

Güerri Fernández R, Sole Altirriba E, Nogués Solán X, Díez-Pérez A

Servicio de Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas - Hospital Universitario del Mar - Unidad de Investigación en Fisiopatología Ósea y Articular (URFOA) del Instituto Municipal de Investigaciones Médicas (IMIM) de Barcelona - Universidad Autónoma de Barcelona - Red Temática de Investigación Cooperativa en Envejecimiento y Fragilidad (RETICEF) del Instituto Carlos III

La teriparatida en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica

Correspondencia: X. Nogués Solán - Servicio de Medicina Interna y Enfermedades Infecciosas - Hospital del Mar Pº Marítimo, 25-29 - 08003 Barcelona
Correo electrónico: xnogues@imas.imim.es

Introducción

En la actualidad hay múltiples opciones terapéuticas disponibles para el tratamiento de la osteoporosis. El objetivo de este tratamiento es reducir el riesgo de fracturas, tanto vertebrales como no vertebrales. Las fracturas por osteoporosis llevan asociada una elevada morbi-mortalidad¹, además del coste social y sanitario que acarrear. En los ensayos clínicos el principal parámetro para medir la eficacia del tratamiento de la osteoporosis es la disminución del riesgo de fractura. Sin embargo, en la práctica clínica, se realiza el seguimiento del tratamiento con la medida seriada de la Densidad Mineral Ósea (DMO). Aunque existe una relación clara entre la DMO y el riesgo de fracturas en pacientes sin tratamiento, esta correlación no está tan clara en pacientes tratados². Esto es importante porque no se debe olvidar que el objetivo del tratamiento en la osteoporosis es la disminución de fracturas independientemente de la modificación de la DMO. Ésta, aunque sea un parámetro objetivo para evaluar la respuesta al tratamiento, nunca debe ser la finalidad del mismo.

Entre las múltiples opciones terapéuticas la teriparatida ó PTH recombinante humana (1-34), ocupa un lugar destacado. Se clasifica en el grupo de fármacos formadores de hueso o anabólicos en contraposición con los llamados anticatabólicos o antirresortivos³. Se administra en forma de inyecciones subcutáneas diarias autoadministradas, con pluma precargada de fácil utilización e induce la formación de hueso de *novo* incrementando la tasa de remodelado óseo a favor de la formación con aumento de la conectividad trabecular y el

grosor del hueso cortical⁴. La teriparatida mejora las propiedades mecánicas del hueso⁵ dando como resultado una disminución significativa en las fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis⁶, varones y osteoporosis corticoidea^{7,8}. Es por ello que su utilización se considera apropiada fundamentalmente en pacientes con un riesgo elevado de fractura y en aquellos en los que hayan fracasado tratamientos previos⁹.

Bases fisiológicas

La acción fisiológica fundamental de la parathormona (PTH) es el mantenimiento de la homeostasis del calcio manteniendo prácticamente constantes las concentraciones de éste a través de la reabsorción tubular de calcio y estimulando la absorción de calcio a nivel intestinal por medio de la vitamina D, ya que incrementa la 1- α hidroxilasa renal.

El efecto que ejerce la PTH sobre el esqueleto es complejo. Por ejemplo, un nivel elevado y sostenido de PTH, observado en hiperparatiroidismos primarios y secundarios, provoca un incremento de la resorción ósea por su acción sobre los osteoclastos produciendo una osteoporosis secundaria. Por el contrario, unos niveles elevados en picos intermitentes aumentan la actividad osteoblástica de formación ósea. Este último es el efecto inducido al administrar la PTH como tratamiento para la osteoporosis. En ambos esquemas de estimulación del receptor por la hormona se regulan genes diferentes que conducen al estímulo de la reabsorción en la exposición continua y al de la formación en la intermitente.

Los osteoblastos son las células responsables de la formación ósea y principales protagonistas del remodelado óseo que expresan receptor de PTH. Por medio de factores de crecimiento modulados por la PTH, se produce la estimulación de la proliferación y la posterior maduración de los progenitores osteoblásticos¹⁰. Asimismo, la PTH induce la transformación de células de revestimiento óseas y de los osteocitos en osteoclastos activos¹¹ y también aumenta la vida media de los osteoblastos por disminución de la apoptosis¹².

