

TERIPARATIDA: recomendaciones de uso en fracturas osteoporóticas.

*Francisco Campoamor, Unidad de Farmacología Clínica, GAP Mallorca y HU Son Dureta.
20 de julio de 2004*

1 – DESCRIPCIÓN DEL MEDICAMENTO¹⁻³

Forsteo®, 20 µg/dosis, una pluma precargada con 3 mL (medicación para 28 días), PVP 403,17 euros (fabricante Lilly). La presentación no incluye las agujas (con cada inyección debe emplearse una nueva aguja, estéril). El dispositivo puede usarse con agujas de inyección de la pluma de insulina.

Indicaciones autorizadas en España: Tratamiento de la osteoporosis establecida en mujeres posmenopáusicas. Se ha demostrado una disminución significativa en la incidencia de fracturas vertebrales pero no en fracturas de cadera.

Posología: 20 µg/día durante un máximo de 18 meses.

Contraindicaciones: Hipercalcemia, hiperparatiroidismo, Paget o cualquier otra enfermedad metabólica del hueso diferente a la osteoporosis primaria, elevación inexplicada de la fosfatasa alcalina, historia de radioterapia ósea, insuficiencia renal grave, hipersensibilidad al fármaco o a los excipientes, embarazo, lactancia y pacientes jóvenes con epífisis abiertas.

Precauciones: Urolitiasis, insuficiencia renal moderada, hepatopatías.

Interacciones: La elevación transitoria del calcio sérico inducida por teriparatida puede facilitar la toxicidad digitálica.

Conservación: Requiere nevera (2 a 8 °C).

2 – FARMACOLOGÍA

La hormona paratiroidea (PTH) es el principal mediador del metabolismo del calcio y del fósforo a nivel renal y óseo, y estimula la síntesis de hueso al activar los osteoblastos. La teriparatida es un péptido logrado mediante tecnología recombinante, que resulta idéntico a los 34 aminoácidos del extremo amino-terminal de la cadena de la PTH humana (la cadena total contiene 84 aminoácidos). Teriparatida estimula la síntesis de hueso por sus efectos sobre los osteoblastos y sobre la síntesis de dihidrovitamina D 1,25, incrementando la absorción intestinal de calcio y la secreción de fosfatos.

Tras su inyección subcutánea, se absorbe al cabo de una hora. Pese a no disponerse de estudios específicos, se cree que la PTH se metaboliza en hígado y riñón, siendo excretada por vía hepática y extrahepática. Por ello, teriparatida no debe usarse en caso de insuficiencia renal grave, y debe usarse con precaución en la moderada y en las hepatopatías. La edad avanzada no requiere ajustar la dosis.

Todos los pacientes deben recibir suplementos de calcio y de vitamina D, si se estima que su ingesta dietética es insuficiente.

3 – EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

Diversos ensayos clínicos han investigado la utilidad de la teriparatida en mujeres posmenopáusicas, mujeres tratadas con corticoides sistémicos o con análogos de GRH (nafarelina) y varones con osteoporosis primaria.

En la actualidad, la única indicación autorizada es la primera (osteoporosis establecida en mujeres posmenopáusicas). Los dos principales ensayos en esta indicación se describen en la tabla adjunta.

El ensayo más grande⁴ comparó dos dosis diarias diferentes de teriparatida (20 o 40 µg) frente a placebo, en 1.637 posmenopáusicas (edad media 69,5 años) con al menos una fractura vertebral. Todas las pacientes recibieron suplementos diarios de calcio (1g) y de vitamina D (400-1.200 unidades). La duración prevista inicialmente debía ser de 3 años, pero la aparición de estudios animales que ligaban la teriparatida con un incremento en el riesgo de osteosarcomas (ver apartado de seguridad) provocó su interrupción precoz tras sólo 19 meses de seguimiento medio.

