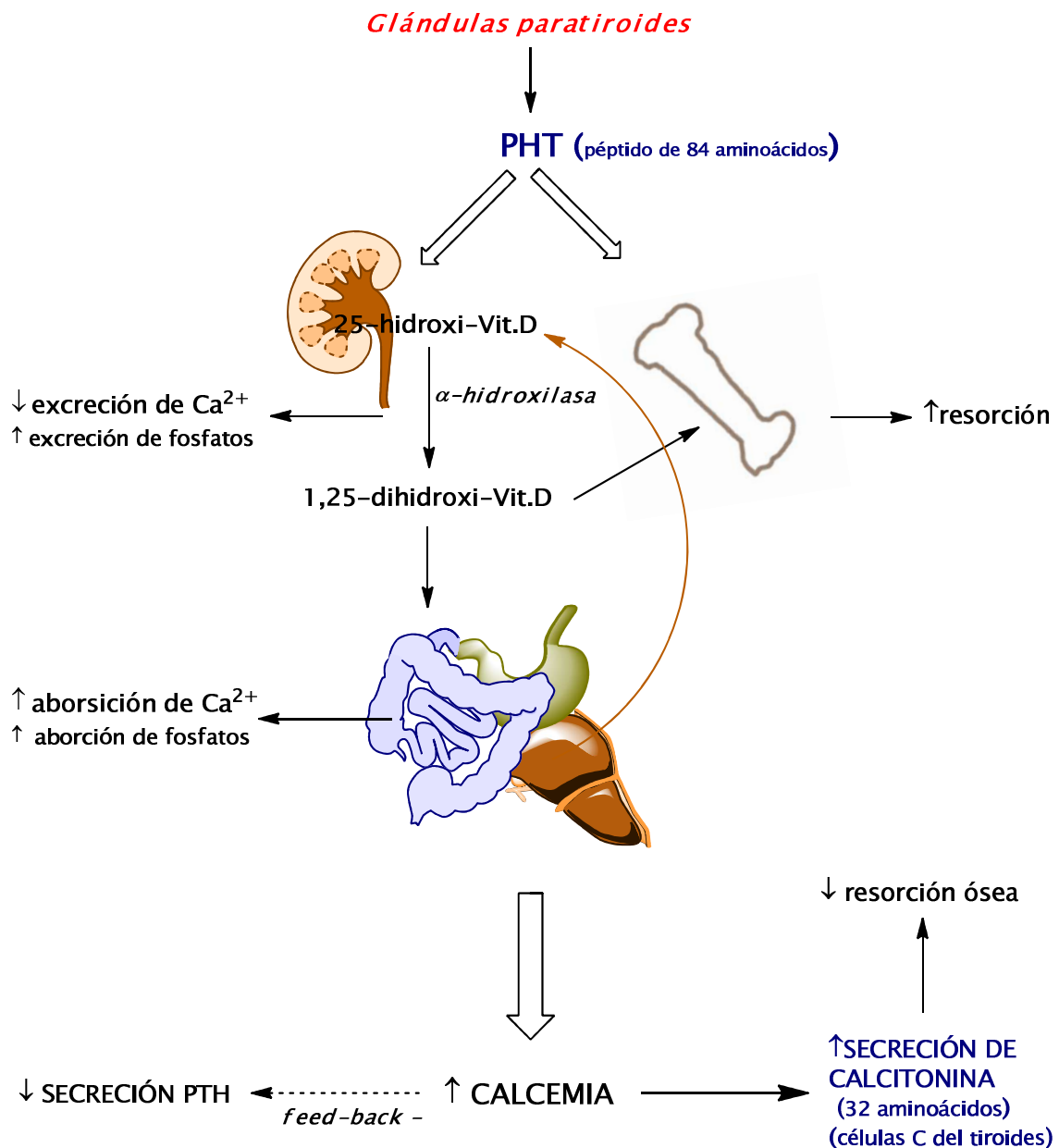


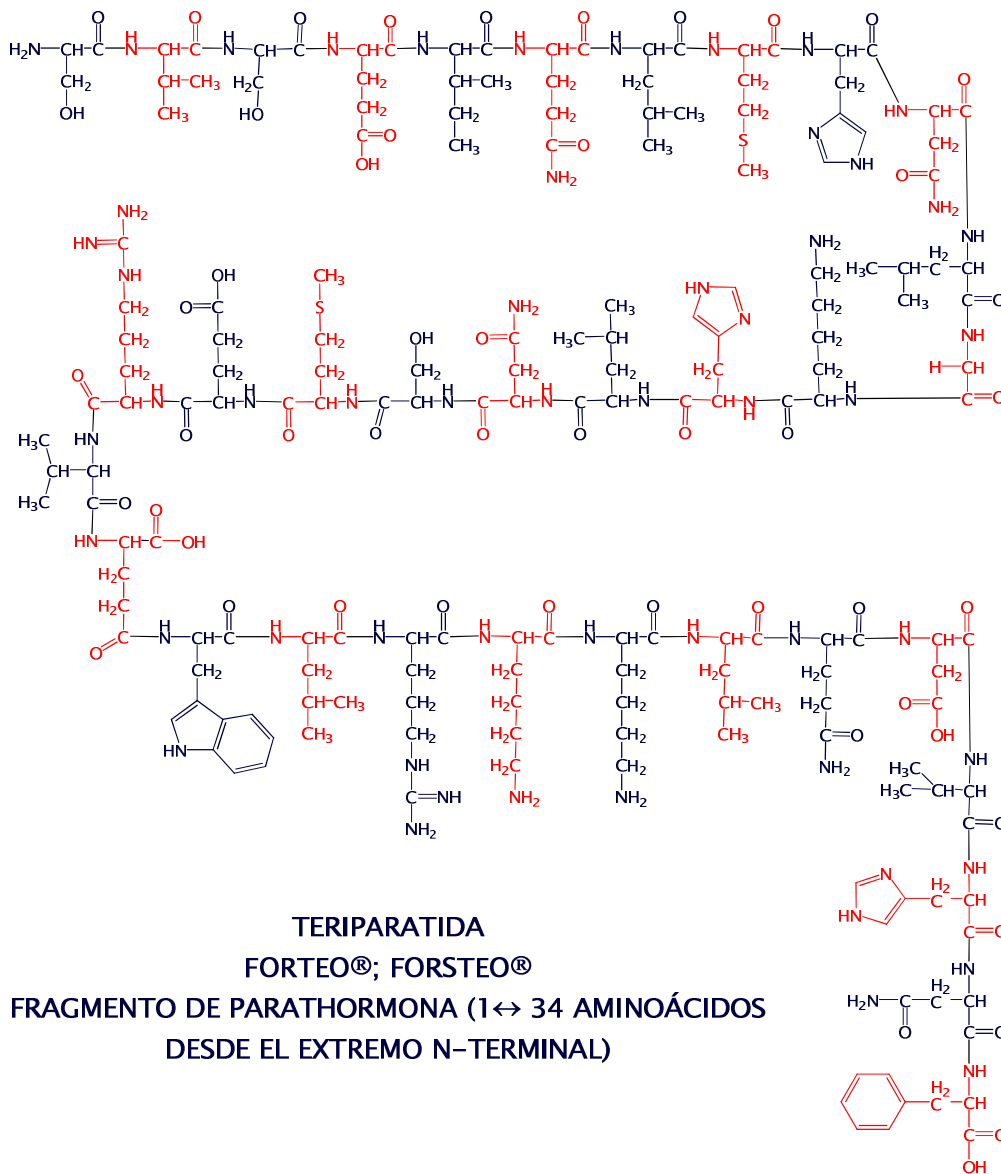
TERIPARATIDA (FORSTEO®; FORTEO®)

Los efectos anabolizantes de la hormona paratiroidea (parathormona) se descubrieron el 1932. No se prestó interés a este hecho hasta que en 1974 se logró la síntesis de la hormona, de 84 aminoácidos. Se estudiaron diferentes fragmentos de la proteína al objeto de lograr un péptido de menor tamaño que mantuviese las propiedades anabolizantes de la parathormona (PTH). Y así es como se llegó a la teriparatida, el fragmento de 34 aminoácidos, comercializado por *Eli Lilly* como Forsteo® o Forteo®.

