. Panel de expertos del Documento de Consenso 2006 de la SER sobre la osteoporosis posmenopáusica. *Reumatol Clin* 2007;3 Supl 1:26-32.

Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H, Hosking DJ, Gennari C, Mellstrom D, Pack S, Wenderoth D, Cooper C, Reginster JY. Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. *Bone* 2003;32(2):120-6.

Stein E, Shane E. Secondary osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2003;32:115-34.

Stephen LJ, McLellan AR, Harrison JH, Shapiro D, Dominiczak MH, Sills GJ, Brodie MJ. Bone density and antiepileptic drugs: a case-controlled study. *Seizure* 1999;8:339-42.

Stevenson JC, Evans IMA. Pharmacology and therapeutic use of calcitonin. *Drugs* 1981;21(4):257-72.

Storm T, Thamsborg G, Steiniche T, Genant HK, Sørensen OH. Effect of intermittent cyclical etidronate therapy on bone mass and fracture rate in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990;322(18):1265-71.

Strotmeyer ES, Cauley JA, Schwartz AV, et al. Nontraumatic fracture risk with diabetes mellitus and impaired fasting glucose in older white and black adults. *Arch Intern Med* 2005;165:1612-7.

Szucs J, Horvath C, Kollin E, Szathmari M, Hollo I. Three-year calcitonin combination therapy for postmenopausal osteoporosis with crush fractures of the spine. *Calcif Tissue Int* 1992;50(1):7-10.

Takahashi S, Goldring S, Katz M, Hilsenbeck S, Williams R, Roodman GD. Downregulation of calcitonin receptor mRNA expression by calcitonin during human osteoclast-like cell differentiation. *J Clin Invest* 1995;95:167-71.

Takkouche B, Montes-Martínez A, Gill SS, Etminan M. Psychotropic medications and the risk of fracture: a meta-analysis. *Drug Saf* 2007;30(2):171-84.

Tang BMP, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007;370:657-66.

Tashjian AH, Chabner BA. Clinical safety of recombinant human parathyroid hormone (1-34) in the treatment of osteoporosis in postmenopausal women and men. *J Bone Miner Res* 2002;17:1151-61.

Tashjian AH, Wright DR, Ivey JL, Pont A. Calcitonin binding sites in bone: relationships to biological response and "escape". *Recent Prog Horm Res* 1978;34:285-334.

Tekeoglu I, Adak B, Budancamanak M, Demirel A, Ediz L. Comparison of cyclic and continuous calcitonin regimens in the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Rheumatol Int* 2005;26:157-61.

Thamsborg G, Jensen JE, Kollerup G et al. Effect of nasal salmon calcitonin on bone remodeling and bone mass in postmenopausal osteoporosis. *Bone* 1996;18:207-12.

Thamsborg G, Storm TL, Sykulski R, Brinch E, Nielsen HK, Sorensen OH. Effect of different doses of nasal salmon calcitonin on bone mass. *Calcif Tissue Int* 1991;48(5):302-7.

Tóth E, Csupor E, Mészáros S, Ferencz V, Németh L, McCloskey EV, Horváth C. The effect of intranasal salmon calcitonin therapy on bone mineral density in idiopathic male osteoporosis without vertebral fractures. An open label study. *Bone* 2005;36:47-51.

Trivedi DP, Doll R, Khaw KT. Effect of four monthly oral vitamin D3 (cholecalciferol) supplementation on fractures and mortality in men and women living in the community: randomised double blind controlled trial. *BMJ* 2003;326:469.

Trovas GP, Lyritis GP, Galanos A, Raptou P, Constantelou E. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in men with idiopathic osteoporosis: effects on bone mineral density and bone markers *J Bone Miner Res* 2002;17(3):521-7.

Tsuang YH, Sun JS, Chen LT, Sun SC, Chen SC. Direct effects of caffeine on osteoblastic cells metabolism: the possible causal effect of caffeine on the formation of osteoporosis. *J Orthop Surg.* 2006;1:7.

Ushiroyama T, Ikeda A, Sakai M, Higashiyama T, Ueki M. Effects of the combined use of calcitonin and 1 alpha-hydroxycholecalciferol on vertebral bone loss and bone turnover in women with postmenopausal osteopenia and osteoporosis: a prospective study of long-term and continuous administration with low dose calcitonin. *Maturitas* 2001;40(3):229-38.

Vahle JL, Long GG, Sandusky G, Westmore M, Ma YL, Sato M. Bone neoplasms in F344 rats given teriparatide [rhPTH(1-34)] are dependent on duration of treatment and dose. *Toxicol Pathol* 2004;32:426–38.

