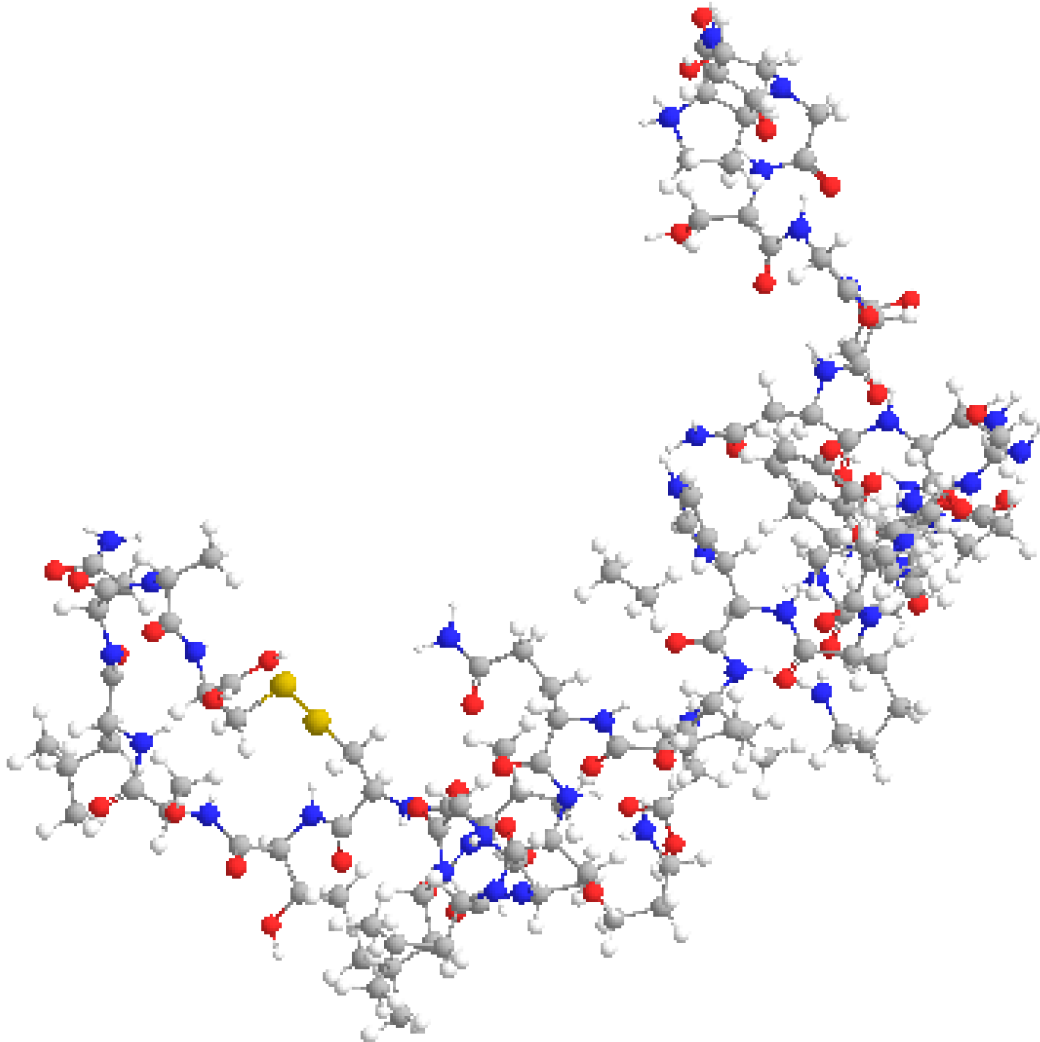




cada vez más relegada, en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica y la yatrogénica debida al uso de corticosteroides.