Farmacología.-



Teriparatida es un fragmento de la parathormona (PTH) natural humana, constituido por los 34 primeros aminoácidos a contar desde el extremo N-terminal de la parathormona natural.



La secuencia aminoácida es:

H₂N-Serina-Valina-Serina-Glutámico-Isoleucina-Glutamina-Leucina-Metionina-Histidina-Asparagina-Leucina-Glicina-Lisina-Histidina-Leucina-Asparagina-Serina-Metionina-Glutámico-Arginina-Valina-Glutámico-Triptófano-Leucina-Arginina-Lisina-Lisina-Leucina-Glutamina-Aspártico-Valina-Histidina-Asparagina-Fenilalanina-CO₂H

Se comercializa como una pluma precargada para 28 administraciones, inyectándose 20mcg de Teriparatida con cada actuación.

La teriparatida se obtiene por bioingeniería en *Escherichia coli*. El péptido interactúa con el receptor tipo 1 de la PTH. Este receptor se trata de una proteína G (las proteínas G están involucradas en la transducción de señales en las células). El receptor tipo 1 de la PTH se localiza principalmente en los osteoblastos y en las células de los túbulos renales.

De estudios de afinidad, se infiere la existencia de otro receptor para la PTH (receptor tipo 2), con mayor afinidad por el extremo C-terminal de la PTH.

La unión del ligando al receptor tipo 1 de la PTH (recordar, una proteína G) activa la enzima “adenilato-ciclasa” que cataliza la reacción ($ATP \rightarrow AMP_C$); activando también un conjunto de fosfolipasas (A, C y D).

Los fragmentos de la PTH [(1 → 31), (1 → 34) y (1 → 38)] ejercen un efecto anabólico sobre el hueso similar al de la PTH completa (1 → 84).

Los estudios llevados a cabo en ratones *knock-out* han demostrado que el receptor tipo-1 de la PTH es esencial para el desarrollo normal del hueso y la homeostasis del calcio.

Cinética de la teriparatida.-

- Biodisponibilidad \approx 95% (inyección subcutánea)
- $T_{MÁX} \approx$ 30 minutos (tiempo para la $C_{MÁX}$ tras la inyección subcutánea)
- $T_{1/2} \approx$ 75 minutos (inyección subcutánea) (tras inyección IV, $T_{1/2} \approx$ 10 minutos)
- Concentraciones séricas en hombres son entre un 20% y un 30% inferiores a las de las mujeres
- Metabolismo: hepático y renal
- Interacciones: no se han descrito

Los efectos del tratamiento intermitente o continuo con parathormona (o con su forma abreviada, teriparatida) varían de modo considerable. Así, la terapia intermitente con teriparatida incrementa el número de osteoblastos y la consiguiente formación de hueso, efecto que es mediado por la disminución de la apoptosis osteoblástica y un aumento de la activación de los osteoblastos y de los pre-osteoblastos.

Por el contrario, la terapia continua con teriparatida da lugar a resorción ósea e hipercalcemia.

A partir del descubrimiento en la década de 1990 del receptor RANK (acrónimo en inglés de Receptor Activator Nuclear $\kappa\beta$) y de su ligando (RANKL). La interacción de RANK con su ligando (RANKL) (esto es, $\text{RANK} \leftrightarrow \text{RANKL}$) incrementa la osteoclastogénesis. Existe un antagonista fisiológico del receptor RANK denominado OPG (OsteoProteGerina). La actividad osteoclástica depende de la interacción con el receptor RANK de su agonista (RANKL) o antagonista (OPG).

Se ha demostrado que, en determinados cultivos celulares, la PTH incrementa la síntesis del agonista (RANKL), con el resultado de una mayor actividad osteoclástica (resorción ósea).

Se ha evidenciado en ratas macho que la administración intermitente de teriparatida aumenta la actividad osteoblástica (incrementando la síntesis de OPG); mientras la estimulación continua con PTH estimula la actividad osteoclástica (incrementado la síntesis del ligando RANKL).