Vahle JL, Sato M, Long GG, Young JK, Francis PC, Engelhardt JA, Westmore M, Ma L, Nold JB. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous



injections of recombinant human parathyroid hormone(1-34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol* 2002; 30: 312–21.

Valero MA, Loinaz C, Larrodera L, Leon M, Moreno E, Hawkins F. Calcitonin and bisphosphonates treatment in bone loss after liver transplantation. *Calcif Tissue Int* 1995; 57(1): 15-9.

Välimäki MJ, Kinnunen K, Tähtelä R, Löyttyniemi E, Laitinen K, Mäkelä P, Keto P, Nieminen M. A prospective study of bone loss and turnover after cardiac transplantation: effect of calcium supplementation with or without calcitonin. *Osteoporos Int.* 1999; 10(2): 128-36.

Van der Wiel HE, Lips P, Nauta J, Kwakkel G, Hazenberg G, Netelenbos JC, Van der Vijgh WJ. Intranasal calcitonin suppresses increased bone resorption during short-term immobilization: a double-blind study of the effects of intranasal calcitonin on biochemical parameters of bone turnover. *J Bone Miner Res* 1993; 8(12): 1459-65.

van Staa TP, Geusens P, Bijlsma JWJ, Leufkens HGM, Cooper C. Clinical Assessment of the Long-Term Risk of Fracture in Patients With Rheumatoid Arthritis. *Arthritis Rheum.* 2006; 54(10): 3104–12.

van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. Utility of medical and drug history in fracture risk prediction among men and women. *Bone* 2002; 31(4): 508-14.

Vestergaard P, Jorgensen NR, Mosekilde L, Schwarz P. Effects of parathyroid hormone alone or in combination with antiresorptive therapy on bone mineral density and fracture risk – a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2007; 18: 45–7.

Villa I, Dal Fiume C, Maestroni A et al. Human osteoblast-like cell proliferation induced by calcitonin-related peptides involves PCK activity. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;284:E627-E633.

Villareal DT, Rupich RC, Pacifici R, Griffin MG, Maggio D, Avioli LV, Civitelli R. Effect of estrogen and calcitonin on vertebral bone density and vertebral height in osteoporotic women. *Osteoporos Int* 1992;2(2):70-3.

Wada S, Udagawa N, Nagata N, Martin TJ, Findlay DM. Calcitonin receptor down-regulation relates to calcitonin resistance in mature mouse osteoclasts. *Endocrinology* 1996;137(3):1042-8.

Wallach S, Cohen S, Reid DM, Hughes RA, Hosking DJ, Laan RF, Doherty SM, Maricic M, Rosen C, Brown J, Barton I, Chines AA. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2000;67(4):277-85.

Wallach S. Early clinical trials of calcitonin in North America. *Bone Miner* 1992;16(3):198-200.

Watts NB, Josse RG, Hamdy RC, Hughes RA, Manhart MD, Barton I, Calligeros D, Felsenberg D. Risedronate prevents new vertebral fractures in postmenopausal women at high risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(2):542-9.

Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. *J Clin Invest* 1998; 102:274–82.

Wengreen HJ, Munger RG, West NA, Cutler DR, Corcoran CD, Zhang J, Sassano NE. Dietary protein intake and risk of osteoporosis hip fracture in elderly residents of Utah. *J Bone Miner Res* 2004;19:537-45.

Winzenberg T, Shaw K, Fryer J, Jones G. Effects of calcium supplementation on bone density in healthy children: meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ* 2006;333(7572):775.

Woodhouse NJY, Mohamedally SM, Saed-Nejad F, Martin TJ. Development and significance of antibodies to salmon calcitonin in patients with Paget's disease on long-term treatment. *Br Med J* 1977;2:927-9.

Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA* 2006;296(24):2947-53.

Yee CS, Crabtree N, Skan J, Amft N, Bowman S, Situnayake D, Gordon C. Prevalence and predictors of fragility fractures in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2005;64(1):111-3.

Yumita S, Nicholson GC, Rowe DJ, Kent GN, Martin TJ. Biphasic effect of calcitonin on tritrate-resistant acid phosphatase activity in isolated rat osteoclasts. *J Bone Miner Res* 1991;6:591-7.

Zaidi M, Fuller K, Bevis PJ, GainesDas RE, Chambers TJ, MacIntyre I. Calcitonin gene-related peptide inhibits osteoclastic bone resorption: a comparative study. *Calcif Tissue Int* 1987;40(3):149-54.

