

TERIPARATIDA (1-34 hormona paratiroidea recombinante humana): un potente fármaco osteoformador para el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica.

Rodríguez García, I.*; Rodríguez Pérez, M.**

*Departamento de Ginecología y Obstetricia. Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada.

**Unidad de Enfermedades Metabólicas Óseas. Servicio de Reumatología. Hospital Universitario Carlos Haya. Málaga

Introducción

La osteoporosis (OP) es una enfermedad caracterizada por la presencia de disminución de la masa ósea, deterioro estructural del hueso e incremento del riesgo de fractura. Su diagnóstico se basa en la medida de la densidad mineral ósea (DMO)¹, siendo la absorciometría radiográfica de doble energía (DEXA) el patrón de referencia y la técnica óptima para llevarla a cabo, por su precisión, baja radiación y la posibilidad que ofrece de valorar la DMO tanto a nivel de esqueleto axial como periférico^{2,3}. En la última definición de OP⁴ se ha señalado que la disminución de la resistencia ósea y el consiguiente aumento del riesgo de fractura que caracterizan a este proceso dependen de dos elementos: cantidad y calidad óseas. El primero de ellos está representado por la DMO y su gran valor en la práctica clínica radica en que es fácilmente mensurable. Por el contrario, el concepto de calidad ósea es mucho más complejo y difícil de evaluar. En él se incluyen diversos elementos como el remodelado óseo, la macro y microarquitectura del hueso

(conectividad trabecular) y las propiedades materiales del tejido óseo (mineralización, cantidad y calidad de las proteínas colágenas, capacidad reparadora de las microfracturas).

En la pasada década se ha producido un espectacular avance en el diagnóstico y, sobre todo, en el tratamiento de la OP. La mejora tecnológica en la medición de masa ósea, así como un uso más generalizado y adecuado de esta técnica, la publicación de numerosos ensayos clínicos realizados según los criterios de la medicina basada en la evidencia, junto a un mejor conocimiento de los mecanismos más íntimos del funcionamiento de las unidades de remodelado óseo gracias a los avances de la biología molecular, han proporcionado al clínico fármacos de eficacia contrastada en la prevención y tratamiento de la OP.

Fármacos activos sobre el hueso

Actualmente, los agentes terapéuticos disponibles en nuestro país para la OP se dividen fundamentalmente en dos grupos: **anti-resortivos** y **osteoformadores**.

Recientemente se ha comercializado un nuevo fármaco - ranelato de estroncio - capaz de estimular tanto la resorción como la formación óseas.

Los fármacos antirresortivos o anticatabólicos -estrógenos, calcitonina, raloxifeno, bisfosfonatos (etidronato, alendronato, risedronato)- han demostrado su capacidad para reducir el riesgo de fracturas vertebrales y algunos (estrógenos, alendronato y risedronato) también las no vertebrales. Asimismo, determinan un incremento variable de la DMO tanto en columna lumbar como en cuello femoral⁵⁻¹⁰. Sin embargo, se ha observado una falta de correlación entre el modesto aumento de DMO que son capaces de provocar y la importante reducción del riesgo de fractura que se consigue con todos ellos. Esto ha llevado a la hipótesis de que los fármacos antirresortivos deben actuar, fundamentalmente, sobre los elementos que integran el concepto de calidad ósea, aunque este hecho resulta difícil de precisar y medir *in vivo*. Sabemos que estos agentes actúan inhibiendo la actividad de los osteoclastos, dando lugar a una disminución del recam-

bio óseo y reduciendo la profundidad de las cavidades de resorción. De esta forma consiguen mejorar la competencia mecánica del hueso y aumentar su mineralización. Por lo tanto, al menos parcialmente, la disminución del riesgo de fractura que son capaces de inducir se relaciona con una reducción del espacio de remodelado¹¹.

El remodelado óseo es el proceso fisiológico por el que se repara el daño microscópico del hueso sustituyendo el hueso "viejo" por hueso "nuevo". En él existe un acoplamiento entre resorción y formación, por lo que la inhibición osteoclástica inducida por los anti-resortivos se acompaña, ineludiblemente, de la inhibición de los osteoblastos y por consiguiente, de la formación ósea.