Estudios clínicos.-

Resumen del estudio de *Neer* y colaboradores (*Neer, R. M., C. D. Arnaud, J. R. Zanchetta, R. Prince, G. A. Gaich, J. Y. Reginster, A. B. Hodsmann, E. F. Eriksen, S. Ish-Shalom, H. K. Genant, O. Wang & B. H. Mitlak. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. New Engl. J. Med., 2001; 344: 1434-1441*).

Resumen del estudio:

- **Número de participantes:** 1.637 mujeres postmenopáusicas (+ 5 años desde la última menstruación), con diagnóstico de osteoporosis:
 - Una fractura vertebral moderada (altura vertebral < 75%) + baja densidad mineral ósea (*T-score* < 1,0).
 - Dos fracturas vertebrales leves (altura vertebral < 80%).
- **Distribución aleatoria en tres grupos de tratamiento.**
 - Teriparatida 20mcg/día + 1g Ca^{2+} /día + 400UI \leftrightarrow 1200UI Vit. D/día.
 - Teriparatida 40mcg/día + 1g Ca^{2+} /día + 400UI \leftrightarrow 1200UI Vit. D/día.
 - Placebo + 1g Ca^{2+} /día + 400UI \leftrightarrow 1200UI Vit. D/día.

Mientras se estaba realizando este estudio, se conocieron el incremento de osteosarcoma en los experimentos en ratas. Se decidió, por precaución, terminar el estudio antes de tiempo. La duración media de los tratamientos fue de 18 meses (duración máxima: 24 meses).

- **Resultados.**

vertebrales (confirmación radiológica) fue del 65% [45%↔78%], y del 69% [50%↔81%], en los brazos del estudio tratados respectivamente con 20mcg y 40mcg de teriparatida cada 24 horas.

Durante el tiempo de estudio, un 14% de las pacientes del grupo placebo sufrieron una fractura vertebral; mientras que este porcentaje fue del 5% y 4% respectivamente en los grupos de estudio tratados con teriparatida.

La protección frente a las fracturas con teriparatida solo resultaron evidentes al cabo de 12 meses de iniciado el tratamiento (notar que el efecto protector con bisfosfonatos es evidente desde el inicio del tratamiento). Así mismo, la disminución de la incidencia de fracturas con teriparatida se extiende más allá de la duración de los tratamientos.

La incidencia de nuevas fracturas distintas de las fracturas vertebrales durante la duración del estudio fue del 9,7% (grupo placebo); y del 6,3% y 5,8% en los grupos que fueron tratados con teriparatida.

Así pues, considerando los resultados globalmente (reducción de fracturas vertebrales y no-vertebrales) la teriparatida disminuyó la incidencia de fracturas en un 35% (grupo tratado con 20mcg diarios); y 40% (grupo tratado con 40mcg diarios).

Un análisis más pormenorizado de los resultados muestra que al cabo de 18 meses (duración promedio del estudio), la densidad mineral ósea aumentó en la región lumbar (Δ : +9,7%) y en la inserción del fémur (Δ : +2,6%), pero disminuyó en el extremo distal del hueso radial del antebrazo (Δ : -2,1%).

Durante el primer año de tratamiento con teriparatida se observa tanto un incremento de los marcadores de formación ósea (PICP sérico, PIPN, fosfatasa alcalina), como de los marcadores de resorción (piridolina urinaria y NTX).

Tal vez lo más importante es que teriparatida mejora la calidad del hueso (su arquitectura interna), lo que se manifiesta como un mayor grosor del hueso cortical y una conectividad más elaborada del hueso trabecular.

- **Otros efectos observados durante los estudios clínicos con teriparatida.**

La concentración de Ca^{2+} en plasma alcanza un máximo transcurridas entre 4 horas y 6 horas de la inyección subcutánea de teriparatida; la hipercalcemia se mantiene durante las 16 horas a 24 horas tras la inyección. Así mismo, se observa una disminución del fosfato sérico.

