

Hormona Paratiroidea Recombinante Humana: posibles nuevas indicaciones de su uso.

Dra. Silvina Mastaglia

Investigadora del CONICET- Instituto de inmunología, genética y metabolismo (INIGEM) UBA- CONICET. Hospital de Clínicas, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

Introducción

La osteoporosis es una enfermedad metabólica ósea caracterizada por baja masa ósea y deterioro de la microarquitectura cuya consecuencia es una mayor fragilidad ósea y un aumento del riesgo de fractura.¹ Estas últimas son la consecuencia más importante de esta enfermedad debido a que están asociadas a una alta mortalidad y comorbilidad. Existen en la actualidad numerosos agentes terapéuticos para la prevención y tratamiento de las fracturas osteoporóticas. Entre ellos se encuentra teriparatida [PTHrh (1-34) recombinante humana], un agente anabólico, aprobado su uso para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas que presentan alto riesgo de fractura. Teriparatida es efectiva para incrementar la densidad mineral ósea principalmente de columna lumbar (8-9%) y reducir el riesgo de fractura vertebrales (65%) y no vertebrales (54%)². Esta también fue aprobada para el tratamiento de la osteoporosis primaria en hombres como así también para el tratamiento de la osteoporosis glucocorticoidea^{2,3}. El diseño de esta molécula fue motivado por la necesidad médica de contar con una hormona de reemplazo para aquellas condiciones médicas de deficiencia de la secreción

de la hormona paratiroidea. La industria farmacéutica produce en la actualidad dos tipos de hormona paratiroidea recombinante humana: PTHrh (1-84) y PTHrh (1-34), ambas moléculas ampliamente estudiadas para la corrección de las alteraciones metabólicas del calcio⁴⁻⁷. El resultado de estos extensos estudios condujo a la reciente aprobación de su uso para el tratamiento de hipocalcemia severas en pacientes con hipoparatiroidismos. Así, en los últimos años, las indicaciones de esta molécula se han ido extendiendo más allá del tratamiento de la osteoporosis (*tabla 1*).

El presente trabajo tiene por objetivo realizar una breve revisión sobre el efecto de la administración de la hormona paratiroidea recombinante humana en condiciones médicas caracterizadas por un déficit en la formación ósea, pudiendo en un futuro constituir estas una extensión de su indicaciones.

• Osteoporosis idiopática en mujeres pre menopáusicas

La osteoporosis idiopática (OI) es una enfermedad metabólica que afecta a mujeres pre menopáusicas sin afectación de la función gonadal y sin causa secundaria identificable de pérdida de masa ósea⁸. A diferencias de aquellas mujeres pre menopáusicas con masa ósea normal, estas presentan una microarquitectura ósea alterada (corticales delgadas,

• *Tabla 1.* Indicaciones de hormona paratiroidea recombinante humana [PTHrh (1-84) y PTHrh (1-34)]

Aprobadas	
✓	Osteoporosis de la posmenopausia
✓	Osteoporosis glucocorticoidea
✓	Osteoporosis en hombres
✓	Hipocalcemias severas en pacientes con hipoparatiroidismo
Posibles nuevas indicaciones	
✓	Osteoporosis idiopática en mujeres premenopáusicas
✓	Retraso de consolidación de fracturas
✓	Osteonecrosis de mandíbula asociada al uso de bifosfonatos

menor grosor y número de trabéculas y mayor contenido de grasa en la médula ósea). Debido a que en algunos casos se observa niveles elevados del factor de crecimiento insulino-símil (IGF-1), factor anabólico del hueso, se postula que en la fisiopatología de esta enfermedad, existiría una disfunción del osteoblasto, posiblemente relacionado con un mecanismo de resistencia a IGF-1⁹. Recientemente Cohen A y col comunicaron los resultados de la administración de teriparatidapor 18 a 24 meses en un grupo de 21 mujeres pre menopáusicas con diagnóstico de OI. Los autores observaron un incremento de la densidad mineral ósea de columna lumbar 10.8%, cuello femoral del 7.6% y fémur total del 6.2% al final del estudio¹⁰.