Zaidi M, Inzerillo AM, Moonga BS, et al. Forty years of calcitonin. Where are we now? A tribute to the work of Iain Macintyre. *Bone* 2002;30(5):655-63.

# Anexos

---

## Anexo 1\_Gráficos Forest Plot

Figura 17. Metaanálisis de la eficacia de la calcitonina en la prevención del número de fracturas vertebrales osteoporóticas

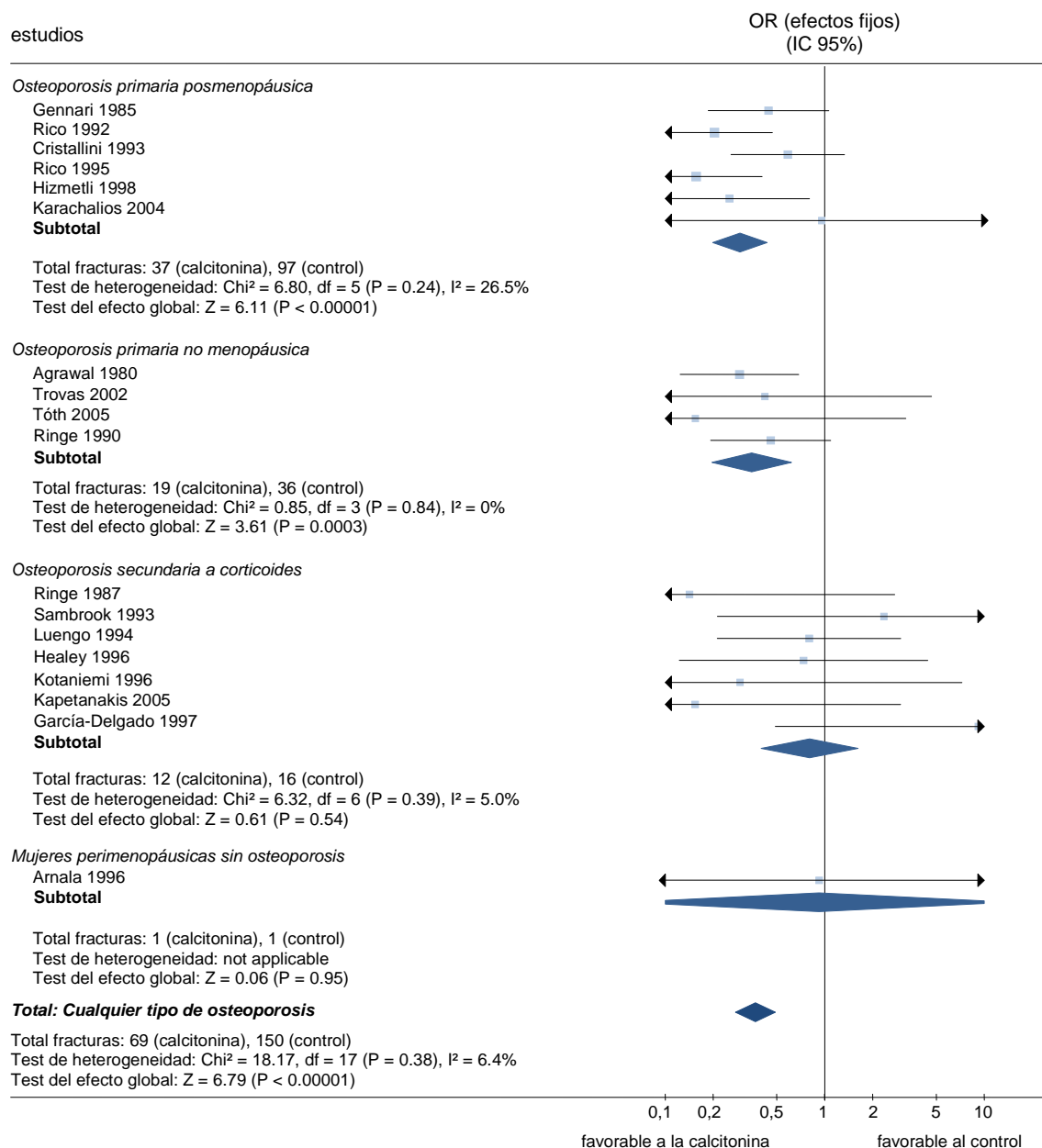


Figura 18. Metaanálisis de la eficacia de la calcitonina en la prevención del número de pacientes con fracturas vertebrales osteoporóticas

