

TRATAMIENTOS ANABÓLICOS PARA OSTEOPOROSIS: HORMONA PARATIROIDEA (PTH) PRIMERA PARTE

*Dra Beatriz Oliveri**

** Directora Asociada Centro de Osteopatías Médicas "Dr Carlos Mautalen". Investigadora del CONICET- Médica de Planta de la Sección Osteopatías Médicas del Hospital de Clínicas. Universidad de Buenos Aires.*

El artículo revisa el uso de la hormona paratiroidea (PTH) en el tratamiento de la osteoporosis, cuyo efecto anabólico consiste en aumentar rápida y substancialmente la densidad mineral ósea principalmente a nivel de hueso trabecular, mejorar la calidad ósea y reducir el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres con osteoporosis postmenopáusia.

INTRODUCCIÓN

La osteoporosis postmenopáusia se caracteriza por un aumento no balanceado del remodelamiento óseo en el cual la resorción ósea excede a la formación, causando una disminución de la densidad mineral ósea (DMO) con alteración de la microarquitectura y un mayor riesgo de fracturas osteoporóticas¹.

El objetivo fundamental del tratamiento de los pacientes con osteoporosis es incrementar la densidad y la calidad óseas para mejorar la resistencia ósea y disminuir el riesgo de fracturas osteoporóticas.

Existen dos categorías de fármacos para el tratamiento de osteoporosis: los que reducen el remodelamiento óseo (antiresortivos o anticatabólicos) y los que estimulan la formación ósea (anabólicos)².

La parathormona (PTH) es una medicación anabólica por excelencia. Los estudios principales del tratamiento de la osteoporosis con PTH se han realizado con el fragmento 1-34 de la PTH recombinante humana o teriparatide (TPTD) o el fragmento de PTH 1-34 obtenido por síntesis química y la PTH (1-84), molécula intacta recombinante humana³⁻⁵. En las formas aprobadas para tratamiento de la osteoporosis la administración es subcutánea y en general se utilizan jeringas-lapiceras que proveen las dosis necesarias para un mes o quince días de tratamiento. El período de tratamiento varía entre 18 y 24 meses.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LA PTH

El efecto anabólico sobre el tejido óseo de la administración intermitente de PTH difiere del efecto catabólico característico de la hipersecreción crónica sostenida en el hiperparatiroidismo, principalmente sobre el hueso cortical. La administración intermitente de PTH incrementa el número y la actividad de los osteoblastos (OBL), que son las células encargadas de la formación ósea, así como también, disminuye la apoptosis de los mismos⁶. En cambio, la hipersecreción continua provocan el aumento del cociente RANK-L/OPG cuya consecuencia es el predominio de la resorción ósea y la hipercalcemia.

La PTH estimula la formación ósea tras aumentar la aposición en cada unidad ósea, observándose un aumento del ancho tanto trabecular como cortical, e incluso de la conectividad trabecular, con la consecuente mejoría de la microarquitectura y de las propiedades biomecánicas del hueso^{7,8}. Además, existe evidencia, tanto por estudios histomorfométricos como por la evaluación de marcadores bioquímicos, de que la TPTD es capaz de estimular la formación ósea directamente sin resorción previa⁹. Este último efecto es el que ha dado origen al concepto de la ventana anabólica, que abarca el período de tiempo en el cual la PTH estimula precozmente la formación ósea antes que la resorción.

INDICACIONES DEL TRATAMIENTO CON PTH

Los candidatos para el tratamiento con PTH son fundamentalmente pacientes con osteoporosis severa con un alto riesgo de fractura. En este grupo se encuentran los pacientes con fracturas vertebrales previas, una densidad mineral ósea con un T score muy disminuido y los pacientes que a pesar de haber realizado un tratamiento con agentes anti-resortivos, y habiendo descartado todas las causas de osteoporosis secundaria, presentan nuevas fracturas o una disminución progresiva de la densidad mineral ósea.

El uso de la PTH ha sido evaluado en el tratamiento de la osteoporosis tanto de las mujeres postmenopáusicas como en hombres, en la osteoporosis glucocorticoidea y en mujeres premenopáusicas tratadas con análogos del factor liberador de Gonadotropinas (GnRH), que produce un déficit estrogénico agudo^{3,4,10-13}.