Estos resultados preliminares mostrarían que teriparatida podría ser utilizada con precaución en aquellas mujeres premenopáusicas con OI que hayan presentado fracturas por fragilidad ósea o con pérdida significativa y progresiva de su masa ósea.

• **Retraso de consolidación de fracturas**

Se define al retraso de consolidación de fractura como aquella fractura de más de 9 meses de evolución que no presenta signos radiológicos de progresión hacia la consolidación por tres meses consecutivos¹¹.

Estudios preclínicos mostraron que la administración diaria de teriparatida mejora las propiedades mecánicas y morfo-

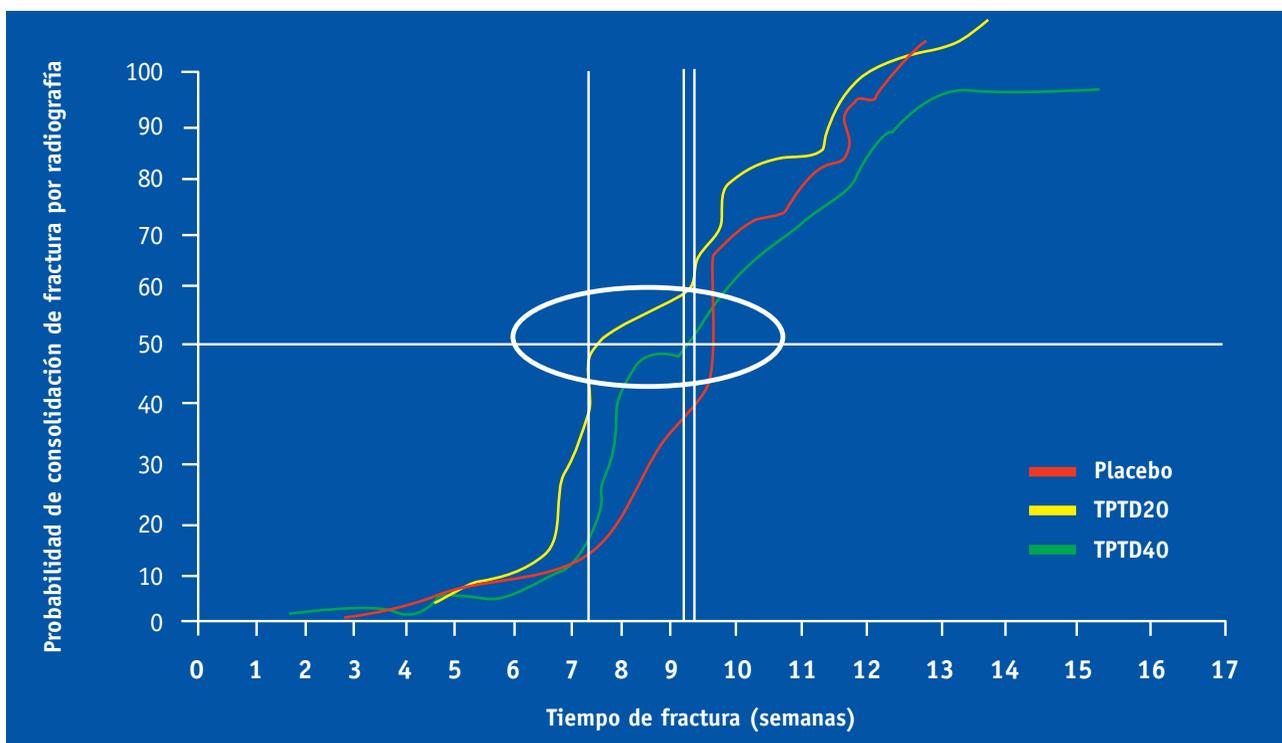
lógicas del callo óseo, acelerando la consolidación de fracturas¹². En los últimos años se han publicados números casos clínicos o series de casos sobre el efecto de teriparatida sobre consolidación de fractura. Algunos ejemplos de ellos son:

- Las fracturas atípicas asociadas al uso prolongado de bifosfonatos están asociadas en un 26% a retraso de consolidación de fracturas¹³. La administración continua de teriparatidapermitió alcanzar la consolidación de fractura en un período de 3 a 12 meses según los casos¹⁴⁻¹⁶.