Por otra parte, los niveles de 1,25-dihidroxicolecalciferol (1,25-dihidroxi-vitamina D) aumentan aproximadamente un 19%; prácticamente la misma proporción en que disminuyen los niveles de su precursor (25-hidroxi-vitamina D). Recuérdese que: **25-hidroxi-vitamina D \rightarrow 1,25-dihidroxi-vitamina D** en el riñón, reacción catalizada por la enzima α -hidrolasa. Y que esta reacción se activa de modo fisiológico por la parathormona).

Tratamiento en mujeres post menopáusicas

El tratamiento con Teriparatida en mujeres post menopáusicas es adecuado en mujeres con un elevado riesgo de fracturas, incluyendo aquellas con historia previa de fracturas osteoporóticas; con múltiples factores de riesgo para fracturas; y cuando la respuesta al tratamiento con Bifosfonatos ha resultado ineficaz.

Teriparatida está siendo empleado como tratamiento para estimular la consolidación de fracturas vertebrales. En este momento, hay estudios en curso; aunque, que yo sepa, los resultados, preliminares o conclusivos, no han sido publicados para esta indicación concreta.

En ensayos clínicos a largo plazo llevados a cabo en mujeres post menopáusicas, en el grupo tratado con Teriparatida se redujo el riesgo de nuevas fracturas vertebrales (seguimiento radiográfico) en relación al grupo tratado con placebo. Teriparatida también redujo la incidencia de fracturas no vertebrales e incrementó la densidad ósea en la zona lumbar, cuello femoral, rodilla, trocánter, intertrocánter, y el triángulo de *Ward* (estudios comparativos frente a placebo).

Tratamiento secuencial de teriparatida y bisfosfonatos.

Administración

Adultos: Tratamiento de la osteoporosis: 20mcg una vez al día, vía subcutánea, administrado en el pliegue de la pared abdominal. Los estudios sobre Teriparatida no abarcan más de años, tiempo durante el cual se considera seguro el uso del medicamento, al menos de momento.

El tiempo de máximo de uso en la Unión Europea es de 18 meses. En USA la duración máxima de tratamiento es de 24 meses.

El coste anual promedio de tratamiento en Europa es de 6.800 € al año.

Efectos adversos.-

Los efectos adversos más comunes asociados al tratamiento con teriparatida son náusea, vértigo, cefalea y calambres en las piernas. Estos efectos son responsables de la suspensión del tratamiento en el 6% de los pacientes.

Los cuadros de hipercalcemia se presentan, al menos una vez, en el 11% de los pacientes; pero solo en un 0,2% de los casos determinan la suspensión de los tratamientos instaurados.

Además, la teriparatida (y de la parathormona), cuando se administra de modo intermitente en *bolus*, ↑ la excreción urinaria de Ca^{+2} , Mg^{2+} y ácido úrico. Estos efectos son opuestos a los observados durante la infusión continua de PTH (o sus versiones acortadas), o durante la secreción fisiológica de PTH.

El hiperparatiroidismo primario se asocia con enfermedad cardiovascular, hipertensión, úlcera péptica, fracaso renal y cálculos renales. Por suerte, ninguno de estos efectos se ha comunicado durante los tratamientos con teriparatida. Curiosamente, durante las primeras dosis con teriparatida se han producido cuadros de hipotensión ortostática de duración relativamente breve (minutos a horas), que se solucionan espontáneamente durante los tratamientos continuados.

Estudios toxicológicos.-

En estos estudios se administraron dosis de 0mcg/Kg (placebo), 5mcg/Kg, 30mcg/Kg ó 75mcg/Kg, a ratas Fischer, durante 2 años a partir de la 6ª u 8ª semana de vida del animal. Los animales desarrollaron osteosarcoma con las siguientes incidencias: 0%, 5%→7%; 20%↔35%; y 38%↔52%). La dosis más baja usada en este estudio toxicológico (5mcg/Kg) fue entre 4 veces y 5 veces superior a la máxima dosis estudiada en humanos (40mcg diarios). Y el tratamiento en ratas se prolongó durante casi el 80% de sus vidas, mientras el uso en humanos apenas se extiende el 3% de la esperanza de vida.