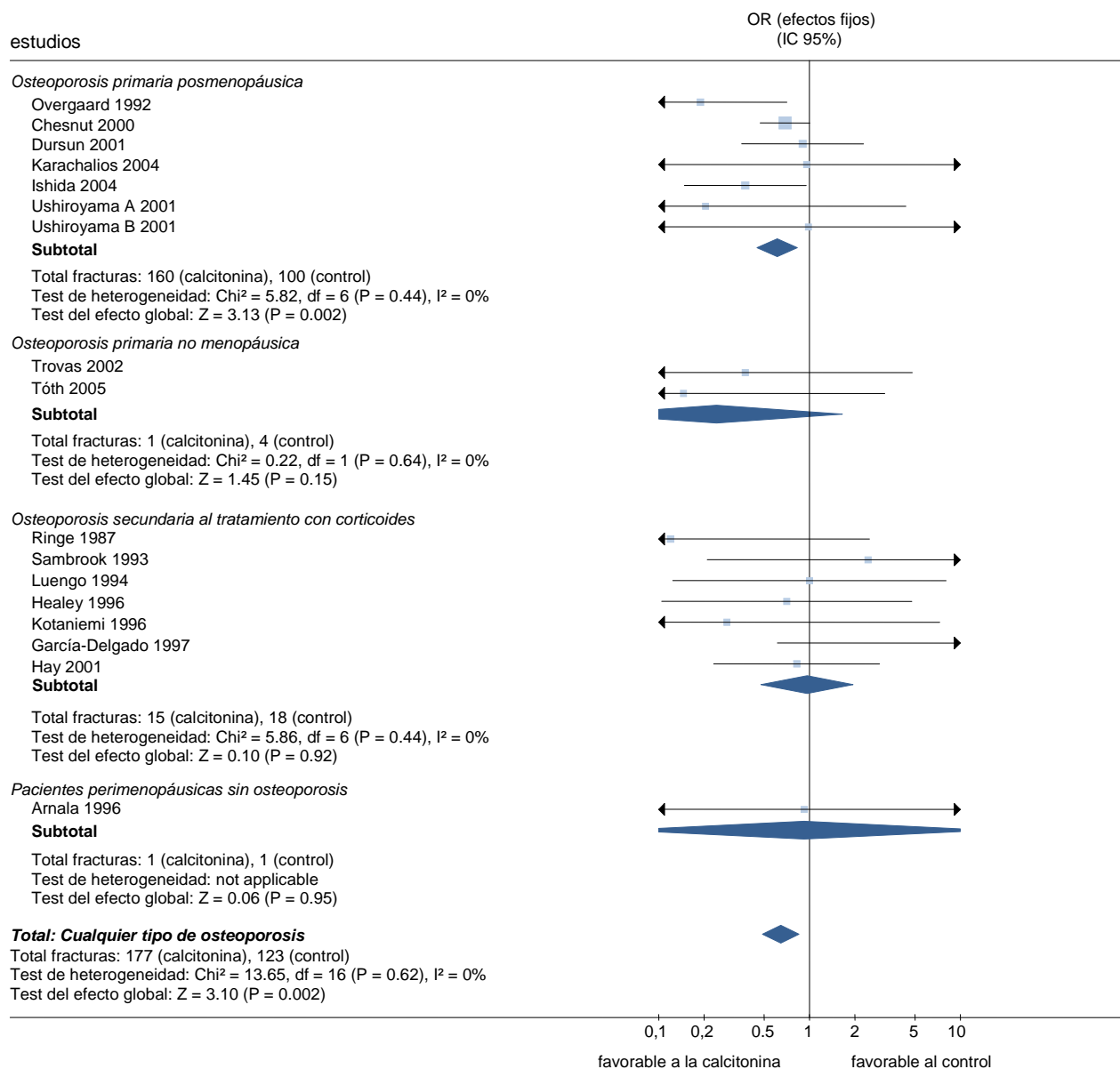


Figura 19. Metaanálisis de la eficacia de la calcitonina en la prevención del número de pacientes con fractura periférica