- En la fractura de Colles. Aspenbery col. realizaron un estudio randomizado, doble ciego, placebo control en mujeres posmenopáusicas para evaluar el efecto del tratamiento con teriparatida con dosis de 20 y 40 µg sobre la consolidación de fracturas de radio distal (fractura de Colles) administrado por 8 semanas. La dosis de 20 µg demostró ser más efectiva en reducir el promedio de tiempo para consolidación de la fractura que aquellas de 40 µg¹⁷. (Figura 1)

- La hipofosfatasa del adulto es una enfermedad caracterizada por niveles séricos bajos de fosfatasa alcalina afectando la mineralización del hueso y dientes asociada con una deficiente consolidación de fractura. La administración de PTHrh (1-84) en pacientes adultos con hipofosfatasa fue efectiva para alcanzar la consolidación de fractura¹⁸.

A la luz de estos resultados preliminares, la hormona para-



• *Figura 1.* Tiempo en que se evidenció la consolidación de fractura de Colles por radiografía. Con la dosis de teriparatida (TPTD) 20 µg/día se alcanzó a la 8va semana mientras que con las dosis de 40 µg/día y en el grupo placebo se alcanzó a la 9na semana del tratamiento. Figura modificada de la referencia 17.

tiroides recombinante humana parecería ser una medicación promisorio como factor de crecimiento para la consolidación de fracturas.

• Indicaciones odontológicas. Osteonecrosis de mandíbula asociada al uso de bifosfonatos

Esta entidad es definida como un área de hueso alveolar expuesto perteneciente a la región maxilofacial que no cicatriza en un período de tiempo comprendido entre 6 a 8 semanas en un paciente previamente tratado con bifosfonatos y sin antecedente de terapia radiante en la región mencionada¹⁹. Si bien los mecanismos involucrados en su producción no se conocen aún, se postula que los bifosfonatos producirían la osteonecrosis de mandíbula por su efecto inhibitorio sobre los osteoclastos y por el tiempo prolongado que permanecen en el hueso. Se identificaron como posibles factores de riesgos los siguientes: diabetes, higiene bucal deficiente, procedimientos odontológicos invasivos, uso de corticoides y antecedente de cáncer tratado con quimioterapia, administración de bifosfonatos en altas dosis y por tiempo prolongado. Aunque las primeras comunicaciones vincularon la osteonecrosis de mandíbula al uso de bisfosfonatos, posteriormente se observaron casos aislados con denosumab (anticuerpo anti RANK-L). El tratamiento estandarizado de la osteonecrosis de mandíbula asociada al uso de bifosfonatos consiste en el control de los síntomas, tratamiento de las infecciones dentarias y procedimientos quirúrgicos conservadores. Teriparatida ha sido utilizada en caso excepcionales de no resolución de osteonecrosis de mandíbula asociada al uso de bifosfonatos como tratamiento adyuvante debido su capacidad para promover la formación ósea²⁰⁻²².

Conclusiones

La introducción de los medicamentos anabólicos en el tratamiento de la osteoporosis amplió nuestras posibilidades terapéuticas. En los últimos años se ha observado una extensión de las indicaciones en la práctica clínica, para aquellas condiciones que requieren de un incremento de la formación ósea. Estos resultados preliminares necesitan del aval de estudios que demuestren la efectividad y seguridad de su uso en patologías caracterizadas por una deficiente formación ósea. A la luz de los conocimientos actuales la hormona paratiroides recombinante humana parecería ser un medicamento con un importante potencial terapéutico más allá del tratamiento de la osteoporosis.