Todos los participantes en ensayos clínicos fueron estudiados más allá de la duración de estos estudios clínicos. Ninguno de los 2.800 participantes en estos estudios desarrolló osteosarcoma [datos proporcionados por el fabricante Eli Lilly].

Dada su indicación principal (osteoporosis postmenopáusica) no es previsible su uso en niños, embarazadas o madres lactantes. Pero, en cualquier caso, su empleo está absolutamente contraindicado.

Tampoco debe usarse en situaciones de hipercalcemia de cualquier causa, enfermedad de Paget, ni tumores o metástasis óseas.

La teriparatida no altera la farmacodinamia de los derivados digitálicos. Sin embargo, la hipercalcemia, consecuencia en ocasiones del tratamiento con teriparatida, incrementa los efectos de la intoxicación digitálica. Se ha de prestar atención a este hecho.

Valoración de la teriparatida.-

Teriparatida es el primer medicamento anabolizante para tratar la osteoporosis postmenopáusica; siendo también efectiva para tratar la osteoporosis masculina y la osteoporosis yatrogénica causada por corticosteroides y algunos fármacos antiepilépticos.

Teriparatida reduce el riesgo de fracturas vertebrales en un 65% (*New Engl. J. Med.* 2001; 344: 1434-41). Si se toma como criterio el incremento de la densidad mineral ósea, teriparatida es más eficaz que la farmacoterapia anti-resortiva (*J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2002; 87: 4528-4535). Observaciones en biopsias de la cresta ilíaca muestran que teriparatida mejora el grosor del hueso cortical y la conectividad del hueso trabecular (*J. Bone Miner. Res.* 2003; 18: 1932-41).

Durante el tratamiento con teriparatida se observa una disminución de la densidad mineral ósea en el antebrazo distal. La explicación: una mayor remodelación (turnover) del hueso radial con una disminución asociada de la densidad mineral ósea, si bien que la fortaleza del hueso recién formado resulte afectada. El diámetro óseo, el contenido mineral del hueso (no la densidad ósea) y el entramado interno (esto es, la calidad del hueso) mejoran de modo sustancial.

El incremento observado en la densidad mineral desde el inicio del tratamiento con fármacos anti-resortivos (bisfosfonatos) se explica por la inhibición de la remodelación ósea.

Las terapias anti-resortivas y anabolizantes tienen distintos mecanismos de acción. Y, así, la prevención de fracturas es un hecho desde el comienzo del tratamiento anti-resortivo; mientras que el efecto de la teriparatida (efecto anabolizante) solo es evidente al cabo de entre 10 meses y 1 año de instaurar el tratamiento.

El efecto de teriparatida sobre la densidad mineral es similar en hombres y mujeres. Sin embargo, no existen estudios sobre la reducción en la incidencia de fracturas en hombres, porque el parámetro del estudio fue la variación de la densidad ósea mineral, y no el índice de fracturas no-vertebrales. El estudio no llegó a concluirse y, por consiguiente, no fue posible consignar diferencias en el riesgo de fracturas entre los grupos tratados con teriparatida y placebo.

Teriparatida es eficaz en la osteoporosis debida al tratamiento con corticosteroides.

De las dos dosificaciones estudiadas con teriparatida (20mcg ó 40mcg diarios), la dosis de 40mcg incrementa solo ligeramente el beneficio terapéutico, pero aumenta significativamente la incidencia de efectos adversos. De ahí, que la dosis óptima diaria se haya establecido en 20mcg.

Se ha demostrado que la terapia secuencial con parathormona (1↔84) y alendronato (un bisfosfonato) tiene un efecto aditivo sobre la densidad mineral ósea (*J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2000; **85**: 2129–2134). Cabe extrapolar esta observación a la forma acortada de parathormona (teriparatida [1↔34]).

La administración subcutánea diaria puede conllevar problemas de incumplimiento terapéutico (adherencia al tratamiento, según la jerga actual). Los únicos datos disponibles son los obtenidos durante los ensayos clínicos. En éstos, el cumplimiento terapéutico se ha estimado entre un 70% y un 80%.