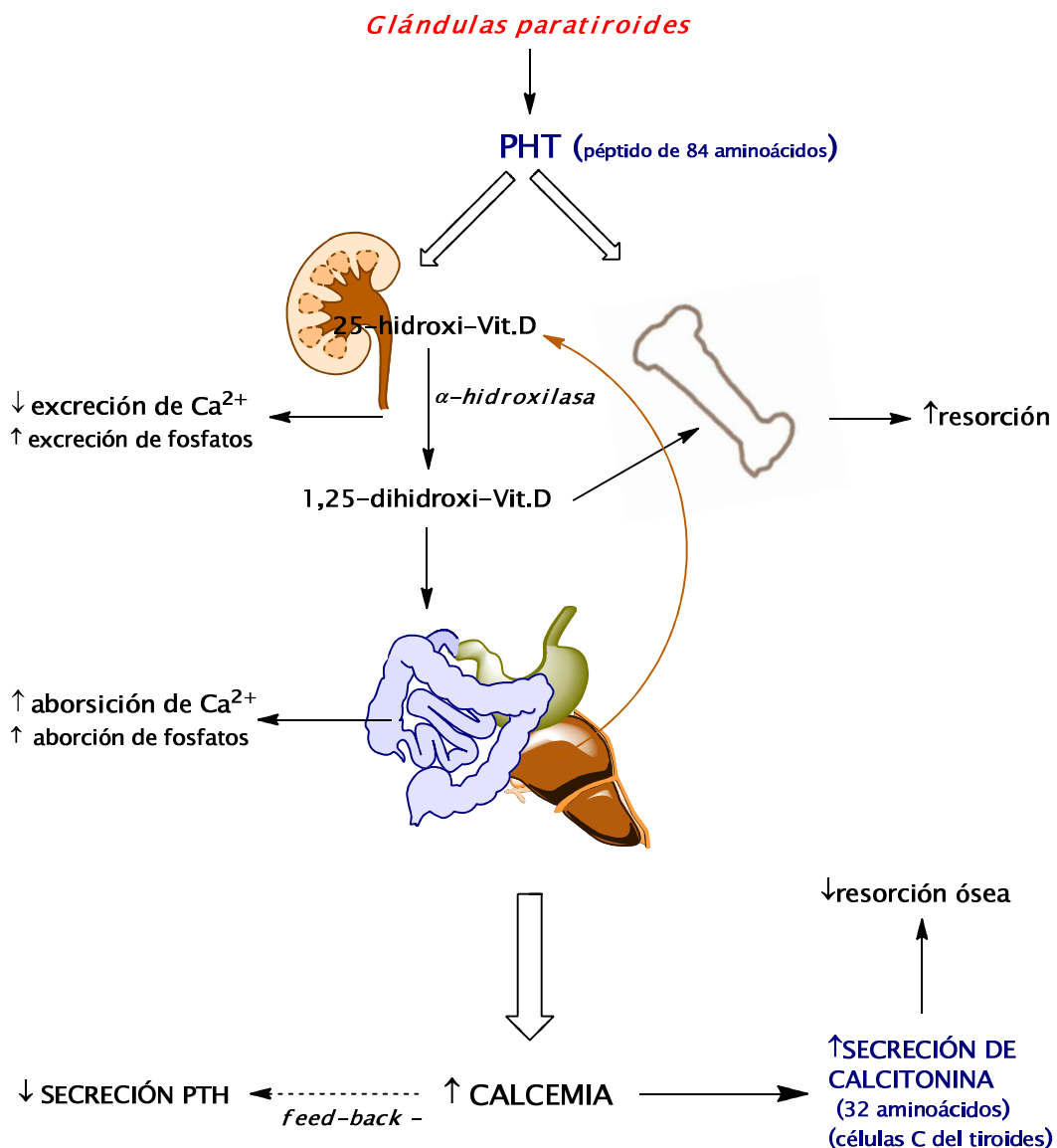
La [calcitonina](#) es una hormona polipeptídica segregada por las [células C parafoliculares](#) de la glándula tiroides en los mamíferos; y por la [glándula ultimobranchial](#) de aves y peces.

