

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 humanos<sup>11</sup>.

### 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 alter 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, palpitations...etc. En las 43 mujeres que finalizaron el tratamiento con teriparatida y durante el mismo no se observaron nuevas fracturas.

En 4 varones se aceptó el empleo de teriparatida mediante uso compasivo, dado que se trataba de OP establecida con fracturas múltiples y presencia de varios factores de riesgo de OP en cada paciente. Durante los 8 meses de tratamiento, todos los varones finalizaron el tratamiento de forma satisfactoria, sin efectos secundarios y sin aparición de nuevas fracturas. Se concluye que la teriparatida es un fármaco seguro, aunque caro que debe ser empleado con independencia del sexo tanto en pacientes con fracturas como en aquellos que sin ellas presenten un índice de T en la densitometría ósea y/o varios factores de riesgo para OP.

**Palabras clave:** Osteoporosis postmenopáusica, osteoporosis varón, teriparatida.

## INTRODUCCIÓN

La Teriparatida es un péptido análogo a la Paratohormona (PTH) humana que consta de los 34 aminoácidos del extremo terminal de dicha hormona. Se sintetiza mediante ingeniería genética y basa su paradójico efecto antiosteoporótico en la forma de su administración. Cuando se inyecta PTH en forma de pulsos en lugar de infusión continua, se produce un aumento de masa ósea por estímulo directo sobre los osteoblastos.

La teriparatida reduce el riesgo de nuevas fracturas vertebrales<sup>1</sup> y dicho efecto persiste al menos 18 meses después de haber finalizado el tratamiento<sup>2</sup>. Está indicada para el tratamiento de la OP establecida en mujeres posmenopáusicas. El objetivo del presente trabajo es presentar la experiencia clínica obtenida con el tratamiento de teriparatida en un grupo de pacientes con OP tanto mujeres como varones. La razón por la que la indicación del uso de teriparatida en varones en Estados Unidos ha sido aprobada y no lo ha sido en Europa, se debe a diferentes criterios de las autoridades sanitarias. Así las autoridades sanitarias europeas sólo consideran eficaz el fármaco que demuestra reducción en fracturas vertebrales, mientras que las autoridades sanitarias norteamericanas consideran suficiente

el aumento de la densidad mineral ósea (DMO) para su aprobación. Kaufman y cols<sup>3</sup> evidenciaron que teriparatida es eficaz en el tratamiento de la OP y en la reducción del riesgo de fracturas vertebrales independientemente del sexo del paciente.

## PACIENTES Y MÉTODO

Se estudiaron 51 pacientes ambulatorios diagnosticados de OP, de los cuales 47 eran mujeres posmenopáusicas y 4 varones con fracturas vertebrales OP. Antes de comenzar el tratamiento con teriparatida se practicaron una analítica que incluía velocidad de sedimentación globular, hemograma, proteína C reactiva, glucosa, calcio, fósforo, enzimas hepáticas, tirotropina, PTH intacta, calciuria de 24 horas y el índice 11-Deoxipiridolina/Creatinina en la segunda orina de la mañana estando en ayunas. Estos controles se repitieron a los 6, 12 y 18 meses siguientes.

Se realizó en todos los pacientes, al inicio y a la finalización del estudio, una radiografía de pelvis en antero-posterior y lateral de columna dorsal y lumbar.

La masa ósea se midió en todos los pacientes con un densitómetro Osteocore III en el ámbito de columna lumbar y cuello femoral.

Se consideró que un paciente había recibido tratamiento antirresortivo cuando la toma del fármaco se había mantenido durante un año.

## RESULTADOS

### Tratamiento en mujeres

La edad media de las 47 mujeres posmenopáusicas fue  $73 \pm 6,9$  años (rango: 61-88 años). El índice medio de T fue  $3,55 \pm 0,68$  DE en cuello femoral o columna lumbar. En 22 mujeres (47%) se detectaron factores de riesgo para OP. En 12 (25%) de estas pacientes se constataron varios factores de riesgo. La menopausia precoz fue el más frecuente. Otros factores que se observaron fueron el tratamiento con corticoides, enfermedades reumáticas inflamatorias, consumo de tabaco, baja ingesta de lácteos y tener un familiar de primer grado con OP.

Antes de instaurar el tratamiento con

teriparatida, 38 pacientes (81%) habían recibido tratamiento antirresortivo al menos durante un año. El tiempo medio de tratamiento antirresortivo fue de  $3,34 \pm 3$  años (rango: 1-10 años). Los difosfonatos fueron los fármacos más empleados. De las pacientes tratadas previamente, 18 (38%) de ellas, habían recibido más de un fármaco de forma secuencial o conjuntamente.

En 43 pacientes (91%), se demostró la presencia de OP establecida. El número medio de fracturas antes de iniciar la teriparatida fue de  $2,23 \pm 1,37$  (rango: 1-5). Las fracturas vertebrales fueron las más frecuentes, con localización desde la sexta dorsal a cuarta lumbar. Durante los dieciocho meses que duró el tratamiento con teriparatida no se observaron nuevas fracturas.