Se ha señalado el posible efecto nocivo que pudiera tener sobre el hueso una supresión excesiva y prolongada en el tiempo del remodelado óseo, lo que podría provocar una disminución en la frecuencia de activación de nuevas unidades de remodelado y el aumento de la vida media de las unidades de remodelado ya activas, lo que conllevaría una mayor duración de la mineralización secundaria de la matriz ósea^{12,13}. Este aumento de la mineralización disminuiría la elasticidad y capacidad plástica del hueso, transformándolo en una estructura más rígida y quebradiza¹⁴.

Existe controversia también sobre la posibilidad de que un remodelado óseo suprimido en exceso se asocie a la acumulación de microfracturas como se ha observado en animales de experimentación^{15,16}.

Así pues, los fármacos antirresortivos son capaces de detener la progresión de la OP, pero sin añadir hueso nuevo. Sin embargo, los tratamientos **osteofarmacos** o **anabólicos** consiguen restaurar la resistencia del hueso reconstruyendo su microarquitectura e incrementando la masa ósea. El primer agente anabólico descrito fue el fluoruro sódico que determinaba un marcado aumento de la masa ósea, pero que incrementaba el

riesgo de fracturas no vertebrales cuando la dosis diaria era alta¹⁷. En un reciente metaanálisis se insiste en el riesgo de fracturas vertebrales y apendiculares con un fármaco del que se destaca su estrecha ventana terapéutica¹⁸. Actualmente el grupo de fármacos osteofarmacos incluye, además del fluoruro sódico, a las estatinas, la hormona de crecimiento (GH), el factor de crecimiento-I similar a la insulina (IGF-I), el péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP) y la hormona paratiroidea (PTH), que ha surgido como el principal agente anabólico para el tratamiento de la OP, ya que posee prácticamente todas las características que ha de cumplir un fármaco osteofarmaco:

1. Incrementar la aposición de hueso perióstico.
2. Aumentar la aposición de hueso endocortical y el engrosamiento de la cortical.
3. Reducir la porosidad cortical.
4. Incrementar el número, grosor y conectividad trabecular.
5. Mantenimiento de los cambios producidos al interrumpir el tratamiento con el fármaco¹⁹.

Respecto al ranelato de estroncio, parece ser que es capaz de estimular la formación ósea e inhibir la resorción, determinando un notable incremento de la DMO en columna lumbar y cadera, así como una reducción temprana y sostenida del riesgo de fracturas vertebrales²⁰.

Hormona paratiroidea (PTH)

La molécula intacta de PTH posee 84 aminoácidos, es secretada por las glándulas paratiroides y constituye el principal regulador de la homeostasis del calcio, de forma que un déficit relativo de este elemento aumenta la secreción de PTH y desencadena la resorción ósea, mientras que la elevación del calcio sérico inhibe su liberación. Esta hormona actúa en el riñón aumentando la reabsorción de calcio en el túbulo distal y estimulando la actividad 1 α -hidroxilasa, con

lo que se incrementan en suero los niveles de 1,25 dihidroxi vitamina D. Se metaboliza en el hígado en fragmentos amino y carboxiterminales. La vida media de los fragmentos aminoterminales es corta y sólo los primeros 38 aminoácidos son realmente reconocidos por el receptor tipo I de la PTH. Por el contrario, la porción carboxiterminal del péptido posee una vida media circulante más prolongada y su actividad biológica no ha sido aún establecida²¹.

Durante mucho tiempo, debido fundamentalmente a la relevancia clínica del hiperparatiroidismo primario y secundario, se pensó que la PTH tenía exclusivamente un efecto catabólico sobre el hueso. Estudios de densidad ósea en estos pacientes así parecían corroborarlo²². Sin embargo, los efectos de esta hormona son mucho más complejos. Sorprendentemente, la acción anabólica de la PTH sobre el hueso fue comunicada por primera vez al comienzo de los años treinta del siglo pasado, cuando se observó que la inyección intermitente de dosis bajas de un extracto de glándula paratiroides bovina incrementaba el número de osteoblastos y la formación de hueso trabecular en fémures de ratas²³. Esta acción paradójica dosis dependiente no ha sido aceptada por la comunidad médica hasta que los estudios en animales y humanos han suministrado datos de evidencia abrumadora, lo que ha provocado un retraso en el desarrollo de la PTH como agente terapéutico para la OP.