En esta primera parte del trabajo se analizarán las siguientes situaciones:

- * La PTH como monoterapia de osteoporosis postmenopáusicas.
- * Relevancia del tratamiento con medicación anti-resortiva tras discontinuar la PTH.

En una segunda parte del trabajo (próximo número) se analizarán:

- * Los esquemas secuenciales con medicaciones anti-resortivas previas al tratamiento con PTH.
- * Los esquemas combinados con bifosfonatos simultáneos, continuos o cíclicos.
- * El tratamiento de la osteoporosis en hombres.
- * El tratamiento de la osteoporosis glucocorticoidea
- * Los efectos adversos de la PTH.
- * Contraindicaciones, precauciones y recomendaciones para el uso de PTH.

TRATAMIENTO DE LA OSTEOPOROSIS POST-MENOPÁUSICA CON PTH COMO MONOTERAPIA

TRATAMIENTO CON TERIPARATIDE

Un estudio multicéntrico efectuado en 1637 mujeres con osteoporosis severa, con antecedentes de por lo menos una fractura vertebral y una edad promedio de

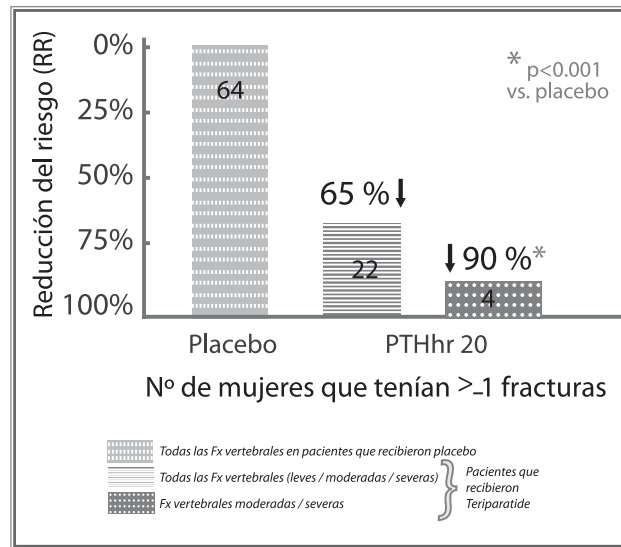


Figura 1: Efecto del tratamiento con PTH hr (dosis 20ug/día subcutánea) sobre el riesgo relativo de todas las nuevas fracturas vertebrales y aquellas moderadas y severas comparado con placebo en mujeres con osteoporosis postmenopáusicas.

70 años, comparó la administración subcutánea de TPTD en las dosis de 20 ó 40 ug/día versus placebo durante un período aproximado de 18 meses³. La densidad mineral ósea, evaluada por DXA, mostró un aumento del 9.7 a 13.7% en la columna lumbar, del 2.8 a 5.1% en el cuello femoral y de 2.6-3.6% en el fémur total con las dosis de 20 y 40 ug/día respectivamente, y una disminución en la densidad mineral ósea en la diáfisis del radio con la dosis mayor.

Se observó, además, una disminución significativa del riesgo de nuevas fracturas vertebrales del 65 al 69%, la disminución aún mayor del riesgo de las fracturas moderadas y/o severas y una disminución aproximada del 50% de las fracturas no vertebrales, que incluían fracturas de radio, cadera, húmero, tobillo y pelvis.

En la *Figura 1* se muestra el efecto de TPTD sobre el riesgo de nuevas fracturas vertebrales, totales y aquellas moderadas y severas. En la *Figura 2* se muestra este efecto sobre las fracturas no vertebrales. En ambos casos se utilizó la dosis de 20 ug/día subcutánea, que es la dosis aprobada para el tratamiento de osteoporosis.

Otro efecto positivo fue la disminución del dolor de espalda moderado a severo del 31% al 57% y del 90%

del dolor severo asociado con fracturas vertebrales en las pacientes que recibieron TPTD comparadas con las que recibieron placebo¹⁴.