El tratamiento con teriparatida es bien tolerado. Los estudios toxicológicos han sido obtenidos en experimentos con ratas. Estos estudios no deben extrapolarse a los humanos. En primer lugar, no se han observado casos de osteosarcoma en humanos ni otros primates tratados con teriparatida, parathormona, ni otras versiones acortadas de PTH. Se debe tener en cuenta que la incidencia de osteosarcoma en la población general es muy baja (4↔8 casos por millón de personas, año). Ninguno de los estudios realizados en primates tienen suficiente potencia estadística para poner en evidencia cualquier incremento, siquiera residual, en la incidencia de osteosarcoma.

Solo se han comunicado cinco casos de hiperparatiroidismo y osteosarcoma. Los estudios llevados a cabo en Suecia y Estados Unidos, no han encontrado vínculo alguno entre tratamiento con teriparatida (o parathormona) y mayor incidencia de osteosarcoma.

Además, uno de los efectos mediados por la interacción de PTH con su receptor tipo-2 es la estimulación de la apoptosis, circunstancia que podría, al menos bajo consideraciones teóricas, ejercer un efecto protector frente al cáncer. Las versiones acortadas de PTH (teriparatida) apenas interaccionan con el receptor tipo-2, ya que la interacción con éste depende del extremo C-terminal de la proteína. Por ello, la teriparatida no induciría (o lo haría mínimamente) la apoptosis.

Para entender la mayor incidencia de osteosarcoma en los estudios en ratas se deben tener en cuenta algunos aspectos: (1º) las dosis de teriparatidas usadas en ratas superaban en varios órdenes de magnitud las prescritas en humanos; (2º) las ratas fueron tratadas durante el 70%↔80% de su vida, mientras en los humanos la duración del tratamiento con teriparatida apenas supone el 3% de la esperanza de vida; (3º) las

ratas crecen longitudinalmente durante toda su vida, y el efecto de la teriparatida es sobre la modelización de su esqueleto, a diferencia de los humanos cuyo crecimiento longitudinal cesa durante la pubertad, y el efecto de la teriparatida, cuando se prescribe, solo influye en la remodelación del esqueleto; y (4º) teriparatida no es genotóxico: durante los estudios clínicos “pivotal” se observa una ligera disminución de la incidencia de todos los tipos de cáncer. Recomendando leer: *J. Bone Miner. Res.* 2002; **17**:1151-1161.

Como conclusión:

Teriparatida es el primer tratamiento anabólico efectivo. Se prescribe en plumas precargadas (similares a las usadas para la inyección de insulinas) en una dosis diaria de 20mcg, durante 18 meses (Unión Europea) ó 24 meses (USA).

La indicación es: osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con una desviación de -2,5 (en relación al valor promedio para su edad) y que hayan sufrido 1 o más fracturas vertebrales durante el lustro siguiente a la menopausia. El tratamiento también se considera en hombres (desviación de -2,5 en el valor densitométrico normalizado para su edad y que hayan sufrido 1 o más fracturas vertebrales).

También se considera adecuado en la corrección de la osteoporosis derivada del tratamiento con corticosteroides.

En mujeres, la teriparatida se puede asociar con tratamiento hormonal sustitutivo.

Naturalmente es necesario un aporte de vitamina D (mínimo diario. 800 U.I.) y sales de calcio (que aporten un mínimo de 1g de Ca²⁺).

Cuando se termina un ciclo de tratamiento con teriparatida, se recomienda continuar con tratamiento antiresortivo (bisfosfonatos).

Perspectivas de futuro.-

Los resultados de experimentos en ratas indican que la inyección subcutánea de teriparatida (34 primeros aminoácidos de la parathormona) podría resultar eficaz para acelerar la consolidación de fracturas con independencia de la edad. Todavía más: los estudios preliminares indican que teriparatida es más osteogénica en animales jóvenes

Se están diseñando matrices de colágeno conteniendo plásmidos con genes codificadores de teriparatida. Estas matrices de colágeno se implantarían quirúrgicamente en las fracturas. El callo de fractura (los fibroblastos), producirían *in situ* teriparatida que aceleraría la recuperación de las fracturas.

Otra línea de investigación es su potencial utilidad para frenar la erosión ósea en la osteoartritis.

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Zaragoza