Mecanismos de acción de la PTH sobre el hueso

El objetivo principal de PTH y PTHrP es el osteoblasto inmaduro. En esta célula el receptor tipo I de PTH/PTHrP se encuentra acoplado a la proteína Gs activadora de adenil-ciclase y a la proteína Gq activadora de fosfolipasa C. La PTH requiere de los dos primeros aminoácidos y de alguna parte de la región entre los aminoácidos 25 y 34 para activar Gs, y de la región

de los aminoácidos 28 al 32 para activar Gq. La activación de la adenil-ciclase es esencial para la función de los osteoblastos, aunque la mayor parte de la acción de la PTH sobre el esqueleto parece relacionarse con el adenosin-monofosfato cíclico y la activación de proteín-quinasa, que es una función de los aminoácidos 1 a 7^{21,24}.

Además, la PTH provoca la inducción de diversos genes de factores de crecimiento tales como IGF-I, IGF-II y factor de crecimiento tumoral- β (TGF- β), que actúan estimulando la diferenciación de nuevos osteoblastos y la actividad de los osteoblastos maduros²¹.

No obstante, aún no se conoce con certeza la forma en que se lleva a cabo la acción osteoformadora de esta hormona, que aparece claramente asociada al modo de administración -dosis bajas de forma intermitente-, lo que sugiere la existencia de mecanismos reguladores que sólo serían operativos en esas condiciones y no cuando la PTH está presente de forma continua y a altas dosis.

Algunas posibles explicaciones de este comportamiento óseo de la PTH que se investigan en la actualidad son²⁵:

1. Existencia de receptores diferentes para la acción anabólica y catabólica.
2. Presencia de receptores tipo I para PTH/PTHrP en los osteocitos.
3. Reducción de la apoptosis de los osteoblastos.
4. Actuación a través del sistema del *receptor activator of nuclear factor- β ligand* (RANKL) -ligando del receptor activador del factor nuclear kappa- y de la osteoprotegerina, de manera que la administración continua de PTH originaría un aumento del RANKL, la disminución de la osteoprotegerina y la estimulación de los osteoclastos, y por el contrario, cuando la PTH se administra intermitentemente la alteración del RANKL y de la osteoprotegerina sería sólo transitoria o no ocurriría en absoluto.

Teriparatida

Con esta denominación se designa de forma genérica el fragmento N-terminal compuesto por los aminoácidos 1-34 de la molécula de PTH. En la actualidad se ha aprobado para el tratamiento de la OP postmenopáusica una forma de teriparatida obtenida mediante recombinación genética. Diversos ensayos clínicos han mostrado el perfil de seguridad de este fármaco y su utilidad como tratamiento anabólico de la OP.

Efectos sobre fracturas vertebrales y no vertebrales

La eficacia de teriparatida en la reducción del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales ha sido demostrada en un ensayo clínico doble ciego, controlado y aleatorizado²⁶ en el que se incluyeron 1637 mujeres postmenopáusicas osteoporóticas con fracturas vertebrales previas, que fueron divididas en tres grupos y tratadas con placebo, 20 o 40 μ g diarios de Teriparatida en inyección subcutánea. El seguimiento medio fue de 19 meses (máximo 24 meses) al cabo del cual se había producido un 14% de nuevas fracturas vertebrales en el grupo placebo, y un 5% y 4% en los grupos tratados con 20 y 40 μ g de fármaco activo, respectivamente. La reducción del riesgo de padecer una nueva fractura vertebral fue del 65% y del 69%, respectivamente, para las citadas dosis de PTH (1-34). En cuanto a las fracturas no vertebrales se produjeron en el 6% de las pacientes del grupo placebo y en el 3% de las tratadas con Teriparatida. Esto supuso una reducción del riesgo de fracturas no vertebrales del 53%.

