

HORMONA PARATIROIDEA HUMANA RECOMBINANTE

Díez de Celis C, Rodríguez Barrueco C. Servicio de Farmacia de la Gerencia de Atención Primaria de Ciudad Real. Flor García A. Servicio de Farmacia del Hospital Virgen de la Luz de Cuenca

La hormona paratiroidea humana recombinante, en adelante rPTH, es el segundo agente anabólico autorizado, después de teriparatida, en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica en mujeres con alto riesgo de fracturas. La rPTH es idéntica a la hormona natural completa (polipéptido de 84 aminoácidos), mientras que teriparatida sólo contiene la fracción N-terminal (aminoácidos 1-34).

INDICACIONES (1)

Tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas con alto riesgo de fracturas. Se ha demostrado una reducción significativa en la incidencia de fracturas vertebrales, pero no de fracturas de cadera.

POSOLOGIA (1)

La dosis recomendada es 100 µg administrados una vez al día por inyección subcutánea en el abdomen, utilizando una pluma específica reutilizable. Se administrarán complementos de calcio y vitamina D, cuando el aporte en la dieta sea insuficiente. El tratamiento continuo con rPTH no superará el tiempo recomendado de 24 meses.

MECANISMO DE ACCIÓN-FARMACOCINÉTICA (1)

La rPTH estimula la formación de hueso por sus efectos directos sobre los osteoblastos, aumentando indirectamente la absorción intestinal de calcio y aumentando la reabsorción tubular de calcio y la excreción de fosfatos por el riñón.

La biodisponibilidad es del 55% tras una dosis única de 100 µg, alcanzándose la concentración plasmática máxima en 1-2 horas después de la administración. No se excreta en su forma intacta, metabolizándose principalmente en el hígado y en menor medida en el riñón.

EFICACIA CLÍNICA (2-5)

La eficacia de la rPTH se ha evaluado, principalmente, en tres ensayos clínicos en fase III, con más de un año de duración, multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y realizados frente a placebo (estudio TOP) (2,3), alendronato (estudio PaTH) (4,5) y terapia hormonal sustitutiva (estudio POWER)². Los tres estudios han utilizado suplementos de vitamina D (400-800 UI/día) y calcio (500-700 mg/día).

El estudio TOP es el único que utiliza como variable principal de eficacia la incidencia de nuevas fracturas

vertebrales y/o empeoramiento de fracturas ya existentes. En el resto, la variable principal es el aumento de la densidad mineral ósea (DMO) en diversas localizaciones.

- **Estudio TOP:** se incluyeron 2.532 mujeres postmenopáusicas, mayores de 45 años, con una DMO media: T-score entre -2,5 y -4,0, a las que se administraba 100 µg de rPTH o placebo por vía subcutánea.

Variable principal: a los 18 meses de tratamiento 42 mujeres del grupo placebo (3,37%) y 17 del grupo tratado con rPTH (1,32%) experimentaron nuevas fracturas vertebrales. El riesgo relativo de nuevas fracturas vertebrales fue de 0,39 (IC 95%: 0,22-0,69; P=0,001), con un NNT=49, de forma que para prevenir nuevas fracturas vertebrales, 49 mujeres deberían ser tratadas con rPTH una media de 18 meses.

No se observaron diferencias significativas en la incidencia de fracturas no vertebrales: 5,6% en el grupo tratado con rPTH y 5,8% en el grupo placebo; RR=0,97 (IC 95%: 0,71-1,33).

* El estudio TOP se planteó inicialmente con una duración de 36 meses, pero se redujo a 18 debido a la aparición de osteosarcoma en ratas en los estudios con teriparatida. A lo largo de 6 meses se siguió administrando rPTH a 1.695 mujeres que habían participado en el estudio TOP, dando lugar al estudio abierto OLES², cuyos resultados no se han considerado en el apartado de eficacia, debido a sus características (2).

- **Estudio PaTH:** se incluyeron 238 mujeres postmenopáusicas, entre 55-85 años con una DMO media: T-score < -2,5 o T < -2,0 y al menos otro factor de riesgo de fractura. Se realizaron comparaciones múltiples en dos períodos, cada uno de ellos de un año de duración, administrando 100 µg de rPTH, 10 mg de alendronato (ALN) o la cantidad correspondiente de placebo. El esquema de aleatorización se resume en la siguiente tabla:

GRUPOS DE TRATAMIENTO EN EL ESTUDIO PaTH

	Primer año	Nombre Grupo	Segundo año	Nombre Grupo
Grupo I (n=119)	rPTH + Placebo	rPTH + monoterapia	Placebo ALN	rPTH/Placebo rPTH/ALN
Grupo II (n=59)	rPTH + ALN	Terapia combinada	ALN	rPTH-ALN/ALN
Grupo III (n=60)	ALN + Placebo	ALN monoterapia	ALN	ALN/ALN

Variable principal: al finalizar el primer año, el aumento de la DMO de la columna lumbar fue similar en todos los grupos. Transcurrido el segundo año sólo hubo diferencias en el grupo rPTH/ALN (tratamiento secuencial, primero con rPTH y luego con ALN), en el que el aumento de la DMO fue significativamente mayor (12%), frente a los otros grupos: rPTH-ALN/ALN (8%), ALN/ALN (8%) y rPTH/Placebo (4%); $p < 0,001$.