La estructura primaria de la calcitonina consta de 32 aminoácidos, con un puente disulfuro (ver estructura bidimensional en la primera página de este informe). La prolinamida del extremo C-terminal, la glicina en posición 28, y 7 de los primeros 9 aminoácidos, son invariantes en las calcitoninas estudiadas. A pesar de las

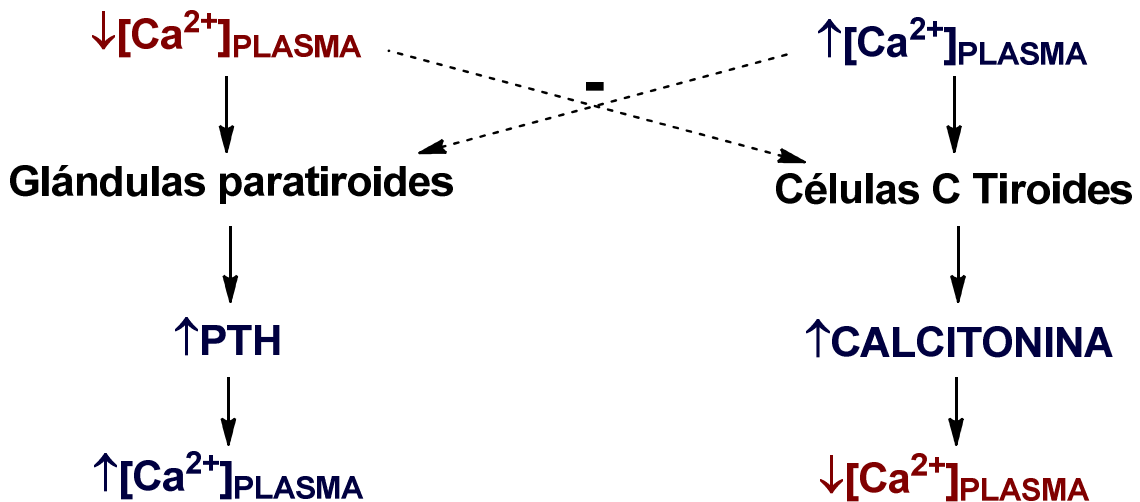
variaciones en la secuencia aminoácida entre distintas especies, las diferencias en cuanto a potencia y duración de acción parecen depender más de las variaciones en la conformación (estructuras secundaria y terciaria) que de la configuración (estructura primaria).

La potencia de la calcitonina de salmón se expresa en **Unidades Internacionales (IU)** que se establecen en base a un estándar ([International Reference Preparation of Salmon Calcitonin for Bioassay](#)) que es distribuido por el *National Institute for Biological Standards and Control, Holly Hill, London*.

## INTERACCIÓN ENTRE PARATHORMONA Y CALCITONINA



## REGULACIÓN DE LA CALCEMIA



La farmacología de la calcitonina de salmón y de las calcitoninas de mamíferos es indistinguible, si bien en una relación ponderal la calcitonina de salmón es más potente y de mayor duración de acción.

La calcitonina ejerce sus acciones sobre: hueso (fijando  $Ca^{2+}$ ), sobre los riñones ( $\downarrow$  reabsorción tubular de  $Ca^{2+}$ ) y el tracto gastrointestinal ( $\downarrow$  del  $Ca^{2+}$  de la dieta). Todos los efectos van dirigidos a disminuir la calcemia.