La síntesis de PTH tiene lugar en las glándulas paratiroides. El calcio es la señal más importante en la regulación de la secreción de PTH. A nivel de la paratiroides, un aumento en el calcio ionizado inhibe la secreción de PTH al incrementarse el calcio intracelular¹³ mientras que cuando hay un descenso del mismo se produce una respuesta inmediata con un aumento de la secreción de hormona y una reducción en su degradación y, posteriormente, una respuesta tardía con un aumento de la expresión génica y de la proliferación de las células paratiroides. Este mecanismo contrasta con lo que sucede en la mayoría de las células, donde la secreción es estimulada por el aumento del calcio.

La célula de la glándula paratiroides dispone de un receptor en su superficie que actúa a modo de sensor de los niveles de calcio plasmático¹⁴ y regula también la respuesta de las células C de la glándula tiroidea para la secreción de calcitonina. Por medio de una cadena de señales intracelulares se producirá la secreción de parathormona (PTH).

Una vez liberada, la PTH aumentará la reabsorción de calcio, principalmente en el túbulo contorneado distal, e inhibirá la reabsorción de fosfato en el túbulo proximal renal, causando hipercalcemia e hipofosfatemia. También se produce una inhibición de la bomba Na^+/H^+ y la reabsorción de bicarbonato, causando una leve acidosis metabólica hiperclorémica.

Receptor de la PTH

La PTH desarrolla su función biológica por medio de un receptor que es una glucoproteína de membrana de un peso molecular de 80.000 Da. Pertenece a la superfamilia de los receptores de transmembrana ligados a proteínas G. Está formado por un círculo de hélices que rodean un centro polarizado y de las que parten dos cadenas, una extracelular, aminoterminal y un dominio carboxiterminal intracitoplasmático. El receptor de la PTH clásico reconoce el extremo amino-terminal de la hormona y también de la proteína relacionada con la Parathormona (PTHrP) con afinidad similar en ambos casos, por lo que se le ha denominado como receptor de PTH/PTHrP¹⁵.

Al interactuar la PTH o la PTHrP con su receptor se produce la activación de proteínas Gs y Gq. A su vez la activación la proteína Gs activa la producción de adenil ciclasa y la de la proteína Gq activa la fosfolipasa C. La vía adenil-ciclasa juega un papel importante en la inducción de efectos biológicos, mientras que la fosfolipasa jugaría un papel modulador. Asimismo el receptor activado también

induce la expresión de genes e inducen factores de crecimiento como IGF-I, IGF-II y TGF- β .

La acción reabsortiva y movilizadora de calcio por la PTH está mediada fundamentalmente por el sistema RANK/RANKL en respuesta a una exposición sostenida a la hormona. Experimentalmente se observa un incremento de RANKL y se inhibe la osteoprotegerina (OPG), incrementando su cociente. La adición de OPG al medio bloquea la acción hipercalcemianta de la hormona. Aquí también la administración intermitente de la hormona invierte la ecuación, ya que induce una elevación de OPG con inhibición de RANKL, de nuevo en favor de un efecto anabólico. También la acción de la PTH sobre los osteocitos es trascendente para este efecto anabólico ya que disminuye la expresión de esclerostina (SOST). Dado que esta proteína bloquea la activación de la vía Wnt/LRP5-6, tiene un efecto inhibitorio de la activación osteoblástica. Por tanto, cuando la PTH la inhibe, "libera" la vía de señalización Wnt/LRP5-6 con el consiguiente estímulo de la formación ósea.

Bases preclínicas del empleo de la PTH

El uso de la PTH se inicia en el primer cuarto del siglo XX. En 1925 fue purificado un extracto de paratiroides observándose una gran actividad anabólica ósea. Sin embargo, ha sido en los últimos 30 años cuando se ha postulado definitivamente su uso en la clínica a partir de varios estudios sobre modelos animales (ratas, conejos y primates) se puso de manifiesto su potente acción anabólica si bien esta ya había sido detectada por Albright en los años 40.