Los marcadores bioquímicos de formación ósea aumentaron entre un 67 a un 230 %, con el valor máximo hallado entre el primero y el duodécimo mes de tratamiento en tanto que los marcadores de resorción ósea se incrementaron entre un 125 a un 375%, con los valores máximos hallados entre el noveno y el duodécimo mes de tratamiento. Esto último refuerza el concepto de ventana anabólica, donde se observa un aumento del remodelamiento óseo a expensas de un incremento de la formación ósea previo al aumento de la resorción.

Los cambios en los marcadores de formación ósea en los primeros tres meses del tratamiento con TPTD fueron predictivos tanto de la respuesta observada en la densidad mineral ósea de la columna lumbar, evaluada por DXA, como en la mejoría de la microestructura ósea (volumen y ancho trabecular, ancho de la pared ósea, etc) evaluada por la histomorfometría en dos dimensiones y la microtomografía computada tridimensional a los 22 meses¹⁵⁻¹⁶.

Otros estudios que compararon el tratamiento con TPTD con el alendronato en mujeres con osteoporosis postmenopáusica durante 12-18 meses, mostraron que el aumento de la densidad mineral ósea en el cuello del fémur fue similar con ambos tratamientos, en cambio, se observó que el incremento de la densidad mineral ósea en la columna lumbar fue de el doble en aquellas mujeres que recibieron TPTD^{17,18}.

TRATAMIENTO CON PTH 1-84

Un estudio multicéntrico que incluía 2532 mujeres con osteoporosis de la postmenopausia comparó el uso de PTH 1-84 subcutánea 100ug por día con el uso de placebo durante 24 meses de tratamiento. Las mujeres pertenecientes al grupo etario de 45 a 54 años debían presentar un T score ≤ -3.0 ó ≤ -2.5 en la densidad mineral ósea mientras que el otro grupo compuesto por mujeres de más de 55 años debía presentar un T score ≤ -2.5 ó ≤ -2.0 en su densidad mineral ósea.

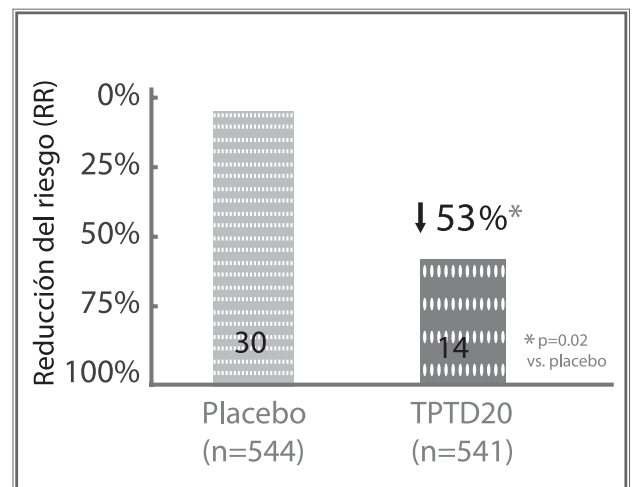


Figura 2: Efecto del tratamiento con PTH hr (dosis 20ug/día subcutánea) sobre el riesgo relativo de las fracturas no vertebrales comparado con placebo en mujeres con osteoporosis postmenopáusica

En ambos casos, la disminución de la densidad mineral ósea debía acompañarse de fracturas vertebrales⁴. A los 18 meses de tratamiento se observó un aumento del 7% de la densidad mineral ósea en columna lumbar, del 2.5% en el cuello femoral y del 2.1% en el fémur total con una disminución de la densidad mineral ósea en el radio distal. No se observaron cambios en el esqueleto total en el grupo activo así como tampoco en el grupo que recibió placebo.

El riesgo relativo de fracturas vertebrales nuevas o del empeoramiento de las fracturas prevalentes disminuyó un 58% en las pacientes tratadas con PTH sin observarse ninguna diferencia en el riesgo de las fracturas no vertebrales. Los marcadores óseos de formación aumentaron en el grupo de tratamiento activo en comparación con el placebo entre los 6 y 12 meses de tratamiento, mientras que los marcadores de resorción se incrementaron al sexto mes, infiriéndose nuevamente el estímulo precoz anabólico. Ambos tipos de marcadores se mantuvieron elevados durante los 18 meses de tratamiento.

