

4. El uso previo de fármacos antiresortivos no contraindica el uso de teriparatida, sin embargo el raloxifeno no parece interferir en los resultados anabólicos de la teriparatida.

5. La administración del teriparatida debe ser sin fármacos antiresortivos concomitantes.

6. Al finalizar el tratamiento de teriparatida, se debe añadir un fármaco antiresortivo, probablemente un bisfosfonato para afianzar la ganancia ósea.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- McClung MR, Miller PD, Civitelli R, Warren ML, Greenspan SL, Tamayo JA, Donley DW, San Martin J. Distinctive effects of teriparatide [rhPTH(1-34)] and alendronate on bone turnover and lumbar spine bone density in women with osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2002;13(Suppl 3):S18.
- 2.- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344:1434-1441.
- 3.- Zanchetta JR, Bogado CE, Ferretti JL, Wang O, Wilson MG, Sato M et al. Effects of teriparatide [recombinant human parathyroid hormone (1-34)] on cortical bone in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18:539-543.
- 4.- Ettinger B, San Martín J, Crans G, Pavo I. Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res* 2004;19:745-751.
- 5.- Deal Ch, Omizo M, Schwartz, et al. Combination teriparatide and raloxifene therapy for postmenopausal osteoporosis: results from a 6 month double blind placebo controlled trial. *J Bone Miner Res* 2005;20:1905-1911.
- 6.- Finkelstein JS, Hayes AH, Hunzelman JL, et al. The effects of parathyroid hormone, alendronate or both in men with osteoporosis. *N Eng J Med* 2003;349:1216-1226.
- 7.- Cosman F, Nieves J, Zion M, et al. Daily and cyclic parathyroid hormone in women receiving alendronate. *N Eng J Med* 2005;353:566-575

PTH 1-84

ROMÁN IVORRA JA, IVORRA J, ALEGRE JJ, CHALMETA C, FERNÁNDEZ-LLANIO N, MUÑOZ S, ABAD L, ALCAÑIZ C, SENABRE JM, VALLS E

Sección de Reumatología. Hospital Universitario Dr. Peset. Valencia.

Correspondencia: Dr. José Andrés Román Ivorra - Sección Reumatología. Hospital Dr. Peset - Avda Gaspar Aguilar, 90 - 46017 Valencia

(Resumen de la presentación realizada en la reunión de la Sociedad Valenciana de Reumatología. Valencia. Diciembre 2006).

La PTH 1-84. se trata de hormona paratiroidea recombinante de cadena completa. La tecnología del ADN recombinante es un procedimiento de ingeniería genética con amplia variedad de aplicaciones, basado en la inserción de ADN foráneo al genoma de una célula hospedadora, para que esta lo exprese como si fuese suyo. Se utilizan cepas de *E. coli* como ADN receptor, en el que se insertan secuencias de ADN identificadas para sintetizar la proteína o péptido correspondiente.

El principio de uso de PTH 1-84 en Osteoporosis se basa en la observación tanto en animales de experimentación como en el ser humano, de un efecto anabolizante motivado por la activación osteoblástica si se administra de forma intermitente, lo que contrasta con el efecto osteodestructor de dicho principio si se utiliza de forma continua.

ENSAYOS CLINICOS

El programa de investigación clínica de la PTH 1-84 en mujeres con Osteoporosis se ha fundamentado en 4 ensayos clínicos:

–Estudio TOP. Es el estudio fundamental de PTH 1-84. Su objetivo fundamental fue evaluar la eficacia, entendida esta última como aparición de nuevas fracturas vertebrales o empeoramiento de las ya existentes y de forma secundaria los cambios en densidad ósea y en marcadores de remodelado óseo.

–Estudio OLES. Se trata de un estudio de extensión de 6 meses, abierto del estudio TOP. Es un estudio cuyo objetivo principal fue evaluar la seguridad.

–Estudio PaTH. Se trata de un estudio que evalúa la eficacia del Alendronato administrado asociado a PTH 1-84 o como monoterapia secuencial.

–Estudio POWER. Estudio cuyo objetivo fue evaluar la eficacia a 24 meses consecutivos del tratamiento con PTH 1-84 sobre la densidad ósea en mujeres en tratamiento con terapia hormonal sustitutiva.