Es en la década de 1970 cuando se sintetiza el fragmento 1-34 ó teriparatida. Los primeros estudios realizados en ratas confirmaron esta acción sobre el hueso. Sin embargo llama la atención la diferente respuesta que se produce según la forma de administración continua o pulsátil¹⁶. En ambos casos se producía incremento de la formación de hueso, pero una administración continua implicaba también un aumento de la resorción y como resultante una pérdida ósea, como en el caso del hiperparatiroidismo. Mientras que una administración intermitente no modificaba la resorción prevaleciendo el efecto formador¹⁶. El mecanismo por el que se produce esta respuesta diferente no es bien conocido. Se sugirió entonces que cuando la administración de la hormona es intermitente se produce una activación del sistema RANK/RANKL transitoria e inapreciable. De esta forma se inhibe la apoptosis del osteoblasto y se estimula su reclutamiento lo que incrementa la acción formativa del hueso. En modelos animales se ha demostrado que la PTH intermitente estimularía la diferenciación y la actividad de los osteoblastos.

Modelos animales. Modelo murino

Uno de los primeros modelos animales empleados para el estudio de los efectos de la PTH sobre el hueso fueron los murinos. El uso de diferentes tipos de ratas (ovariectomizadas, orquiectomizadas o estudios sobre ratas jóvenes) permitió detectar

que se producía un incremento del hueso trabecular vertebral en lo que aumentó la masa ósea¹⁷. Se realizaron también estudios para analizar el cambio en las propiedades biomecánicas del hueso y se observó como tras tratamiento con PTH (1-34) se producía una elevación, dependiente de dosis, de la formación de hueso cortical, así como de la circunferencia y de la resistencia del fémur¹⁸. En estos modelos murinos se ha objetivado cómo la PTH induce una elevación del número y la actividad de los osteoblastos medida por la síntesis de colágeno y osteocalcina en ratas ovariectomizadas. La PTH actúa principalmente sobre el hueso trabecular, sin embargo se ha observado como la acción es diferente según los diferentes huesos. Así, tras 6 meses de tratamiento se consiguió restablecer la conectividad entre trabéculas de forma marginal en áreas como la tibia proximal, mientras que en el hueso trabecular vertebral esta recuperación fue mucho mayor¹⁹. El efecto reparador de la teriparatida es dependiente de dosis de forma que en el caso de ratas ovariectomizadas su administración a dosis de 8 µg/kg produciría una recuperación de masa ósea hasta el nivel previo a la ooforectomía, mientras que para la dosis de 40 µg/kg este aumento supera el nivel basal²⁰.

Modelo animal con conejos

Para el estudio del comportamiento del hueso cortical tras el tratamiento con PTH se recurrió al modelo animal con conejos, ya que tiene una estructura y remodelado más parecidos al humano.

Se observó como tras tratamiento prolongado con teriparatida a dosis altas (40 µg/kg) se producía un incremento del recambio óseo y también de la porosidad cortical lo que teóricamente podría empeorar los parámetros biomecánicos. Sin embargo, estos cambios se compensaban por un incremento de la formación ósea perióstica y endóstica lo que llevaba a un incremento de la resistencia ósea. Sin embargo al inicio del tratamiento debido a este incremento de la porosidad y del recambio óseo podría plantearse la existencia de un incremento de fracturas. Paradójicamente en estudios diseñados para valora este extremo no encontraron estas alteraciones. Se estudió la distribución de la porosidad en la cortical, observándose que ésta era mayor en los dos tercios internos de la misma. En cambio, en el tercio externo no se apreció este aumento de la porosidad, lo que también daba como resultante un aumento de la resistencia²¹. Posteriormente estos resultados se confirmaron en la estructura cortical humana.

Modelo animal en primates

El último paso en el estudio del efecto de los fármacos antiosteoporóticos sobre el hueso, es el modelo animal con primates, con un hueso más similar al humano y una distribución esquelética y una proporción hueso cortical-trabecular también similar.

En estos animales se observó como la teriparatida aumenta la DMO en el esqueleto axial y periférico. En animales ovariectomizados con una

dosis de 5 µg/kg/d se consigue aumentar el hueso trabecular sin una alteración significativa del metabolismo fosfo-cálcico. Este efecto se mantuvo 6 meses después de retirar el tratamiento.