- **Estudio POWER:** se incluyeron 180 mujeres en tratamiento estable con terapia hormonal sustitutiva (THS) durante un periodo ≥ 6 meses, de 58,8 años de edad media y una DMO media: T-score $< -2,0$. La mitad de las participantes recibieron rPTH+THS y la otra mitad THS+placebo.

Variable principal: a los 12 meses, el aumento de la DMO de la columna lumbar fue significativamente mayor en el grupo tratado con rPTH+THS frente al grupo tratado sólo con THS (7,1% vs 1,1%; $p < 0,001$).

SEGURIDAD (1)

Se ha evaluado principalmente a partir de los ensayos en fase III (TOP, PaTH y POWER) y el estudio OLES (extensión del estudio TOP). La rPTH ha sido, en general, bien tolerada. Los efectos adversos más frecuentes frente a placebo fueron: hipercalcemia (44% vs 21%), dolor de cabeza (29% vs 23%), hipercalcemia (27% vs 4%), náuseas (22% vs 7%) y mareos (12% vs 8%).

La hipercalcemia fue transitoria y más frecuente en los tres primeros meses de tratamiento.

Los estudios en ratas indican una mayor incidencia de osteosarcoma con la administración a largo plazo.

CONTRAINDICACIONES (1)

- Hipersensibilidad a rPTH o alguno de los excipientes.
- Osteopatías metabólicas distintas a osteoporosis primaria o haber recibido previamente radioterapia ósea.
- Hipercalcemia preexistente y otras alteraciones del metabolismo fósforo-calcio.
- Elevaciones no explicadas de la fosfatasa alcalina ósea.
- Insuficiencia renal y/o hepática severa.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO (1)

En los pacientes tratados con rPTH se controlará la concentración de calcio urinario y/o sérico en los meses 1, 3 y 6. Se utilizará con precaución en pacientes con urolitiasis previa o activa y en pacientes tratados con glucósidos cardíacos (posible toxicidad por digitálicos en caso de hipercalcemia). No se superará el tiempo de tratamiento recomendado (24 meses).

CONCLUSIONES

1. La rPTH reduce la incidencia de fracturas vertebrales pero no de cadera, afirmación que se apoya en los datos del estudio TOP, único en el que la variable principal fue la incidencia de nuevas fracturas. Los demás estudios sólo median variaciones de la DMO.
2. Faltan ensayos comparativos frente a bifosfonatos y con una duración adecuada, que permitan esclarecer el perfil de eficacia (reducción de fracturas vertebrales y de cadera) y seguridad a largo plazo.
3. La evidencia disponible no permite establecer qué lugar ocupa la rPTH dentro del arsenal terapéutico.

Principio activo	Presentación	PVP	DDD	Coste/año
Hormona Paratiroidea	Preotact® 100 µg/71,4 µl 2 cartuchos 14 dosis	399,13 €	100 µg	5.203 €
Alendronato	Ácido alendrónico 10 mg 28 comprimidos EFG Ácido alendrónico semanal 70 mg 4 comprimidos EFG	24,68* €	10 mg	322 €
Risedronato	Acrel® 5 mg 28 comprimidos recubiertos Actonel® 5 mg 28 comprimidos recubiertos Acrel® semanal 35 mg 4 comprimidos recubiertos Actonel® semanal 35 mg 4 comprimidos recubiertos	38,53 € 40,20 € 38,53 €	5 mg	502 € 524 €
Teriparatida	Forsteo® 20 µg/80 µl 1 pluma precargada 3 ml 28 dosis	399,13 €	20 µg	5.203 €

Fuente: Nomenclator Digitalis. Junio 2007.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Hormona Paratiroidea: Preotact®; Laboratorio Nycomed.
2. European Medicines Agency. Scientific discussion (Preotact) [on line]. Disponible en URL: http://www.emea.eu.int/humandocs/PDFs/EPAR/preotact/Preotact-Epar_ScientificDen.pdf [consultada octubre 2007].
3. Greenspan SL, Bone HG, Ettinger MP et al. Effect of recombinant human parathyroid hormone (1-84) on vertebral fracture and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. Ann Intern Med. 2007; 146: 326-39.
4. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, Palermo L, McGowan JA, Lang TF, Garnero P, Bouxsein ML, Bilezikian JP, Rosen CJ, for the PaTH Study Investigators. The effects of parathyroid hormone and alendronate alone or in combination in postmenopausal osteoporosis. N Engl J Med. 2003; 349: 1207-15.
5. Black DM, Bilezikian JP, Ensrud KE, Greenspan SL, Palermo L, Hue T, Lang TF, McGowan JA and Rosen CJ, for the PaTH Study Investigators. One year of alendronate after one year of parathyroid hormone (1-84) for osteoporosis. N Engl J Med. 2005; 353: 555-65.

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Horta Hernández A, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rosa Rubio A, Fernández Agüero I, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Complejo Hospitalario de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Atalagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Santa Bárbara, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Hospital Virgen de la Salud de Toledo, Hospital Nacional de Parapléjicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. C/Huérfanos Cristinos 5. Toledo 45005. Teléfono: 925/27.43.90 Fax: 925/27.41.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2408

D.L.: GU-142-2000

NIPO: 352-00-029-6