Estudio TOP

Se trata de un estudio de 18 meses, aleatorizado, doble ciego, en grupos paralelos y comparativo con placebo. Se incluyen un total de 2.532 mujeres de las que 1286 reciben PTH 1-84 y el resto placebo. A los 18 meses el 70% de las tratadas con placebo y el 64% con PTH finalizan el estudio. Para ser incluido en este estudio era imprescindible tener entre 45 y 54 años de edad con un T-score < -3.0 ó T-score < -2.5 + fractura o tener >55 años con un T-score < -2.5 ó T-score < -2.0 + fractura. Se excluyen todas las formas secundarias de osteoporosis o la toma previa durante más de 12 meses de bisfosfonatos.

Un total de 60 mujeres incluidas presentan una nueva fractura, 42 de ellas en placebo, lo que supuso una reducción del riesgo relativo de un 61% (p=0.001, IC 95%: 0.22-0.69)¹. Cuando se compararon los resultados en función de si habían tenido fractura vertebral previa o no se observó que 1-84 PTH fue igualmente eficaz (RRR53% en el grupo con fractura vertebral previa,

68% sin fractura vertebral previa)². En un análisis de reducción del riesgo de fractura vertebral en función de grupos de osteoporosis de mas riesgo (mayores de 60 años y pacientes con T-score < -3) se encontraron RRR de 64% y 74% respectivamente, valores similares al grupo completo (61%). La reducción del RR en población con T-score < -3.0 y sin fractura fue del 85%³. El número de pacientes que necesitan ser tratados para reducir al menos 1 nueva fractura vertebral osciló entre 17 y 37, en función de la gravedad de la osteoporosis.

La eficacia antifracturaria se estudió en función del número de factores de riesgo clínicos que presentaron los pacientes (T-score < - 3 en cuello femoral, tabaquismo, historia familiar de osteoporosis, edad de fractura previa, alcohol o corticoterapia) observándose reducciones similares de riesgo de fractura vertebral⁴.

Factores de riesgo	RRR
0-1	59%
2-3	68%
4 ó +	48%

Al cabo de 18 meses se observó un incremento del 6.5% de la densidad mineral ósea en columna lumbar, un 24.7% tuvieron un incremento superior al 10%. Tanto la Fosfatasa alcalina ósea como el NTx urinario se incrementaron y permanecieron elevados durante los 18 meses, pero el aumento de NTx fue más tardío, confirmándose el fenómeno de ventana anabólica terapéutica de la 1-84 PTH¹.

Dentro de este estudio se hizo un subestudio de histomorfometría ósea donde se vio que mejoraba la arquitectura ósea, aumentando el volumen, el grosor y el número trabecular, no encontrándose incrementos significativos de la resorción ósea ni defectos de mineralización, ningún exceso de acúmulo de osteoide ni efectos sobre la porosidad cortical⁵. Las muestras de biopsia fueron analizadas mediante micro TAC en tres dimensiones observándose una mejoría en la estructura trabecular y un aumento de hueso endocortical o perióstico⁶.

Estudio OLES

Se incluyeron 1681 mujeres del estudio TOP (781 que habían recibido PTH (1-84) durante 18 meses y 900 mujeres que habían recibido placebo) a las cuales se les administra PTH (1-84) durante 6 meses y se hace un seguimiento sin tratamiento durante 12 meses⁷. La DMO vertebral y en cuello femoral aumentó desde la basal a los 2 años, manteniéndose elevada durante los 12 meses de discontinuación. Los marcadores óseos continuaron disminuyendo una vez suspendido el tratamiento. La seguridad fue similar en todo el estudio.

Estudio PaTH

Este estudio de 2 años, aleatorizado, comparativo con placebo, multicéntrico y doble ciego incluyó un total de 238 mujeres posmenopáusicas entre 55 y 85 años con T-scores < - 2.5 en columna vertebral, cuello femoral o cadera total, o T-score < -2.0 y al menos otro factor de riesgo de fractura. Durante el primer año, 119 mujeres se asignaron a PTH (1-84), 59 recibieron PTH + alendronato y 60 solo alendronato. Durante el 2º año las mujeres que habían recibido PTH se aleatorizaron a recibir alendronato o placebo y las que estaban en los otros 2 grupos recibieron alendronato⁸.