Uso clínico de la PTH

La primera indicación para la teriparatida ha sido el tratamiento de la osteoporosis establecida en mujeres postmenopáusicas. De los diferentes estudios existentes sobre este fármaco, en los que se analiza la disminución de fracturas destaca el denominado FPT (*Fracture Prevention Trial*) publicado por Neer *et al.*⁶, que fue el estudio referencial del fármaco, donde se comparó teriparatida a dosis de 20 ó 40 µg/día frente a placebo en 1.637 mujeres postmenopáusicas con fracturas vertebrales. Además se suplementó con calcio y vitamina D a todas las participantes. Aproximadamente a los dos años de tratamiento se observó cómo ambas dosis de teriparatida lograron reducciones significativas en la tasa de nuevas fracturas vertebrales (65% y 69% de reducción respectivamente) y no vertebrales (53% y 54% respectivamente). El efecto sobre la reducción del riesgo de fracturas vertebrales múltiples fue del 77% y 86% respectivamente y de las vertebrales moderadas o severas fue del 90% y 78% respectivamente. También produjeron un incremento de la densidad ósea lumbar (9,7% y 13,7%) y del cuello femoral (2,8% y 5,1%). Aunque con 40 µg/día se lograron mayores efectos sobre la DMO, el riesgo de fractura no fue significativamente distinto entre ambas dosis, mientras que la dosis superior fue peor tolerada (11% de abandonos por efectos indeseables con 40 µg/día, frente a 6% con 20 µg/día o con placebo) por lo que se seleccionó la de 20 µg/día para su uso clínico. Este estudio estaba inicialmente planificado para tener una duración de 36 meses, pero fue suspendido cuando los pacientes llevaban una media de 21 meses como medida de seguridad porque en los estudios de toxicidad del fármaco con ratas Fisher aparecieron casos de osteosarcoma. Posteriormente y en los estudios complementarios se evidenció que este hecho sólo se producía en las ratas jóvenes, aun con hueso en pleno desarrollo y que estaban altas dosis del fármaco^{22,23}. A pesar de dicha suspensión cautelar, estudios posteriores exhaustivos en modelos animales así como un seguimiento detallado de pacientes tratados demostraron fehacientemente un perfil de seguridad positivo que permitió seguir el desarrollo y uso clínico.

Un subgrupo de pacientes fue seguido a largo plazo, hasta 18 meses del cese del tratamiento. El subgrupo de mujeres que había recibido teriparatida seguía teniendo un 40% de reducción de riesgo de fractura vertebral a los 18 meses en comparación con el grupo placebo. Estos resultados sugieren que el beneficio sobre la incidencia de fracturas no vertebrales tras año y medio de tratamiento con teriparatida, persistiría a los tres años de haberlo finalizado^{24,25}.

Otro ensayo ha comparado teriparatida (40 µg/día) frente a alendronato²⁶ en un grupo de 146 mujeres postmenopáusicas. Tras 14 meses de tra-

tamiento, la DMO en columna lumbar había aumentado significativamente más con teriparatida 40 µg/día que con alendronato (15,1 *vs.* 6,6%); lo mismo sucedía para la DMO en cuello del fémur. Sin embargo, este estudio tenía un tamaño muestral reducido y el tiempo de seguimiento insuficientes, lo que hizo que el número de fracturas acumuladas también lo fuera, por lo que no se pueden extraer conclusiones del mismo sobre eficacia antifracturaria.

Tratamiento combinado

Actualmente los bisfosfonatos son la base del tratamiento de la osteoporosis. Ha habido en este sentido diferentes ensayos para ver si la asociación con teriparatida tiene algún efecto beneficioso.

En un estudio aleatorizado realizado con 83 varones afectos de osteoporosis se comparó el efecto sobre el hueso del alendronato a dosis de 10 mg/d, de teriparatida 40 µg/día y de una combinación de ambos²⁷. Al finalizar tras 30 meses de alendronato y 24 de teriparatida se observó un incremento estadísticamente significativo en la DMO de la columna lumbar en el grupo que recibió sólo teriparatida frente al que recibió la combinación. Además, de forma destacable, la DMO en el cuello femoral fue mayor a los 30 meses en el grupo que sólo recibió teriparatida. Esto podría sugerir que ambos fármacos, administrados simultáneamente, no sólo no se potencian sino que parecen inhibirse y que su asociación reduciría el efecto anabólico de la teriparatida en el hueso trabecular de la columna y alteraría la capacidad de la teriparatida de aumentar el volumen cortical del fémur durante los primeros meses de tratamiento.