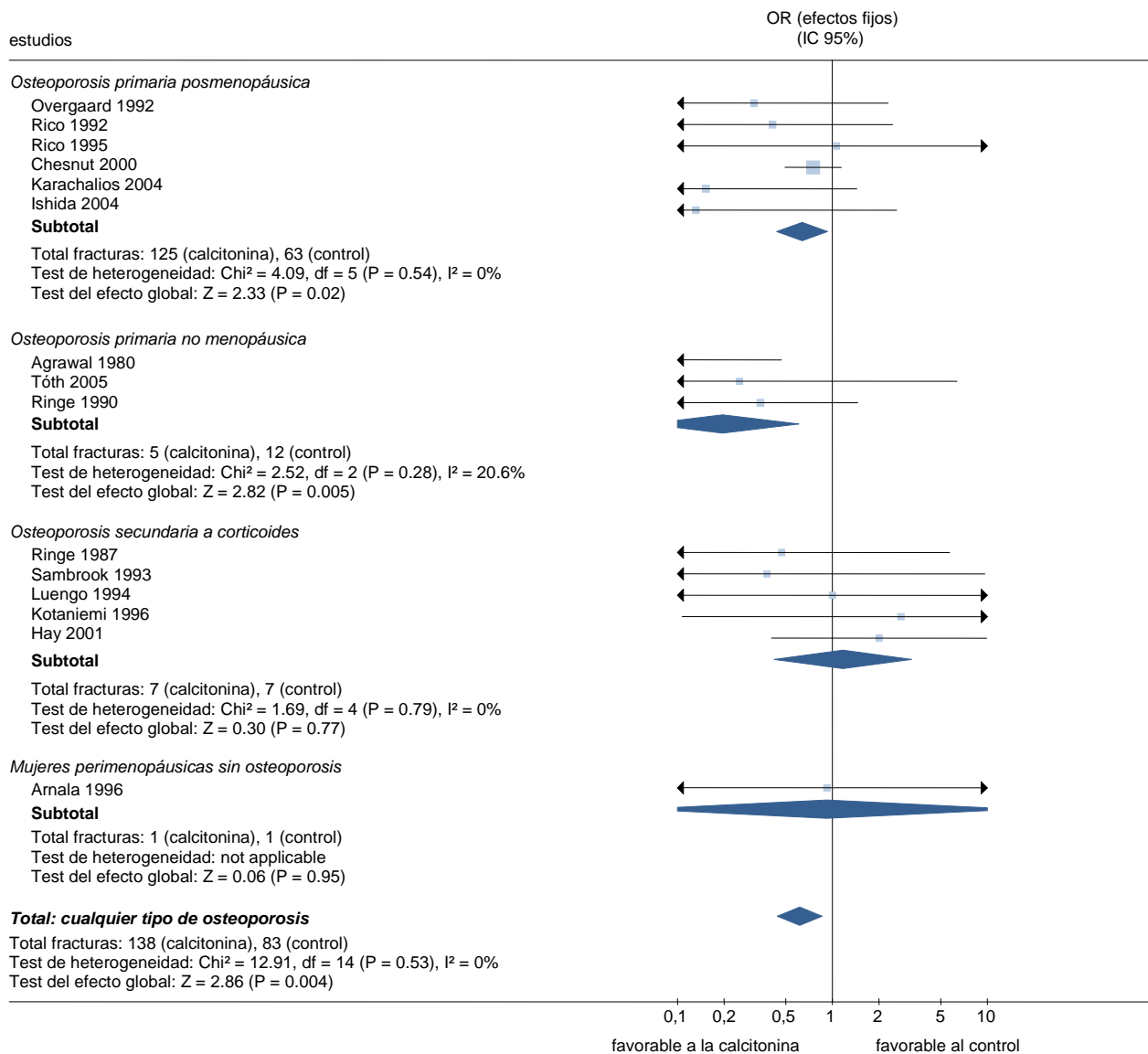
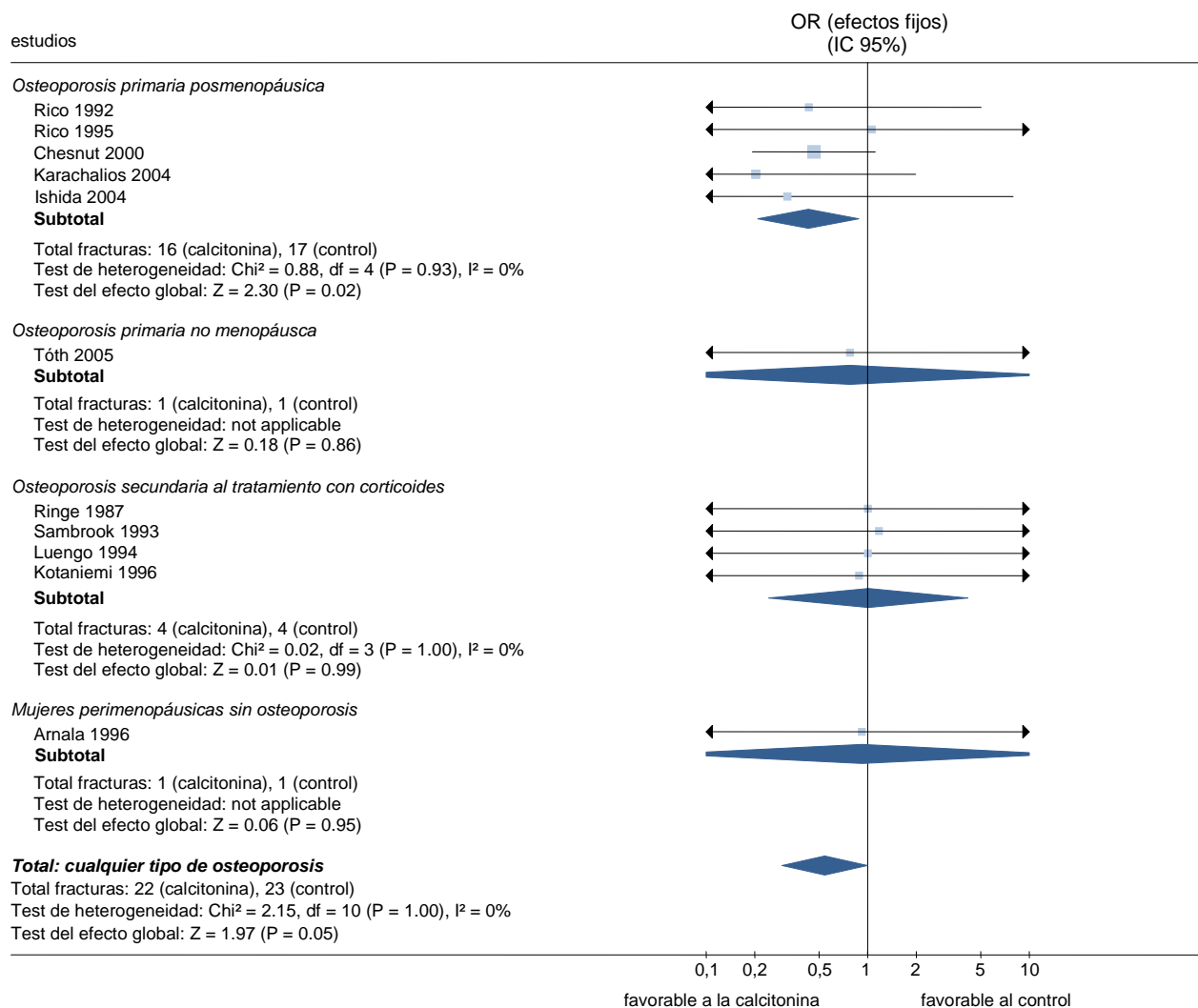