Recientemente se han publicado nuevos datos que avalan el efecto del fármaco sobre la reducción del riesgo de fracturas vertebrales en osteoporosis postmenopáusica²⁷.

En varones con OP se ha comunicado una reducción del 50% en la incidencia de nuevas fracturas vertebrales^{28, 30}, no disponiéndose

de datos sobre fracturas no vertebrales.

Efectos sobre DMO y marcadores bioquímicos del remodelado óseo

En el estudio ya comentado de Neer et al.²⁶ se observó un incremento notable en los valores de DMO en las pacientes que recibieron tratamiento activo respecto a las del grupo placebo, tanto en columna lumbar (9% con 20 μ g y 13% con 40 μ g) como en cuello femoral (3% y 6% para las dos dosis de teriparatida).

En hombres se observa también un aumento de DMO en raquis lumbar del 5,9% y del 9%, y en cuello femoral del 1,5% y del 2,9% en relación con las dosis de 20 y 40 μ g de teriparatida, respectivamente^{29,30}.

Una característica interesante del tratamiento intermitente con PTH (1-34) es que inicialmente produce de forma precoz, en algunos casos ya al final de la primera semana, un manifiesto aumento de los marcadores de formación ósea, y varios meses después este hecho se acompaña del incremento de los marcadores de resorción. El tiempo transcurrido entre la mayor elevación de los marcadores de formación y el subsiguiente aumento de los de resorción se ha denominado ventana anabólica y viene a reflejar con bastante fidelidad la acción osteoformadora de este fármaco^{25,26,29}.

Cambios estructurales asociados con la administración de Teriparatida

El efecto de teriparatida sobre hueso trabecular y cortical se traduce en un aumento de la competencia biomecánica del esqueleto, lo que explica la reducción de la incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales en los pacientes tratados con este fármaco. Se ha podido constatar en diversos estudios que, tanto en animales de experimentación como en humanos, la administración intermitente de Teriparatida produce un aumento del volumen y conectividad del hueso trabecular, mejora la morfología de las trabéculas que pasan a tener una estructura

en placa e incrementa el grosor y el área del hueso cortical dando lugar a un mayor momento de inercia polar y axial, lo que se traduce en un aumento de la resistencia del hueso a la torsión³¹⁻³⁴.

Conclusión

Teriparatida es el primer fármaco con propiedades formado-

ras de hueso aprobado para el tratamiento de la OP postmenopáusica. En USA, también para la OP del varón. Ha evidenciado capacidad para incrementar la DMO y la resistencia del hueso y reducir significativamente el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales. Los efectos adversos que se han detectado^{26,29} -hipercalcemia transitoria, hiperuri-

cemia, vértigos, cefaleas, calambres en miembros inferiores- generalmente han carecido de relevancia clínica y raramente han obligado a interrumpir el tratamiento. Su capacidad para restaurar la arquitectura ósea perdida y mejorar la competencia mecánica del hueso, representan un importante avance en el tratamiento de la OP.