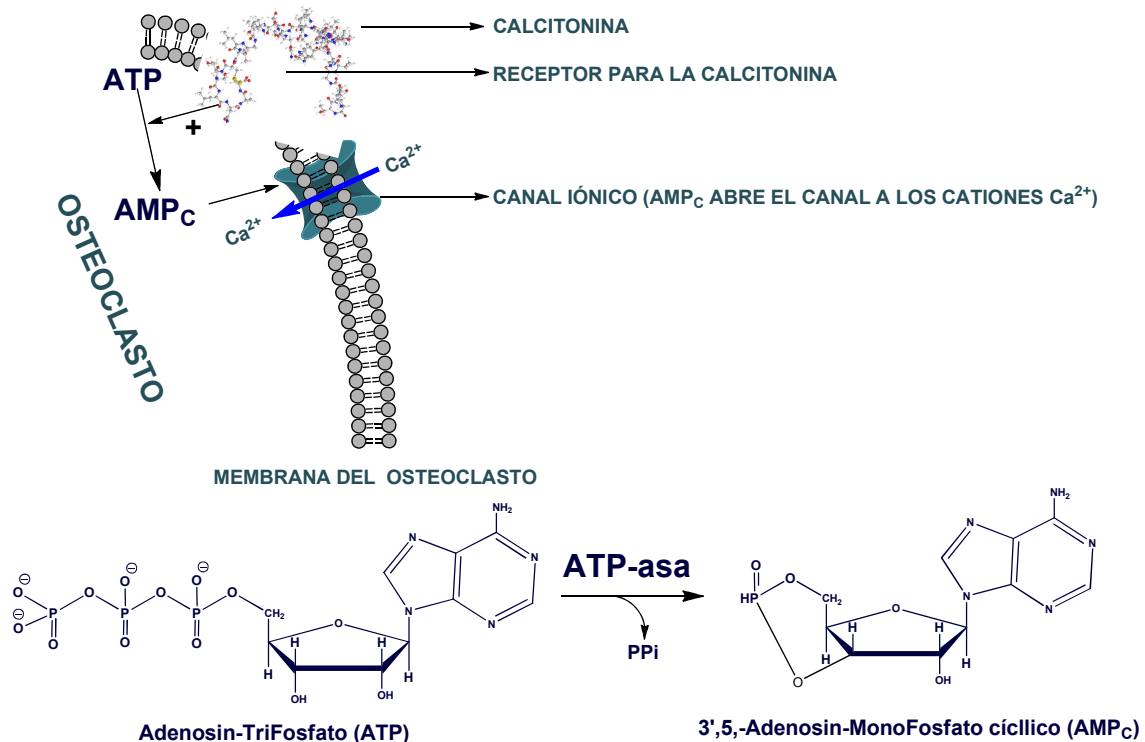
El principal estímulo fisiológico para la secreción de calcitonina por las células C parafoliculares del tiroides es una elevada  $[Ca^{2+}]_{PLASMA}$ .

La secreción de calcitonina corrige cuadros de hipercalcemia.

La regulación de la remodelación ósea depende de la actuación de dos hormonas con efectos contrapuestos: parathormona ( $\uparrow$  resorción ósea) y calcitonina ( $\downarrow$  resorción ósea).

La regulación de la absorción de  $Ca^{2+}$  (y fósforo) de la dieta depende también de dos hormonas con efectos contrapuestos: calcitonina ( $\downarrow$  absorción de calcio y fosfato; regula la secreción y catabolismo de la gastrina); y gastrina (facilita la absorción de calcio y fósforo desde la dieta). No se debe obviar el papel que juega la vitamina D (1,25-dihidroxicolecalciferol) en la absorción del calcio de la dieta.

La calcitonina inhibe directamente la resorción ósea osteoclástica, como se infiere del hecho de que una dosis (*Bolus*) de calcitonina da lugar a una notable, aunque transitoria, inhibición de la resorción ósea. La administración prolongada de calcitonina da lugar a una inhibición menos importante, pero mantenida en el tiempo, de la resorción del hueso.



Existen datos suficientes para suponer que la calcitonina interactúa con receptores en la membrana plasmática de los osteoclastos, cuyo resultado es un incremento intracelular de AMP<sub>c</sub> (adenosinomonofosfato cíclico), el cual modifica la permeabilidad de la membrana, facilitando la entrada de los cationes  $Ca^{2+}$  al interior de los osteoclastos (ver esquema anterior).

También se ha evidenciado que la calcitonina inhibe la osteólisis osteocítica.

La calcitonina y la parathormona ejercen efectos contrapuestos sobre el hueso. Sin embargo la calcitonina no actúa como un inhibidor competitivo de la parathormona.

Durante la administración exógena de calcitonina se observa un aumento compensatorio de la secreción de parathormona. Pero esta secreción no anula el efecto osteogénico de la calcitonina, ni se mantiene a largo plazo.