Figura 19. Metaanálisis de la eficacia de la calcitonina en la prevención del número de pacientes con fractura de cadera



## Anexo 2\_Hoja de recogida de datos

HOJA DE RECOGIDA DE DATOS PARA METAANÁLISIS.

Hoja nº \_\_\_\_

Objetivo: Evaluar efectividad de la calcitonina en la prevención de fracturas

Tipo de pacientes:

Autor:	Revista:	Año:
Título:		
Duración: Tratamiento:	Seguimiento:	País ó Región:

## 1. Variable que se valora en el estudio.

- |                 |                          |                       |                          |
|-----------------|--------------------------|-----------------------|--------------------------|
| • densidad ósea | <input type="checkbox"/> | • dolor               | <input type="checkbox"/> |
| • fracturas     |                          | • bioquímica          | <input type="checkbox"/> |
| vertebrales     | <input type="checkbox"/> | • reacciones adversas | <input type="checkbox"/> |
| periféricas     | <input type="checkbox"/> | • calidad de vida     | <input type="checkbox"/> |

## 2. Características de los pacientes incluidos en el estudio.

- sexo
- etnia
- grupo de edad \_\_\_\_\_ (media\_\_\_\_ )
- años desde la menopausia

## 3. Presencia de osteoporosis

- Sin osteoporosis
- Sin osteoporosis inicial pero sometidos a tratamiento con corticoides
- Con osteoporosis:
  - definida según la OMS<sup>b</sup>
  - definición no especificada u otras definiciones
  - con fracturas prevalentes (nº fracturas)  (\_\_\_\_)

<sup>b</sup> Criterios de la OMS: Osteoporosis se define como “densidad mineral ósea no superior a 2,5 DE por debajo de la densidad mineral ósea correspondiente a la población joven cuando alcanza el pico máximo de masa ósea”.