Ambas dosis de teriparatida lograron reducciones significativas en la incidencia de nuevas fracturas vertebrales (objetivo primario). Por otra parte, ambas dosis incrementaron la densidad ósea lumbar (9,7 y 13,7%, con la dosis de 20 o de 40 µg) y del cuello femoral (2,8 y 5,1%). Un análisis secundario encontró que el efecto sobre la DMO es mayor en mujeres mayores de 65 años que en posmenopáusicas más jóvenes, si bien no llegó a verse una diferencia entre la incidencia de fracturas de ambos grupos de edad⁵.

Aunque con 40 µg 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, frente a 6% con 20 µg o con placebo). Por ello, se recomienda el empleo de dosis de 20 µg/día.

Un subgrupo de pacientes de este ensayo fue seguido a largo plazo, obteniéndose resultados que sugieren que el beneficio sobre la incidencia de fracturas no vertebrales obtenido tras año y medio de tratamiento con teriparatida, perduraría a los 3 años⁶.

Otro ensayo⁷ ha comparado teriparatida (40 µg/día, es decir, el doble de la dosis actualmente recomendada) frente a alendronato en un grupo más pequeño (n 146) de mujeres posmenopáusicas; este ensayo también fue interrumpido precozmente debido a las sospechas de seguridad ya citadas. Tras 14 meses de tratamiento, la DMO en columna lumbar (objetivo primario) había aumentado significativamente más con teriparatida 40 µg que con alendronato (15,1 vs 6,6%); el resultado también fue favorable a teriparatida para la DMO en cuello del fémur y corporal total. Sin embargo, en el grupo tratado con teriparatida, la DMO en tercio distal del radio se redujo significativamente, tanto respecto al alendronato como respecto al grupo placebo. Con teriparatida hubo menos fracturas vertebrales que con alendronato, pero se trataba de un objetivo secundario y tanto el número total de fracturas (14) como el tiempo de seguimiento parecen insuficientes para concluir que teriparatida sea verdaderamente superior a alendronato en este sentido.

Dado que los bifosfonatos son actualmente la base del tratamiento médico de la osteoporosis, es interesante saber si su eficacia se potencia con la asociación de teriparatida. Desafortunadamente, dos ensayos recientes⁸⁻¹⁰ sugieren que ambos efectos no sólo no se potencian, sino que parecen inhibirse, por lo que la asociación de ambos tipos de fármacos no se recomienda.

Existen asimismo ensayos que encuentran indicios de eficacia de la teriparatida en el tratamiento de la osteoporosis inducida por corticoides sistémicos¹¹ y en la osteoporosis

primaria del varón¹², pero las evidencias son insuficientes y esas indicaciones no se encuentran autorizadas hoy or hoy.

Es importante recalcar dos aspectos:

- a) Ningún ensayo ha llegado a demostrar una reducción en la incidencia de fracturas de cadera, el tipo de fractura por fragilidad que provoca mayor mortalidad y consumo de recursos socio-sanitarios.
- b) No existen datos sobre el empleo de teriparatida en la prevención primaria de fracturas: los ensayos clínicos se han realizado siempre en la prevención secundaria de nuevas fracturas en mujeres con fracturas previas.

4 – SEGURIDAD

Los efectos indeseables más frecuentes 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 elevación del calcio sérico, el cual alcanza un máximo a las 4-6 horas tras la administración subcutánea del fármaco, normalizándose a las 16-24 horas. No se considera necesario hacer determinaciones repetidas de la calcemia durante el tratamiento, pero sí debe evaluarse antes de iniciarlo, estando la teriparatida contraindicada si existe hipercalcemia basal. En un paciente en tratamiento, las extracciones para analíticas deben hacerse al menos 16 horas tras la administración, para que los valores de calcio sean valorables.

Teriparatida puede elevar la excreción urinaria de calcio; aunque no llega a provocar hipercalciuria relevante, debe emplearse con precaución en pacientes con nefrolitiasis activa.