En algunos pacientes con osteitis deformante (enfermedad de *Page*) la calcitonina da lugar a una disminución de la intensidad de la remodelación ósea, que se traduce en una disminución de las concentraciones de fosfatasa alcalina en suero, y de la excreción urinaria de hidroxiprolina. La remodelación ("turnover") óseo se reduce entre un 30% y un 50% tras un semestre de tratamiento con calcitonina por vía parenteral. Cuando se interrumpe el tratamiento con calcitonina los parámetros bioquímicos vuelven a sus valores pretratamiento, si bien la mejoría clínica persiste.

La reducción de la resorción ósea es función de la intensidad de la remoción ósea al inicio del tratamiento.

La calcitonina disminuye la hipercalcemia en pacientes con carcinoma (con o sin metástasis), mieloma múltiple o hiperparatiroidismo primario. El grado de reducción la hipercalcemia depende de los valores pretratamiento: el descenso es mayor cuanto más elevado era el nivel de partida. La disminución de la calcemia se evidencia al cabo de 2 horas de la primera dosis parenteral de calcitonina; persistiendo durante 6 horas a 8 horas.

La calcitonina, administrada por vía parenteral, estimula la eliminación renal de  $\text{Ca}^{2+}$  y fosfatos,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Cl}^-$  y  $\text{K}^+$ , disminuyendo la reabsorción de estos iones. Estos efectos no se han puesto en evidencia siguiendo la administración nasal de calcitonina.

En algunos pacientes puede presentarse un incremento transitorio de la excreción de  $\text{Na}^+$  (y “agua libre”) tras la primera dosis; efecto que se ha explicado por una mayor secreción de aldosterona. Se trata de un efecto de primera dosis, desapareciendo durante el tratamiento continuado.

La calcitonina actúa también sobre el tracto gastrointestinal, dando lugar a un aumento de la secreción de  $\text{H}_2\text{O}$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Cl}^-$  y  $\text{K}^+$  (pero no de  $\text{Ca}^{2+}$ ) en el yeyuno. La administración parenteral, en cortas tandas de tratamiento, da lugar a disminuciones en el volumen y acidez del jugo gástrico; así como en el contenido de tripsina y amilasa en la secreción pancreática exocrina. Se desconoce si estos efectos sobre el yeyuno persisten durante el tratamiento continuado. No han sido demostrados tras la administración intranasal de calcitonina.

#### FARMACOCINÉTICA DE LA CALCITONINA.-

##### Absorción.-

La ruta de administración de la calcitonina está condicionada por su naturaleza de polipéptido que hace inviable su administración *per os*.

Existen dos formulaciones: parenteral y nasal (nebulizador).

Siguiendo su administración parenteral, la calcitonina se absorbe directamente en la circulación, si bien no se conoce su rango de concentraciones terapéuticas efectivas.

La biodisponibilidad estimada es del 70%, si bien sufre una rápida proteólisis en tejidos.

Tras la administración subcutánea de 200UI de calcitonina de salmón, se obtienen concentraciones plasmáticas en el rango [0,1ng/ml ↔ 0,4ng/ml].

El inicio de acción es inmediato tras la administración en *bolus* IV; y tarda aproximadamente 15 minutos tras la administración intramuscular o subcutánea; lográndose el efecto máximo al cabo de 4 horas (administración intramuscular o subcutánea).

La duración de los efectos tras una dosis oscila entre las 8 horas y las 24 horas (tras la administración intramuscular o subcutánea); y entre los 30 minutos y las 12 horas (siguiendo la inyección intravenosa).

Cuando se prescribe para el tratamiento de la enfermedad de *Paget* (osteitis deformante), los efectos bioquímicos y/o clínicos pueden tardar varios meses en manifestarse.

La calcitonina de salmón se absorbe muy bien a través de la mucosa nasal, lográndose las concentraciones plasmáticas máximas al cabo de media hora (31↔39 minutos). La biodisponibilidad tras la administración por nebulización nasal es aproximadamente del 3% (0,3%↔30,6%) de la lograda tras la administración intramuscular (~70%).