4. Tratamientos

4.1 Tratamiento estudiado

	calcitonina				calcio (dosis)	vitamina D (dosis)
	tipo	dosis (UI)	vía	pauta de administración		
experimental 1 (n= )						
experimental 2 (n= )						
experimental 3 (n= )						
control (n= )						

4.2 Tratamientos concomitantes

- No
- Sí  Descripción del tratamiento:

---



---



---



---



---



---

6. Tamaño de la muestra y pérdidas durante el estudio

	inicial	final <sup>a</sup>		nº abandonos		% pérdidas	
		t <sub>1</sub>	t <sub>2</sub>	t <sub>1</sub>	t <sub>2</sub>	t <sub>1</sub>	t <sub>2</sub>
experimental 1							
experimental 2							
experimental 3							
control							
subtotal							
otros tratamientos comparados							
total							

<sup>a</sup> definir en cada caso el periodo de seguimiento, la mayoría de los estudios sólo tienen uno:

t<sub>1</sub>: \_\_\_\_; t<sub>2</sub>: \_\_\_\_

5. Método de diagnóstico y definición de fracturas vertebrales incidentes

- Método de diagnóstico:

- Clínico
- Radiológico (zona)  (    )

- Número de vértebras evaluadas por paciente:

- Definición de fractura vertebral incidente:

---

---

---

---

---

## 7. Número de fracturas vertebrales aparecidas durante el estudio

7.1. Resultados cuando se considera el número de pacientes al inicio (*Intention to treat*)

número de fracturas vertebrales / número de vértebras <small>inicial</small>						
	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses	meses <sup>a</sup>
experimental 1						
experimental 2						
experimental 3						
control						

<sup>a</sup> escribir los meses cuando corresponda

## 7.2. Resultados cuando se considera el número de pacientes evaluados\* al final del estudio

número de fracturas vertebrales / número de vértebras <small>inicial</small>						
	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses	meses <sup>a</sup>
experimental 1						
experimental 2						
experimental 3						
control						

<sup>a</sup> escribir los meses cuando corresponda

\* cabe la posibilidad de que un paciente no abandone y no se le evalúe

## 8. Número de pacientes que sufrieron fracturas vertebrales durante el estudio

8.1. Resultados cuando se considera el número de pacientes al inicio (*Intention to treat*)

	número de pacientes con nueva fractura / número de pacientes <sub>inicial</sub>					
	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses	meses <sup>a</sup>
experimental 1						
experimental 2						
experimental 3						
control						

<sup>a</sup> escribir los meses cuando corresponda

## 8.2. Resultados cuando se considera el número de pacientes evaluados\* al final del estudio

	número de pacientes con nueva fractura / número de pacientes <sub>final</sub>					
	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses	meses <sup>a</sup>
experimental 1						
experimental 2						
experimental 3						
control						

<sup>a</sup> escribir los meses cuando corresponda

\* cabe la posibilidad de que un paciente no abandone y no se le evalúe



9. Fracturas periféricas aparecidas durante el ensayo

9.1. Resultados cuando se considera el número de pacientes al inicio (*Intention to treat*)

número de pacientes con nueva fractura / número de pacientes <sub>inicial</sub>						
	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses	meses <sup>a</sup>
experimental 1						
experimental 2						
experimental 3						
control						

<sup>a</sup> escribir los meses cuando corresponda

9.2. Resultados cuando se considera el número de pacientes evaluados\* al final del estudio

número de pacientes con nueva fractura / número de pacientes <sub>final</sub>						
	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses	meses <sup>a</sup>
experimental 1						
experimental 2						
experimental 3						
control						

<sup>a</sup> escribir los meses cuando corresponda

\* cabe la posibilidad de que un paciente no abandone y no se le evalúe

## 10. Fracturas de cadera aparecidas durante el ensayo

10.1. Resultados cuando se considera el número de pacientes al inicio (*Intention to treat*)

número de pacientes con nueva fractura / número de pacientes <sub>inicial</sub>						
	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses	meses <sup>a</sup>
experimental 1						
experimental 2						
experimental 3						
control						