En estudios animales (ratas), teriparatida se ha asociado con un incremento en la incidencia de osteosarcomas, hallazgo que povocó la interrupción de tres ensayos clínicos en humanos entonces en curso. Sin embargo, no se ha observado ningún caso de osteosarcoma en humanos tratados con teriparatida durante hasta 18 meses y seguidos hasta el tercer año. La reevaluación exhaustiva de los datos por parte d elas agencias evaluadoras norteamericana y europea han concluido que el uso de teriparatida es seguro en seres humanos.

A pesar de ello, la teriparatida se encuentra formamlmente contraindicada en aquellos pacientes que presenten un riesgo elevado de osteosarcomas (enfermedad de Paget, elevaciones inexplicadas de la fosfatasa alcalina).

Por tanto, antes de iniciar tratamiento con teriparatida es preciso determinar los valores basales de calcio y de fosfatasa alcalina, asi como los de PTH, vitamina D, electrolitos, urea, creatinina y pruebas de función hepática.

5 – EVALUACIÓN ECONÓMICA

5.1. Coste directo

El coste directo del tratamiento con teriparatide es mucho más elevado que el de las otras alternativas farmacológicas para la osteoporosis³ (ver tabla adjunta).

	dosis diaria	coste anual (euros)
Alendronato	10 mg	527
	70 mg/semana	578
Risedronato	5 mg	547
Raloxifeno	60 mg	488
Teriparatida	20 µg	5.256

5.2. Coste-efectividad¹³

Si bien no existen estudios específicos disponibles con teriparatida, en el Reino Unido se ha realizado una aproximación enmarcada dentro de una evaluación de tecnologías para la osteoporosis del programa NICE, usando el modelo Sheffield de economía de la salud para osteoporosis. Dicho modelo se basa en una aproximación individualizada, que simula si se producen o no caídas durante un año. El modelo determina la eficiencia de la teriparatida medida en QALYs (años de vida ajustados por calidad), aplicado a una reducción de 2 o de 4 veces el riesgo de fractura, en mujeres entre los 50 y los 80 años.

Suponiendo que la eficacia de la teriparatida sea lo más elevada posible dados los resultados de los ensayos clínicos (reducción de 4 veces en el riesgo de fractura), la teriparatida resultaría eficiente a partir de los 70 años de edad; para edades más jóvenes, o para menores niveles de eficacia, los costes se considerarían desproporcionados. Si se asume que la teriparatida no ha demostrado eficacia clara en fracturas de cadera, de Colles ni de húmero, el coste por QALY se disparaba por encima de las cien mil libras.

En definitiva, este análisis británico concluía que, si bien la teriparatida se encuentra autorizada en el tratamiento de la “osteoporosis establecida en mujeres posmenopáusicas”, sólo sería coste-efectiva en aquellas pacientes con osteoporosis establecida con fracturas previas, las cuales se encuentran en situación de alto riesgo para padecer fracturas ulteriores. Lo que es más, hasta que los datos de eficacia para prevenir fracturas extravertebrales no sean más claros, cabría sostener que la relación coste-beneficio no es favorable en mujeres de alto riesgo menores de 70 años.

6 – CONCLUSIONES. LUGAR EN TERAPÉUTICA.

La teriparatida es una alternativa novedosa, con poca experiencia de uso y muy cara para el tratamiento de la osteoporosis en la posmenopausia. El coste directo del tratamiento con teriparatida es cerca de 10 veces superior a los correspondientes a alendronato, risedronato o raloxifeno. Este incremento tan marcado en el gasto no parece justificado en este momento: Los datos sobre la eficacia de la teriparatida son prometedores pero todavía relativamente limitados, mientras que el posible antagonismo entre los efectos de teriparatida y de los bisfosfonatos, así como la reducción de la DMO radial, plantea interrogantes que todavía no han sido resueltos. Además, su seguridad a largo plazo es conocida de forma incompleta. Por todo ello, parece demasiado pronto para conocer de forma precisa cual pueda ser el lugar que teriparatida deba ocupar en el arsenal terapéutico.