Recientemente ha sido comunicado en el congreso de la ASBMR los resultados preliminares de un estudio en que se observa como la administración conjunta de ácido zoledrónico y teriparatida resultaban en un mayor incremento de la DMO total de fémur que la teriparatida sola²⁸ lo que sugiere que cuando las células aún no han recibido el efecto inhibitorio del remodelado inducido por los antirresortivos se conserva la respuesta a la teriparatida.

Teriparatida en pacientes previamente tratados

Viendo ese efecto antagónico que parece ejercer la combinación de los dos fármacos cabría preguntarse si al iniciar el tratamiento con teriparatida cuando ha existido tratamiento previo con antirresortivos, especialmente bisfosfonatos, se influye el efecto anabólico de la teriparatida. Para ello se realizó un estudio, el estudio EUROFORS, en el que se evaluó la respuesta en DMO y la seguridad en un grupo de 503 mujeres postmenopáusicas con osteoporosis que recibieron teriparatida durante 24 meses. Se clasificaron en tres grupos, aquellas que no habían recibido tratamiento previo, aquellas en las que habiendo recibido tratamiento previo no había evidencia de fracaso del mismo y por último las que habían presentado una respuesta inadecuada a ese tratamiento. Aunque la masa ósea se incrementó de forma sig-

nificativa en los tres grupos y en el grupo que no había recibido tratamiento previo la teriparatida producía un mayor incremento en la masa ósea de la columna lumbar, también habían aumentos significativos en los otros grupos²⁹ sin diferencias estadísticamente significativas entre los mismos. Estos resultados avalan que, incluso en pacientes con tratamientos prolongados con antirresortivos, podemos esperar un efecto formador potente al pasar a teriparatida.

Terapia secuencial

Como hemos visto el uso de teriparatida después de tratamiento antirresortivo mantiene plenamente su efecto, mientras que de forma concomitante aporta un beneficio parcialmente limitado, en algunos estudios, respecto al uso de la teriparatida sola. Sin embargo, el iniciar tratamiento antirresortivo después de haber realizado tratamiento formador con PTH 1-34 para consolidar el hueso formado sí podría aportar ventajas. No queda claro qué tratamiento se debe iniciar después de haber completado el tratamiento con teriparatida en la osteoporosis grave. Hay ensayos clínicos que muestran como la administración de un antirresortivo tras haber finalizado el tratamiento con teriparatida tiene un efecto protector sobre la ganancia de masa ósea obtenida. El más reciente de todos, una extensión del ya citado EUROFORS³⁰, en la que de forma prospectiva, aleatorizada y controlada se compara la masa ósea y la seguridad clínica con tres opciones de tratamiento tras un año con teriparatida. Estas tres opciones son: seguir un segundo año con teriparatida, iniciar raloxifeno o no realizar tratamiento. Se observó como en el grupo que continuó recibiendo teriparatida se incrementó la masa ósea a nivel de la cadera un 2,5% y que dicho aumento fue de un 2,3% en el caso del raloxifeno y 0,5% en los pacientes que no recibieron ningún fármaco, aunque el estudio no tuvo suficiente potencia como para evaluar el efecto sobre las fracturas.

Estos resultados nos permitirían concluir que el realizar una terapia de continuación después de completar el tratamiento con teriparatida tiene un efecto beneficioso, ya que se se consolida el aumento de masa ósea logrado gracias al tratamiento formador. La teriparatida, el agente anabólico, induce una período de formación o "rescate" que luego se sigue de un efecto, por el antirresortivo, de "consolidación" de la ganancia en masa ósea.