Referencias

1. Anonymous 1993 Consensus development conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am. J Med* 1993; 94:646-650.
2. 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: 1434-1441.
3. Kurland ES, Cosman F, McMahon DJ, Rosen CJ, Lindsay R, Bilezikian JP. Parathyroid hormone as a therapy for idiopathic osteoporosis in men: effects on bone mineral density and bone markers. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:3069-76.
4. Saag KG, Shane E, Boonen S, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007; 357:2028-39.
5. Winer KK, Yanovski JA, Cutler GB Jr. Synthetic human parathyroid hormone 1-34 vs calcitriol and calcium in the treatment of hypoparathyroidism. *JAMA* 1996; 276:631-636.
6. Winer KK, Yanovski JA, Sarani B, Cutler GB Jr. A randomized, cross-over trial of once-daily versus twice-daily parathyroid hormone 1-34 in treatment of hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 3480-3486
7. Sikjaer T, Rejnmark L, Rolighed L, Heickendorff L, Mosekilde L. The hypoparathyroid study group. The effect of adding PTH (1-84) to conventional treatment of hypoparathyroidism- a randomized, placebo controlled study. *J Bone Miner Res* 2011; 26:2358-2370.
8. Cohen A, Recker RR, Lappe J, et al. Premenopausal women with idiopathic low-trauma fractures and/or low bone mineral density. *Osteoporos Int* 2012; 23:171-182
9. Cohen A, Dempster DW, Recker RR, et al. Abnormal bone microarchitecture and evidence of osteoblast dysfunction in premenopausal women with idiopathic osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96:3095-3105.
10. Cohen A, Stein EM, Recker RR, et al. Teriparatide for idiopathic osteoporosis in premenopausal women: A pilot study. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 1971-1981.
11. Hayda RA, Brighton CT, Esterhai JL Jr. Pathophysiology of delayed healing. *Clin. Orthop Relat Res* 1998; 335 (Suppl):S31-S40.
12. Andreassen TT, Ejersted C, Oxlund H. Intermittent parathyroid hormone (1-34) treatment increases callus formation and mechanical strength of healing rat fractures. *J. Bone Miner Res* 1999; 14:960-968.
13. Shane E, Burr D, Ebeling PR, et al. Atypical subtrochanteric and diaphyseal femoral fractures: report of a task force of the American Society for Bone and Mineral Research. *J Bone Miner Res*. 2010; 25:2267-2294.
14. Visekruna M, Wilson D, McKiernan FE. Severely suppressed bone turnover and atypical skeletal fragility. *J. Clin. Endocri. Metab* 2008, 93: 2948-2952.
15. Gomberg SJ, Wustrack RL, Napoli N, Arnaud CD, Black DM. Teriparatide, vitamin D, and calcium healed bilateral subtrochanteric stress fractures in a postmenopausal woman with a 13-year history of continuous alendronate therapy. *J. Clin. Endocri. Metab*. 2011; 96:1627-1632.
16. Mastaglia SR, Aguilar G, Oliveri B. Rapid resolution with teriparatide in delayed healing of atypical fracture associated to long-term bisphosphonate use. *Eur J Rheumatol* 2015 (En prensa)
17. Aspenberg Per, Genant HK, Johansson T, et al. Teriparatide for acceleration of fracture repair in humans: a prospective, randomized, double-blind study of 102 postmenopausal women with distal radial fractures. *J. Bone Miner Res* 2010; 25:404-14.
18. Schalin-Jantti C, Mornet E, Lamminen A, Valimaki MJ. Parathyroid hormone treatment improves pain and fracture healing in adult hypophosphatasia. *J. Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:5174-5179.
19. Khan AA, Morrison A, Hanley DA, et al. Diagnosis and management of osteonecrosis of the jaw: a systematic review and international consensus. *J Bone Miner Res* 2015; 30: 3-23.
20. Harper RP, Fung E. Resolution of bisphosphonate-associated osteonecrosis of the mandible. Possible application for intermittent low-dose parathyroid hormone rhPTH (1-34). *J Oral Maxillofac Surg* 2007;65:573-580
21. Lau N, Adachi JD. Resolution of osteonecrosis of the jaw after teriparatide recombinant human PTH (1-34) therapy. *J Rheumatol* 2009; 36: 1835-1837
22. Cheung A, Seeman E. Teriparatide therapy for alendronate-associated osteonecrosis of the jaw. *N Engl J Med* 2010; 363: 2473-2474.