A los 2 años la DMO en columna lumbar había aumentado significativamente en los 4 grupos de tratamiento, si bien el mayor aumento acumulado se observó en el grupo tratado con PTH-alendronato (12.1%) y el menor en el grupo PTH-placebo (4.1%). El incremento de la DMO en el grupo PTH-alendronato fue significativamente mayor que los otros 3 grupos (p<0.001). Los resultados fueron similares en el cuello de fémur y en cadera total. La DMO ganada en un año con PTH disminuía durante el año con placebo.

En este estudio se realizaron densitometrías volumétricas, aumentando en hueso trabecular tanto en vértebras como en cuello femoral. Los mayores aumentos se objetivaron en el grupo que recibió PTH y después alendronato.

Los resultados obtenidos apoyan la conveniencia de usar alendronato después del tratamiento con 1-84 PTH.

Dentro del estudio PaTH se hizo un subanálisis de valoración de la fuerza y resistencia ósea mediante la realización del BCT (biomechanical CT). Se encontró un incremento del 30% de resistencia vertebral global en un año en los pacientes tratados con PTH y se llegó a la conclusión de que este incremento era debido tanto al aumento medio de la densidad ósea como a la reestructuración trabecular⁹.

Estudio POWER

Se trata de un estudio doble ciego controlado con placebo en mujeres osteopóricas posmenopáusicas que recibían tratamiento con terapia hormonal sustitutiva. Se reclutan un total de 180 mujeres (90 con terapia hormonal sustitutiva sola y 90 con terapia hormonal sustitutiva + PTH 1-84)¹⁰.

Los incrementos de la DMO a los 18 y 24 meses en columna lumbar fueron significativamente mayores en el grupo tratado con PTH (6.53% p< 0.001).

SEGURIDAD Y TOLERABILIDAD DDE LA PTH 1-84

El uso de PTH 1-84 en los ensayos clínicos de fase II y III fue seguro y bien tolerado. El número de acontecimientos adversos graves fue similar al grupo tratado con placebo. La mayoría de los pacientes terminaron los estudios y las tasas de abandono por reacción adversa fueron bajas (11.4% frente al 16.1% del grupo placebo). En ningún caso se notificaron reacciones que amenazaran la vida.

La hipercalcemia se ha documentado en el 25.3% de los casos, la hipercalcemia en el 39.3%. Estos efectos secundarios fueron transitorios y se detectaron más frecuentemente en los primeros 3 meses de tratamiento. Solo en un 0.5% de los casos la hipercalcemia es indicación de interrumpir el tratamiento. Se recomienda controles de calcemia y calciuria al inicio del tratamiento en los meses 1, 3 y 6. Las muestras deben recogerse al menos 20 horas después de administrar el tratamiento. Si se detecta hipercalcemia en primer lugar suprimiremos los aportes extra de calcio y vita-

mina D, si no conseguimos corregir el problema espaciaremos la administración de PTH 1-84 a 100 microgramos cada 2 días. Si a pesar de ello continua la hipercalcemia se suspenderá definitivamente el tratamiento.

Otros efectos secundarios fueron náuseas en el 13.5%, cefalea en el 9.3%, mareo en el 3.9%, vómitos en el 2.5% y mialgias en el 1.1% de los pacientes tratados. También se ha descrito efectos hipotensores en un escaso número de pacientes.

No será necesario ningún ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (30-80 ml/min) ni en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada (escala de Child-Pugh de 7 a 9). No se dispone de información en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave.

No se ha estudiado la seguridad y eficacia de PTH 1-84 en menores de 18 años ni en mayores de 85 años.

Se ha diseñado un estudio con ratas para observar la posible aparición de lesiones proliferativas óseas con un rango de dosis y larga exposición. Las dosis fueron 0, 10, 50 y 150 microgramos/Kg/día durante 2 años. Con dosis de hasta 10 microgramos/Kg/día no se vio efecto carcinogénico. Solo fueron detectados osteosarcomas en las ratas expuestas a 50

microgramos/Kg/día. En las curvas dosis-respuesta para osteosarcoma existe un margen de seguridad de al menos 4.6 veces entre las dosis no-carcinogénicas administradas a ratas y la dosis clínica de PTH 1-84 administrada a humanos¹¹.