Osteoporosis inducida por corticoides

Existen asimismo ensayos que muestran eficacia de la teriparatida en el tratamiento de la osteoporosis inducida por corticoides sistémicos^{31,32}. En un estudio aleatorizado, doble ciego, 428 pacientes²⁸ de ambos sexos con edades comprendidas entre los 22 y los 89 años, que habían recibido corticosteroides por lo menos durante 3 meses, se distribuyeron en dos grupos, uno que recibió 10 mg/día de alendronato frente a otro tratado con 20 µg/día de teriparatida, ambos durante 36 meses. Como objetivo primario se marcaron los cambios

en DMO de columna lumbar a los 18 meses y como secundarios los marcadores de resorción ósea, la DMO total del fémur y la incidencia de fracturas y la seguridad. Se alcanzaron diferencias estadísticamente significativas respecto a la DMO de columna lumbar a favor de la teriparatida a los 6 meses. A los 12 meses la DMO total de fémur era mayor en el grupo de teriparatida y al final del estudio, además de las superiores ganancias en masa ósea, se habían producido menos fracturas vertebrales en el grupo de la teriparatida respecto al grupo del alendronato, diferencia que fue estadísticamente significativa. La osteoporosis esteroidea y también la osteoporosis masculina serán comentadas con más detalle en otros capítulos de esta monografía.

Tratamiento de la osteoporosis masculina

La teriparatida ha sido empleada también en hombres con osteoporosis³³. Un grupo de 437 hombres con osteoporosis densitométrica, de causa idiopática o por hipogonadismo, recibieron aleatorizadamente placebo o teriparatida 20 o 40 µg/día, todos ellos más calcio y vitamina D. Tras una media de tratamiento de 11 meses la DMO en columna se incrementó un 5,9% y un 9,0% para las dosis de 20 y 40 µg/día respectivamente, ambas significativamente diferentes del grupo placebo ($p < 0,001$). En cuello femoral los aumentos fueron del 1,5 y del 2,9% para ambas dosis, también significativos frente a placebo. Los aumentos fueron independientes del estado gonadal y de otros factores, y de una magnitud similar a la observada en el estudio de referencia FPT en mujeres.

Teriparatida y efectos adversos

Los efectos secundarios más frecuentes descritos en los ensayos clínicos han sido náuseas, dolor en las extremidades, cefalea y mareo. Se han descrito casos de hipotensión ortostática, sobre todo tras las primeras dosis, que no obligan a interrumpir el tratamiento.

El tratamiento con teriparatida provoca una elevación discreta del calcio sérico, que alcanza un máximo a las 4-6 horas tras la administración subcutánea del fármaco, y se normaliza a las 16-24 horas. Aunque no está recomendado realizar seguimiento de la calcemia, se considera una contraindicación relativa la presencia de hipercalcemia basal.

Como hemos dicho con anterioridad, en estudios con ratas Fisher, la teriparatida se ha asociado con un incremento en la incidencia de osteosarcomas. Este hallazgo provocó la interrupción de tres ensayos clínicos en humanos en curso y la realización de estudios experimentales de seguridad. Las conclusiones que se extraen de los resultados es que la dosis y la duración del tratamiento son el primer factor relacionado con la aparición de sarcomas en este tipo específico de rata. Sin embargo existen notables diferencias entre el tejido óseo de la rata y del hombre. Además, se trataba de animales jóvenes en plena fase de desarrollo y la dosis de teriparatida utilizada fue extraordinariamente

alta y administrada durante prácticamente toda la vida del animal. Todo ello ponía en duda la validez de este modelo de rata Fisher ya que, además, numerosos estudios en otros modelos animales habían sido totalmente negativos. En los estudios realizados sobre primates con la administración de dosis tan elevadas como 5 µg/kg durante 18 meses no se ha visto la aparición de ningún tumor óseo. En el caso de los humanos, no se ha observado ningún caso de osteosarcoma tras el tratamiento con teriparatida durante 18 meses y seguidos hasta el tercer año después de haberla finalizado. La reevaluación exhaustiva de los datos de seguimiento de todos los pacientes tratados, por parte de las agencias evaluadoras norteamericana y europea, han concluido que el uso de teriparatida es seguro en seres humanos no habiéndose observado mayor incidencia de tumores óseos que en la población general.

Sin embargo, y como precaución adicional, la teriparatida se encuentra formalmente contraindicada en aquellos pacientes que presenten un riesgo elevado de osteosarcomas (enfermedad de Paget o elevaciones inexplicadas de la fosfatasa alcalina), pacientes en edades de crecimiento óseo, con neoplasias tratadas sistémicamente y aquellos en que se haya aplicado radioterapia sobre el esqueleto.