DISCONTINUIDAD DEL TRATAMIENTO CON PTH

Considerando que el tratamiento con PTH se realiza durante un período de 18 a 24 meses, uno de los

interrogantes a responder es si la ganancia en la densidad mineral ósea y la disminución del riesgo de fracturas osteoporóticas se mantendría al discontinuar dicho tratamiento.

En varios estudios de seguimiento, luego de la interrupción del tratamiento con PTH, tanto TPTD como PTH 1-84, se observó una disminución de la densidad mineral ósea en aquellos que no recibieron terapia antiresortiva posterior.

En cambio, aquellos pacientes que tras finalizar el tratamiento con PTH fueron tratados con medicación antiresortiva, en su mayoría bisfosfonatos, se mantuvo e incluso aumentó la densidad mineral ósea, siendo este efecto aún más visible cuanto más precoz fue su indicación^{19,20} (Fig 3).

En un estudio reciente se utilizó el raloxifeno luego de la discontinuación de PTH, observándose sólo un mantenimiento parcial del aumento de la masa ósea en la columna y la cadera²¹.

La disminución de la densidad mineral ósea tras discontinuar el tratamiento con PTH podría explicarse en parte porque la PTH es responsable de estimular la formación ósea, acompañada de un elevado remodelamiento óseo no completándose la mineralización de la nueva matriz ósea.

En los casos que, tras la interrupción de la PTH se continua el tratamiento con un bisfosfonato, probablemente, los marcadores de resorción disminuyan más precozmente que los de formación, permitiendo tener todavía un período de ventana anabólica positiva. Además, la adición de la terapia antiresortiva permitiría la mineralización secundaria y maduración del nuevo hueso formado bajo tratamiento con PTH por la disminución del remodelamiento óseo.

RESUMEN

El tratamiento con PTH ha sido un avance revolucionario en el tratamiento de la osteoporosis por ser una

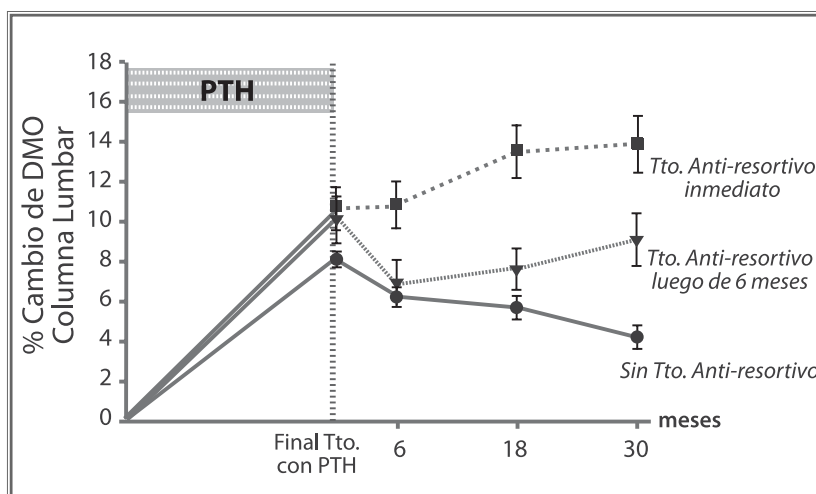


Figura 3: Evolución de la Densidad Mineral Ósea de Columna Lumbar durante y luego de la suspensión del tratamiento con Teriparatide. Comparación entre aquellas que recibieron tratamiento anti-resortivo inmediato, luego de los 6 meses y que no recibieron tratamiento alguno al suspender Teriparatide.

medicación anabólica que aumenta rápida y substancialmente la densidad mineral ósea principalmente a nivel de hueso trabecular y mejora la calidad ósea. Reduce, también, el riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres con osteoporosis postmenopáusicas. Su uso está indicado en los casos de osteoporosis severa (fracturas vertebrales, densidad mineral ósea muy disminuida) y en aquellos pacientes que no han respondido al tratamiento con medicaciones antiresortivas.

Tras la discontinuación del tratamiento con PTH, es necesario indicar un tratamiento con medicación antiresortiva para mantener e incluso incrementar el aumento de masa ósea obtenido.