Pese a lo dicho en el apartado anterior, existe un subgrupo de mujeres posmenopáusicas con osteoporosis grave y muy alto riesgo de fractura, en el cual las opciones terapéuticas actuales son limitadas, por lo que podrían beneficiarse del diferente mecanismo de acción de la teriparatida. Resulta por tanto de gran interés el intentar definir de modo preciso a este subgrupo de pacientes.

A) Criterios para la indicación de la terapia con teriparatida

Partiendo de las recomendaciones actuales de la agencia británica NICE (mayo de 2004), podríamos definir este subgrupo como:

Mujeres posmenopáusicas mayores de 65(¿70?) años con osteoporosis grave, cuando:

- 1) los ***bifosfonatos no puedan usarse*** (por reacciones adversas esofágicas o de otra naturaleza) ***o hayan resultado ineficaces*** (nueva fractura tras 2-3 años de cumplir adecuadamente un tratamiento con alendronato o risedronato)

Y

- 2) presenten un **riesgo muy elevado (x4 o más) de nueva fractura osteoporótica**, definido por:

a) **≥ 2 fracturas previas por fragilidad** (provocadas por un estrés mecánico que no se consideraría suficiente para fracturar un hueso sano)

y

b) **al menos uno de los siguientes factores de riesgo:**

- historia familiar de fractura de cadera materna
- masa corporal baja (< 19 Kg/m²)
- tabaquismo (actual)
- corticoterapia sistémica durante periodos prolongados
- inmovilidad prolongada y otras situaciones que afectan negativamente al metabolismo óseo

- 3) Si se dispone de mediciones de la DMO obtenidos mediante densitometría por DEXA (dual-energy x-ray absorptiometry):

- si T-score > - 3,2: no tratar con teriparatida
- si T-score entre 3,2 y - 4 : teriparatida si se cumplen todos los requisitos previos (puntos 1, 2a y 2b)
- si T-score < - 4: se puede omitir el punto 2b

B) Diagnóstico hospitalario:

Para garantizar el que la teriparatida se use dentro de los criterios anteriores, resultaría muy conveniente que se cambiase su registro a la categoría de 'DH', precisando informe de especialista y visado de inspección.

7 – BIBLIOGRAFÍA

- 1- Agencia Europea del Medicamento (EMA). Forsteo®: resumen de las características del producto. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/forsteo/forsteo.htm> Accedida 15 de julio de 2004.
- 2- Agencia Europea del Medicamento (EMA). Forsteo®: scientific discussion. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/humandocs/Humans/EPAR/forsteo/forsteo.htm> Accedida 15 de julio de 2004.
- 3- Base de datos del Medicamento. Forsteo®. Consejo General de Colegios de Farmacéuticos. Disponible en: <http://www.portalfarma.com/home.nsf> Accedida 15 de julio de 2004.
- 4- 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(19):1434-41.
- 5- Marcus R, Wang O, Satterwhite J, Mitlak B. The skeletal response to teriparatide is largely independent of age, initial bone mineral density, and prevalent vertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2003;18(1):18-23.
- 6- Lindsay R, Scheele WH, Clancy AD, et al. 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.
- 7- Body JJ, Gaich GA, Scheele WH, 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(10):4528-35.
- 8- Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF, et al. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2003;349(13):1207-15.
- 9- Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, et al. The Effects of Parathyroid Hormone, Alendronate, or Both in Men with Osteoporosis. *NEJM* 2003;349:1216-26.
- 10- Khosla S. Parathyroid Hormone plus Alendronate – A Combination That Does Not Add Up. *NEJM* 2003;349:1277-79.
- 11- Lane NE, Sanchez S, Modin GW, et al. 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.
- 12- 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(1):9-17.
- 13- Welsh Medicines Partnership. Therapeutic Development Assessment: Teriparatide (Forsteo®). Enclosure nº 6a/AWMSG/0604. June 2004. Available from: <http://www.wales.nhs.uk/sites/documents/371/Enclosure%206a%20Teriparatide%20WMP%20Assessment.pdf> . Accedido el 15 de julio de 2004.