BIBLIOGRAFÍA

1. Who Study Group on Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis. WHO Technical Report Series 843, Geneva, 1994
2. Lewis MK, Blake GM, Fogelman I. Patient dose in dual x-ray absorptiometry. *Osteoporosis Int* 1994; 4: 11-15
3. Johnston CC Jr, Melton LJ III. Bone densitometry. In: Riggs BL, Melton LJ III, (eds.) *Osteoporosis: Etiology, diagnosis and management*. 2ª ed. Philadelphia, Lippincott-Raven 1995: 275-97
4. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis. Prevention, diagnosis and therapy. *JAMA* 2001; 285: 785-95
5. Watts NB, Harris ST, Genant HK et al. Intermittent cyclical etidronate treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 323: 73-79
6. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA et al. Randomized trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. *Lancet* 1996; 348: 1535-41
7. Chesnut CH, Silverman S, Andriano K et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the Prevent Recurrence of Osteoporotic Fractures Study. *Am J Med* 2000; 109: 267-76
8. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH et al. 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
9. Harris ST, Watts NB, Genant HK et al. 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: 1344-52
10. Cranney A, Guyatt G, Griffith L et al. Osteoporosis Methodology Group and the Osteoporosis Research Advisory Group. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. IX Summary of meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 570-78
11. Hochberg MC, Greenspan S, Wasnich RD et al. Changes in bone density and turnover explain the reductions in incidence of nonvertebral fractures that occur during treatment with antiresorptive agents. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1586-92
12. Burr DB, Forwood MR, Fyhrie DP et al. Bone microdamage and skeletal fragility in osteoporotic and stress fractures. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 6-15
13. Boivong G, Meunier PJ. The degree of mineralization of bone tissue measured by Computerized Quantitative Contact Microradiography. *Calcif Tissue Int* 2002; 70: 503-11
14. Turner CH. Biomechanics of bone: determinants of skeletal fragility and bone Quality. *Osteoporosis Int* 2002; 13: 97-104
15. Mashiba T, Hirano T, Turner CH et al. Suppressed bone turnover by bisphosphonates increases microdamage accumulation and reduces some biomechanical properties in dog rib. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 613-20
16. Mashiba T, Turner CH, Hirano T et al. Effects of suppressed bone turnover by bisphosphonates on microdamage accumulation and biomechanical properties in clinically relevant skeletal sites in beagles. *Bone* 2001; 28: 524-31
17. Riggs BL, Hodgson SF, O' Fallon WM et al. Effect of fluoride treatment on the fracture rate in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1990; 322: 802-9
18. Haguenaer D, Welch V, Shea B et al. Fluoride for the treatment of postmenopausal osteoporotic fractures: a meta-analysis. *Osteoporosis Int* 2000; 11: 727-38
19. Seeman E, Delmas PD. Reconstructing the skeleton with intermittent parathyroid hormone. *Trends Endocrinol Metab* 2001; 12: 281-3
20. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Tim D et al. The effects of Strontium Ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350: 459-68
21. Kronenberg HM. PTH: Mechanism of action. In Favus MJ (ed) *Primer on Metabolic Bone Diseases*. 3ª ed. Philadelphia, Lippincott-Raven 1996; 68-70
22. Silverberg SJ, Gartenberg F, Jacobs TP et al. Longitudinal measurements of bone density and biochemical indices in untreated primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 723-28
23. Morley P, Whitfield JF and Willick GE. Parathyroid Hormone: An anabolic treatment for osteoporosis. *Curr Pharma Des* 2001; 7: 671-87
24. Goltzman DN. Interactions of PTH and PTHrp with the PTH/PTHrp receptor and downstream signaling pathways: Exceptions that provide the rules. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 173-77
25. Rubin MR, Bilezikian JP. The anabolic effects of parathyroid hormone therapy. *Clin Geriatr Med* 2003; 19: 415-32

26. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR 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: 1434-41
27. Genant HK, Siris E, Crans GG, Desai D, Krege JH. Reduction in vertebral fracture risk in teriparatide-treated postmenopausal women as assessed by spinal deformity index. *Bone* 2005; 37: 170-4
28. Orwoll ES, Scheele WH, Clancy AD et al. Recombinant human parathyroid hormone (1-34) therapy reduces moderate/severe vertebral fracture incidence in men with low bone density. *J Bone Miner Res* 2001; 16(suppl): S 162
29. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S et al. The effect of teriparatide [(human parathyroid hormone (1-34)] therapy on bone density in men with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 9-17
30. Kaufman JM, Orwoll E, Goemaere S, San Martín J, Hossain A, Dalsky GP et al. Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy. *Osteoporos Int* 2005; 16: 510-16
31. Kneissel M, Boyde A, Gasser JA. Bone tissue and its mineralization in aged estrogen-depleted rats after long-term intermittent treatment with parathyroid hormone (PTH) analog SDZ PTS 893 or human PTH (1-34). *Bone* 2001; 28: 237-50
32. Dempster DW, Cosman F, Kurland ES et al. 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
33. Zanchetta JR, Bogado CE, Ferretti JL 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: 539-43
34. Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH et al. Recombinant human parathyroid hormone (1-34) [Teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1932-41