#### Distribución. -

Aparentemente la calcitonina no atraviesa la barrera placentaria. En cambio, se acumula en la leche materna en concentraciones entre 10 veces y 40 veces las concentraciones séricas.

No existe información acerca de su difusión en el tejido cerebral.

Unión a proteínas del plasma: 30%↔40%.

#### Eliminación. -

Se metaboliza prácticamente en su totalidad en riñones y tejidos periféricos. Apenas un 0,1% de la calcitonina íntegra se excreta en orina.

Vida plasmática media ( $T_{1/2}$ ): 60 minutos (calcitonina humana), y 70↔90 minutos (calcitonina de salmón).

### USOS DE LA CALCITONINA EN LA OSTEOPOROSIS POST-MENOPÁUSICA.-

La calcitonina no se considera un tratamiento de primera elección. De hecho se seleccionaba como alternativa al tratamiento con estrógenos/progestágenos en mujeres con al menos 5 años de menopausia. A raíz del estudio *Women's Health Initiative Study*, en el que se demostró que el tratamiento sustitutivo con estrógenos llevaba asociados riesgos, como un ligero incremento de neoplasias (mamária y endometrial), ictus y tromboembolismo venoso, la calcitonina ganó adeptos como tratamiento de la osteoporosis. No obstante, la aparición de nuevos fármacos lo ha relegado de nuevo a un puesto atrasado como opción terapéutica.

En un estudio doble-ciego, controlado frente a placebo, llevado a cabo en mujeres con al menos 2 desviaciones estándar en sus valores de densitometría ósea, la administración de 200 UI por vía intranasal de calcitonina de salmón durante 2 años, dio lugar a un aumento de la densidad mineral ósea en la región lumbar.

En otro estudio en que se comparó calcitonina con Alendronato (el bisfosfonato patrón), los resultados fueron más favorables para el Alendronato: los incrementos de la densidad mineral ósea con Alendronato *versus* calcitonina fueron: 5,16% vs 1,18% (región lumbar); 4,73% vs 0,47% (trocánter); 2,78% vs 0,58% (cuello femoral).

Los diversos estudios (algunos con importantes defectos metodológicos) muestran que calcitonina es eficaz frente a placebo; pero es inferior en eficacia frente a otros tratamientos actualmente disponibles.

La eficacia de la calcitonina de salmón administrada por vía parenteral está basada en el incremento del calcio corporal total. Pero el efecto de la calcitonina de salmón sobre la reducción de fracturas no ha sido demostrado de modo inequívoco.

Otros usos de la calcitonina son:

- Osteitis deformante (enfermedad de *Paget*).
- Hipercalcemias.
- Osteoporosis yatrogénica (causada por tratamiento con corticosteroides).

#### EFFECTOS ADVERSOS DE LA CALCITONINA EXÓGENA.-

Las calcitoninas (humana, de salmón, de anguila) pueden causar náusea, vómito, diarrea, vértigo y hormigueo en las manos. Estos efectos dependen de la dosis, suelen ser transitorios; manifestándose casi siempre tras la administración intravenosa.

Otros efectos adversos incluyen reacciones de tipo dermatológico, disgeusia, dolor abdominal, aumento de la frecuencia de micción y temblor.

Muy infrecuentemente se ha descrito un efecto diabético.

Las formulaciones para administración intranasal son causa, a veces, de rinitis y otras reacciones locales.

Las inyecciones de calcitonina suelen ser dolorosas.

Tras la administración parenteral es frecuente una hipocalcemia transitoria. De hecho, no se recomienda en pacientes con hipocalcemia.

Se debe administrar con precaución a pacientes con insuficiencia renal o cardíaca.

Al igual que con cualquier péptido existe riesgo de anafilaxia. Aun cuando se han detectado anticuerpos en circulación tras varios meses de tratamiento, éstos raramente han sido motivo de resistencia.

En experimentos animales se ha evidenciado que las calcitoninas inhiben la lactancia.

La lactancia materna contraindica de modo absoluto la administración de calcitonina a la madre.

*Zaragoza, a 9 de marzo de 2011*

Dr. José Manuel López Tricas  
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria  
Zaragoza