Conclusiones

La principal consecuencia de la osteoporosis son las fracturas tanto por su coste sanitario como por la disminución en la calidad de vida de los pacientes. El desarrollo de fármacos que permitan una disminución cada vez mayor del riesgo de fractura permite no solo ampliar el arsenal terapéutico sino que disminuir la incidencia de la consecuencia más grave de esta enfermedad tan prevalente. Por eso la aparición de este nuevo grupo de tratamiento llamados formadores óseos o anabolizantes tiene importancia, ya que, específicamente, la teriparatida disminuye las fracturas vertebrales y no vertebrales con lo que por un lado disponemos de una nueva opción antifracturaria que actúa específicamente sobre el proceso de formación de hueso y por otro lado se revierte el deterioro óseo producido por la osteoporosis. Esto es así porque la teriparatida no sólo produce un incremento notable de la DMO como consecuencia de la formación neta de hueso, sino que también mejora la microarquitectura y las propiedades biomecánicas de este hueso. Estudios comparativos con otros fármacos han sido favorables a la teriparatida tanto en masa ósea como en reducción del riesgo de fracturas. Por todo ello, la teriparatida es una opción de primera línea en el tratamiento de pacientes con osteoporosis graves tal y como se recoge en la guía de práctica clínica de la Sociedad Española de Investigaciones óseas y Metabolismo Mineral (SEIOMM)³⁴ (http://www.seiommm.org/documentos/osteoporosis_es_en.pdf). Con todo ello disponemos de más opciones terapéuticas en nuestra lucha contra la enfermedad ósea más prevalente, la osteoporosis.