REFERENCIAS

- 1- Eastell R: Pathogenesis of postmenopausal osteoporosis. p 260-262. In Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. 4ª Edition. Lipincott Williams and Wilkins, 1999
- 2- Riggs BL, Parfitt AM: Drugs to treat osteoporosis: the critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling. J Bone Miner Res 20:177-184, 2005
- 3- Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR y col: Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med 344:1434-1441, 2001

- 4- Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP y col: Effect of recombinant human parathyroid (1-84) on vertebral fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis a randomized trial. *Ann Intern Med* 146:326-39,2007
- 5- Cosman F, Nieves G, Zion M y col: Daily and cyclic parathyroid hormone in women receiving alendronate. *N Engl J Med* 353:566-574, 2005
- 6- Jilka RL, Weinstein RS, Bellido T y col: Increased bone formation by prevention of osteoblasts apoptosis with parathyroid hormone. *J Clin Invest* 1999; 104: 439-46)
- 7- Hodsmán AB, Kiesesl M, Adachi JD y col: Histomorphometric evidence for increased bone turnover and cortical thickness without increased cortical porosity after two years of cyclical hPTH (1-34) therapy with severe osteoporosis *Bone* 27:311-318,2000
- 8- Jiang Y, Zhao J, Mitlak BH y col: Recombinant Human parathyroid hormone (1-34)(teriparatide) improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Miner Res* 18:1932-1941, 2003
- 9- Hodsmán AB, Steer BM: Early histomorphometric changes in response to parathyroid hormone therapy in osteoporosis evidence for novo bone formation on quiescent cancellous surfaces . *Bone* 14:523-527,2001
- 10- Hodsmán AB, Hanley DA, Ettinger MP: Safety and efficacy of human parathyroid hormone (1-84) in increasing bone mineral density in postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 82, 5212-5220,2003
- 11- Kaufman JM, Orwoll E, Goemaere S y col: Teriparatide effects on vertebral fractures and bone mineral density in men with osteoporosis. *Osteop Int* 16:510-516,2005
- 12- Finkelstein JS, Klibanski A, Arnold AL y col: Prevention of estrogen deficiency related bone loss with human parathyroid hormone (1-34): a randomized, controlled trial. *J Am Med Assoc* 280: 1067-1073, 1998
- 13- Saag KG, Shane E, Boonen S y col: Teriparatide or alendronate in glucocorticoid -induced osteoporosis, *N Engl J Med* 357:2028-2039, 2007
- 14- Genant HK, Halse J, Briney W y col: The effects of teriparatide on the incidence of back pain in postmenopausal women with osteoporosis. *Current Medical Res and Opinions* 21:1027-1034, 2006.
- 15- Chen P, Satterwhite JH, Licatta AA y col: Early changes in biochemical markers of bone formation predict BMD response to teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 20: 962-970, 2005
- 16- Dobnig H, Sipos A, Jiang Y y col: Early changes in biochemical markers of bone formation correlate with improvements in bone structure during teriparatide therapy: *J Clin Endocrinol Metab* 90: 3970-3977, 2005
- 17- Body JJ, Gaich GA, Schele WH y col: A randomized double blind trial to compare the efficacy of teriparatide (recombinant human parathyroid hormone (1-34) with alendronate in postmenopausal women with osteoporosis. *J Clin Endocrinol and Metabolism*, 87: 4528-4535, 2001
- 18- Mc Clung MR, San Martín J, Miller PD y col: Opposite bone remodeling effects of teriparatide and alendronate in increasing bone mass. *Arch Intern Med* 165:1762-1768,2005
- 19- Rittmaster RS, Bolognese M, Ettinger MP y col: Enhancement of bone mass in osteoporotic women with parathyroid hormone followed by alendronate. *J Clin Endocrinol Metab* 85:2129-2134, 2000
- 20- Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE y col: One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. *N Engl J Med* 353: 555-565,2005.
- 21- Cosman F, Nieves JW, Zion M y col: Effect of prior and ongoing raloxifene on response to PTH and maintenance of BMD after PTH therapy . *Osteoporos Int*: 19:529-30,2008.