CONCLUSIONES DE LA PTH 1-84

La PTH 1-84 estimula la formación y mejora la microarquitectura ósea, reduce la incidencia de fractura vertebral y es bien tolerada.

La PTH 1-84 es igualmente eficaz tanto en pacientes osteoporóticas de alto como de bajo riesgo de fractura.

El tratamiento con PTH 1-84 debería seguirse de un antirresortivo para consolidar la ganancia ósea obtenida.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Greenspan SL. Preventing the first vertebral fracture in postmenopausal women with low bone mass using PTH (1-84): Results from the TOP study. ASBMR 2005.
- 2.- Silverman S. Effect of Parathyroid hormone (1-84) in reducing new vertebral fractures regardless of baseline vertebral fracture status in patients with a wide range of clinical risk factors. ASBMR 2006.
- 3.- Miller PD. PTH (1-84) prevents vertebral fractures in postmenopausal women with higher fracture risk: results from the TOP study. ECTS 2006.

4.- Compston J. Et al. Parathyroid hormone (1-84) is effective in patients with a wide range of clinical risk factors. ECTS 2006.

5.- Recker et al. Treatment of Osteoporosis women with PTH (1-84) for 18 m improves cancellous bone formation and structure: A bone biopsy study. ECCEO 2005.

6.- Dempster DW. Treatment of Postmenopausal Osteoporotic women with Parathyroid hormone 1-84 for 18 months improves trabecular bone architecture: A study of iliac crest biopsies using micro-computed tomography. ECCEO 2006.

7.- Greenspan SL. Bone turnover markers and BMD remain elevated in postmenopausal osteoporotic women through a full 24 months of treatment with PTH (1-84). ASBMR 2006.

8.- Black DM. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. N Engl J Med 2003; 349: 1207-15.

9.- Black D. Finite element biomechanical analysis of the PTH and alendronate (PaTH) study: PTH increases vertebral strength by altering both average density and density distribution. ASBMR 2005.

10.- Fogelman. Safety and efficacy of PTH (1-84) at 18 and 24 months in women with postmenopausal osteoporosis receiving hormone therapy: results from the POWER study. ASBMR 2005.

11.- Fox J. A no observable carcinogenic effect dose level identified in Fischer 344 rats following daily treatment with PTH (1-84) for 2 years: role of the C-terminal PTH receptor?. ECTS 2006.

Experiencia de tratamiento con Teriparatida en pacientes con osteoporosis

CARRO MARTÍNEZ A

Sección de Reumatología. Hospital de La Plana. Vila-real. Castellón.

Correspondencia: Dr. Ana Carro Martínez - Apartado Postal 775 - 12080 Castellón

✉ anater@comcas.es

(Resumen de la presentación realizada en la reunión de la Sociedad Valenciana de Reumatología. Valencia. Septiembre 2006)

RESUMEN

La teriparatida es un fármaco osteoformador empleado en el tratamiento de la

osteoporosis (OP) establecida en mujeres posmenopáusicas. El objetivo del presente trabajo es expresar nuestra experiencia con este fármaco en un grupo de mujeres con OP y en varones con fracturas osteoporóticas.

Se han estudiado de forma ambulatorio

ria 47 mujeres con OP posmenopáusica de las cuales 43 presentaban fracturas, siendo las vertebrales las más frecuentes. De ellas, 38 mujeres (81%) habían recibido tratamiento antirresortivo previo al menos durante un año antes del comienzo con teriparatida, siendo los difosfonatos los fármacos más frecuentemente empleados. El motivo del cambio a teriparatida fue la aparición de nuevas fracturas en 34 pacientes y en 23 mujeres fue una clínica de dolor axial mecánico con reducción de la talla. Sólo 9 mujeres refirieron efectos secundarios generalmente leves, de tipo digestivo, hipercalcemia sin hipercalcemia que no produjo sintomatología, artalgias, palpitaciones...etc. En las 43 mujeres que finalizaron el tratamiento con teriparatida y durante el mismo no se observaron nuevas fracturas.