Bibliografía

1. Ferrer J, Alabart A, Brossa A, Zorrilla J, Belmonte M, López Borrás E. Mortalidad a los tres años en pacientes con fractura de fémur. *Med Clin (Barc)* 2005;124:53-4.
2. Watts N, Miller P, Kohlmeier L, Sebba A, Chen P, Wong M, et al. *J Bone Miner Res* 2009;24:1125-31.
3. Riggs BL, Parfitt AM. Drugs used to treat osteoporosis: the critical need for a uniform nomenclature based on their action on bone remodeling. *J Bone Miner Res* 2005;20:177-84.
4. Dempster DW, Cosman F, Kurland ES, Zhou H, Nieves J, Woelfert I, 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.
5. Keaveny TM, Donley DW, Hoffmann PF, Mitlak BH, Glass EV, San Martin JA. Effects of teriparatide and alendronate on vertebral strength as assessed by finite element modelling of QCT scans in women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2007;22:149-57.
6. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY, et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001;344:1434-44.
7. Kaufman JM, Orwoll E, Goemaere S, San Martin 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;16:510-6.
8. Saag KG, Shane E, Boonen S, Marín F, Donley DW, Taylor KA, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 2007;357:2028-39.
9. Hodsmán AB, Bauer DC, Dempster DW, Dian L, Hanley DA, Harris ST, et al. Parathyroid hormone and teriparatide for the treatment of osteoporosis. A review of the evidence and suggested guidelines for its use. *Endocr Rev* 2005;26:688-703.
10. Hock JM, Onyia J, Miller B, Hulman J, Herring J, Chandrasekar S, et al. Anabolic PTH targets proliferating cells of the primary spongiosa in young rats, and increases the number differentiating into osteoblasts. *J Bone Miner Res* 1994;9:S412.
11. Manolagas SC. Birth and death of bone cells: basic regulatory mechanism and implications for the pathogenesis and treatment of osteoporosis. *Endocrine Rev* 2000;21:115-37.
12. Jilka RL, Weinstein RS, Bellido T, Robertson P, Parfitt AM, Manolagas SC. Increased bone formation by prevention of osteoblast apoptosis with PTH. *J Clin Invest* 1999;104:439-46.
13. Breitwieser GE. Calcium sensing receptors and calcium oscillations: calcium as a first messenger. *Curr Top Dev Biol* 2006;73:85-114.
14. Brown EM, Hebert SC. Calcium receptor regulated parathyroid and renal function. *Bone* 1997;20:303-9.
15. Brown EM, Segre GV, Goldring SR. Serpentine receptors for parathyroid hormone, calcitonin and extracellular calcium ions. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1996;10:123-61.
16. Tam C, Heersche J, Murria T, Parsons J. Parathyroid hormones stimulates the bone apposition rate independently of its resorptive action. Differential effects of intermittent and continuous administration. *Endocrinology* 1982;110:506-12.
17. Wronski TJ, Yen CF, Qi H, Dann LM. Parathyroid hormone is more effective than estrogen or bisphosphonates for restoration of lost bone mass in ovariectomized rats. *Endocrinology* 1993;132:823-31.
18. Ejersted C, Andreassen TT, Oxlund H, Jørgensen PH, Bak B, Haggblom J, et al. Human parathyroid hormone (1-34) and (1-84) increase mechanical strength and thickness of cortical bone in rats. *J Bone Miner Res* 1993;8:1097-101.
19. Qi H, Li M, Wronski TJ. A comparison of the anabolic effects of parathyroid hormone at skeletal sites with moderate and severe osteopenia in aged ovariectomized rats. *J Bone Miner Res* 1995;10:948-55.
20. Ibbotson KJ, Orcutt CM, D'Souza SM, Paddock CL, Arthur JA, Jankowsky ML, et al. Contrasting effects of parathyroid hormone and insulin-like growth factor I in an aged ovariectomized rat model of postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1992;7:536-32.
21. Hirano T, Burr DB, Cain RL, Hock JM. Changes in geometry and cortical porosity in adult, ovary-intact rabbits after 5 months treatment with hPTH1-34. *Calcif Tissue Int* 2000;66:456-60.
22. Vahle JL, Long GG, Sandusky G, Westmore M, Ma YL, Sato M. Bone neoplasms in F344 rats given teriparatide [rhPTH(1-34)] are dependent on duration of treatment and dose. *Toxicol Pathol* 2004;32:426-38.
23. Jollette J, Wilker CE, Smith SY, Doyle N, Hardisty JF, Metcalfe AJ, et al. Defining a noncarcinogenic dose of recombinant human parathyroid hormone 1-84 in a 2-year study in Fischer 344 rats. *Toxicol Pathol* 2006;34:929-40.
24. Lindsay R, Scheele WH, Neer R, Pohl G, Adami S, Mautalen C, et al. Sustained vertebral fracture risk reduction after withdrawal of teriparatide in postmenopausal women with osteoporosis. *Arch Intern Med* 2004;164:2024-30.
25. Lindsay R, Scheele WH, Clancy AD, Mitlak BH. Incident vertebral fractures during an 18-month observation period following discontinuation of LY33334 use in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2001;16:S162.
26. Body JJ, Gaich GA, Scheele WH, Kulkarni PM, Miller PD, Peretz A, et al. 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 Metab* 2002;87:4528-35.
27. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, Wyland J, Lee H, Neer R. The Effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *NEJM* 2003;349:1216-26.
28. Cosman F, Eriksen E, Miller R, Greenspan S, Papanastasiou P, Rao, H, et al. Effects of once-yearly zoledronic acid 5 mg in combination with teriparatide (PTH) on postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2009;24 (Supl 1).
29. Obermayer-Pietsch B, Marin F, McCloskey E, Hadji P, Farrerons J, Boonen S. Effects of two years of daily teriparatide treatment on BMD in postmenopausal women with severe osteoporosis with and without prior antiresorptive treatment. *J Bone Miner Res* 2008;23:1591-600.
30. Eastell E, Nickelsen T, Marin F, Barker C, Hadji P, Farrerons J. Sequential treatment of severe postmenopausal osteoporosis after teriparatide. Final results of the randomized, controlled european sstudy of Forsteo (EUROFORS). *J Bone Miner Res* 2009;24:729-36.
31. Lane NE, Sánchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD. Bone mass continues to increase at the hip after parathyroid hormone treatment is discontinued in glucocorticoid-induced osteoporosis. Results of a randomised controlled clinical trial. *J Bone Miner Res* 2000;15:944-51.
32. Saag K, Shane E, Boonen S, Marín F, Donley D, Taylor K, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Eng J Med* 2007;357:2028-39.
33. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, Adami S, Syversen U, Diez-Perez A, 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.
34. González-Macías J, Guañabens N, Gómez-Alonso C, del Río L, Muñoz M, Delgado L, et al. *Rev Clin Esp* 2008;208 (Supl 1): S1-S24.