La decisión del inicio de tratamiento con teriparatida fue la presentación de nuevas fracturas en 34 pacientes (72%) y/o la aparición de dolor axial mecánico con disminución de talla en 23 mujeres. A todos los pacientes se les explicó el manejo de la pluma antes de comenzar con el tratamiento, consiguiendo en la mayoría de los pacientes la auto administración del fármaco.

El periodo de tratamiento de 18 meses lo completaron 41 pacientes (87%) y las 6 restantes lo abandonaron fundamentalmente por efectos secundarios o incomodidad de la vía de administración. En cuanto a los efectos secundarios, 9 mujeres (19%) presentaron alguno de ellos, siendo leves, aparecieron al inicio del tratamiento y desaparecieron en algunos casos con el uso continuado del fármaco: molestias digestivas (náuseas, pirosis y dolor abdominal): 3 pacientes; Palpitaciones: 1 paciente; Hipercalcemia leve sin hipercalciuria: 2 pacientes y Dolor en el punto de inyección, artralgias y mareos: 3 pacientes.

### Tratamiento en varones

Se autorizó mediante uso compasivo el tratamiento con teriparatida en 4 varones con OP establecida.

*Varón 1.* Paciente de 70 años diagnosticado de espondilitis anquilosante sin tratar. Acudió a la consulta por dolor

lumbar muy intenso. En la radiología de columna se observaron acúñamientos vertebrales en L3 y L4. La densitometría ósea en columna lumbar mostró un índice de T de -2,66 DE. Nunca había recibido tratamiento para la OP. Se inició tratamiento con teriparatida y fentanilo transdérmico para alivio del dolor. El paciente completó los 18 meses de tratamiento sin que aparecieran efectos secundarios ni nuevas fracturas.

*Varón 2.* Paciente de 77 años, diagnosticado de Artritis Reumatoide corticodependiente con fracturas vertebrales múltiples a nivel D8, D9, L1 y L3. No había recibido fármacos antirresortivos. Recibió tratamiento con teriparatida durante 18 meses sin efectos secundarios.

*Varón 3.* Paciente de 69 años, con antecedentes de toma de corticoides a altas dosis por un tumor cerebral benigno y tabaquismo. Presentaba acúñamientos vertebrales y densitometría ósea lumbar con índice de T de -3 DE. Seguía tratamiento con alendronato semanal desde hacía 3 años. Al detectarse una nueva fractura vertebral en L3 se decide suspender antirresortivo e iniciar tratamiento con teriparatida durante 18 meses, con buena respuesta y sin efectos secundarios.

*Varón 4.* Paciente de 76 años, médico jubilado con broncopatía crónica, fumador, que había sido diagnosticado de adenocarcinoma de próstata y recibía

tratamiento hormonal desde hacía varios años. Acudió a la consulta por dolor dorsal observándose una fractura osteoporótica en la D9. La densitometría ósea lumbar mostraba un índice de T de -2,9 DE. Se inició tratamiento con calcitonina intranasal durante unos meses y posteriormente con alendronato durante 2 años.

En una nueva visita vuelve a referir dolor axial presentando nueva fractura vertebral en L1. Una vez comprobado el origen osteoporótico se decide cambio de tratamiento e inicio con teriparatida.

Aunque no se llevó a cabo ninguna medición del dolor de forma objetiva, los pacientes (mujeres y varones) que completaron el tratamiento con teriparatida, refirieron una mejoría considerable del dolor e incluso llegaron a necesitar menos analgésicos.

El alendronato fue el fármaco que se instauró tras finalizar con la teriparatida tanto en varones como en mujeres para mantener la masa ósea e incluso incrementarla de acuerdo con los resultados de estudios previos<sup>4</sup>.

### CONCLUSIÓN

La teriparatida parece un fármaco seguro y bien tolerado que debería ser empleado con independencia del sexo en aquellos pacientes con osteoporosis y alto riesgo de fractura. Aunque esté indicada para el tratamiento de la osteoporosis

establecida en mujeres postmenopáusicas, dado que es un fármaco osteoformador, que aumenta la masa ósea de forma rápida, este tratamiento debería de instaurarse de forma precoz, en pacientes con alto riesgo de presentar fracturas. El esperar a que se produzcan fracturas, merma también las posibilidades del fármaco ya que se ha comprobado que el hueso responde mejor a la teriparatida cuando no ha sido tratado previamente con un antirresortivo.

### BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Neer RM et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in post menopausal women with osteoporosis. N. Engl. J. Med 2001; 344: 1434-1441.
- 2.- Tashjian A. Et al. Teriparatide (Human PTH 1-34): 2.5 years of experience and the Use and Safety of the drugs for treatment of Osteoporosis. J. Bone Miner Res. 2006;1:354-65.
- 3.- Kaufman JM, Orwoll E, Goemaere S, et al. Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis: treatment and discontinuation of therapy. Ost Int 2005;16:510-516.
- 4.- Kurland ES, S  ller SI, Diamond B, et al. The importance of bisphosphonate therapy in maintaining bone mass in men after therapy with teriparatide. Ost Int 2004; 15: 992-997.