<sup>a</sup> escribir los meses cuando corresponda

## 10.2. Resultados cuando se considera el número de pacientes evaluados\* al final del estudio

número de pacientes con nueva fractura / número de pacientes <sub>final</sub>						
	6 meses	12 meses	18 meses	24 meses	36 meses	meses <sup>a</sup>
experimental 1						
experimental 2						
experimental 3						
control						

<sup>a</sup> escribir los meses cuando corresponda

\* cabe la posibilidad de que un paciente no abandone y no se le evalúe

## 11. Reacciones adversas

	número / pacientes	% del total
experimental 1		
experimental 2		
experimental 3		
control		

## 12. Observaciones

Anexo 3\_Cartas

Estimado/a compañero/a,

El Instituto de Farmacoepidemiología es un centro interdisciplinario de la Universidad de Valladolid dedicado a la investigación sobre la seguridad y los efectos de los medicamentos en la población. Este instituto tiene su origen en la experiencia y trabajo desarrollado en materia de seguridad de los medicamentos, desde 1986, por el equipo de profesores, investigadores y técnicos del Centro Regional de Farmacovigilancia de Castilla y León.

En la actualidad, en el Instituto de Farmacoepidemiología de la Universidad de Valladolid, estamos trabajando en un meta-análisis cuyo objetivo principal es evaluar la eficacia de la calcitonina en la prevención de las fracturas osteoporóticas. Con este fin, necesitamos disponer de todos los ensayos clínicos realizados con calcitonina, ya sea nasal o inyectable. En particular, nos interesarían aquellos ensayos en los que la variable o una de las variables (primarias o secundarias) a analizar sea el número de fracturas o el número de pacientes con fractura. Hasta ahora, en una búsqueda bibliográfica, hemos encontrado alrededor de 20 ensayos clínicos realizados con calcitonina en los que las fracturas son una de las variables estudiadas, pero no disponemos de información sobre posibles ensayos clínicos que no hayan sido publicados o que lo hayan sido en revistas a las que no hemos tenido acceso.

Por todo ello, y puesto que la calcitonina es uno de los fármacos que comercializa su laboratorio, les pedimos que nos suministren la información de la que dispongan al respecto para poderla incorporar al meta-análisis.

Agradecemos sinceramente su amabilidad. Reciba un muy cordial saludo,

Alfonso Carvajal García-Pando  
Catedrático de Farmacología  
Director del Instituto de Farmacoepidemiología  
Universidad de Valladolid

**De:** FarmacovigilanciaCyl [farmacovigilancia@ife.uva.es]  
**Enviado el:** viernes, 21 de diciembre de 2007 11:22  
**Para:** 'bonemres@tin.it'  
**Asunto:** calcitonine in bone fracture prevention study, information apply

Dear Mrs. Cristallini and colleagues,

My name is Maria Sainz. I work in the Instituto de Farmacoepidemiología from the Valladolid University in Spain. The main work of our institute is based on pharmacoepidemiology and pharmacovigilance. At this moment we are performing a meta-analysis about the calcitonin efficacy on osteoporotic fractures prevention. For this purpose we are selecting randomized clinical trials with calcitonin and with fractures as one of the outcomes.

In our search we have found your study "Effetto di differenti schemi terapeutici di tipo "coerente" sulla densità minerale ossea e sull'indidenza delle fratture vertebrali nell'osteoporosi avanzata" (Recenti Prog Med 1993;84:336.), which we have found really interesting and which fit with the criteria for inclusion in our meta-analysis. We were very grateful to you if you could clarify us some information important for our work. In order to facilitate this, we have prepared a table that we would like you to fulfill with the data:

	basal	12 months	24 months
<b>Gruppo 1 (CO)</b> Nº patients Nº vertebral fractures			
<b>Gruppo 2 (CT)</b> Nº patients Nº vertebral fractures			
<b>Gruppo 1 (CT+F)</b> Nº patients Nº vertebral fractures			

Also, if possible, it would be very helpful if you facilitate us data about number of patients who suffered at least one fracture.

We would understand if you could not send us all the information we are asking for. Any data you could proportionate to us will be very useful.

Thanks in advance. Please, don't hesitate contact us if you want more information about our group or our work.

Kind regards,

María Sainz Gil  
 Instituto de Farmacoepidemiología  
 Facultad de Medicina  
 Avda. Ramón y Cajal, 7  
 47005 Valladolid

Tel.: 983 26 30 21

Fax: 983 25 49 24

[maria.sainz@uva.es](mailto:maria.sainz@uva.es)

[farmacovigilancia@ife.uva.es](mailto:farmacovigilancia@ife.uva.es)

[www.ife.uva.es](http://www.ife.uva.es)