



TERIPARATIDA

XAVIER NOGUÉS SOLÁN, MONICA PAYÉS PEICH Y LIDIA GARCÍA GIBERT

*Unitat de Recerca en Fisiopatologia Òssia i Articular. Servei de Medicina Interna. Hospital del Mar.
Institut Municipal d'Investigació Mèdica. Universitat Autònoma de Barcelona. Barcelona. España.*

RESUMEN

La teriparatida es el primer fármaco anabolizante eficaz en el tratamiento de la osteoporosis. La administración intermitente de paratirina (PTH) induce la aparición de pulsos de adenosinmonofosfato cíclico que causan la proliferación y la diferenciación de los osteoprogenitores. La teriparatida, fragmento de la PTH (1-34), ha demostrado en diversos estudios en mujeres posmenopáusicas, osteoporosis del varón y corticoides que es un fármaco eficaz para el tratamiento de la osteoporosis establecida. El riesgo relativo de sufrir una nueva fractura vertebral disminuye entre el 65 y el 69%, con aumentos de masa ósea entre el 9 y el 11%, similares a los que se obtiene con los bisfosfonatos a largo plazo, como el alendronato y el risedronato a 7 años. Además, estudios recientes demuestran que con el tratamiento durante 2 años con bisfosfonatos tras la teriparatida los aumentos de masa ósea llegan al 23,6%. Su indicación en nuestro país se reduce a la osteoporosis posmenopáusica establecida, es decir con fracturas.

Palabras clave: Teriparatida. PTH. Osteoporosis. Masa ósea. Fracturas.

ABSTRACT

Teriparatide is considered the first anabolic drug to treat established osteoporosis. Intermittent administration of PTH leads to cAMP presence that produces proliferation and differentiation of progenitors. Teriparatide, a 1-34 PTH fragment, has demonstrated in several studies in postmenopausal women, men osteoporosis and corticosteroid-induced osteoporosis its efficacy to treat osteoporosis. The risk of having a new vertebral fracture decreases between 65% to 69%, and the increase of bone mass ranges between 9% to 11%. This is similar to the range reached by bisphosphonates as alendronate and risedronate at 7 years of treatment. Moreover, recent studies have shown that a sequential treatment with bisphosphonates and teriparatide the increase of bone mass reaches 23,6%. The prescription of teriparatide in Spain is only for postmenopausal established osteoporosis, that means with fractures.

Key words: Teriparatide. PTH. Osteoporosis. Bone mass. Fracture.

INTRODUCCIÓN

La teriparatida es el primer fármaco anabolizante eficaz en el tratamiento de la osteoporosis. Hasta ahora los fármacos utilizados eran antirresortivos, es decir, actuaban sobre la fase de resorción ósea disminuyendo la actividad de los osteoclastos y para aumentar de forma relativa la masa ósea y compensar el desequilibrio que se produce en la osteoporosis¹⁻³.

Desde el punto de vista histórico, la paratirina (PTH) ya había sido estudiada como agente formador de hueso desde principios del siglo xx, y así, el propio Albright en 1929 describió el poder anabolizante de la molécula en estudios experimentales con ratones.

Sin embargo, no ha sido hasta hace unos años que se ha redescubierto que la PTH, además de tener un efecto catabólico (estimulación de la resorción ósea con pérdida de hueso), posee un efecto anabólico con importantes incrementos de la masa ósea cuando se administra de forma intermitente, con lo que se consigue una significativa reducción del riesgo de fracturas osteoporóticas.

LA PTH Y SU MECANISMO DE ACCIÓN

Las principales células paratiroides sintetizan la PTH como un polipéptido de 110 aminoácidos denominado Pre-proPTH, que posteriormente se transforma en otro de 84 aminoácidos (PTH intacta) que se almacena y se segrega ante el estímulo.

lo de la hipocalcemia. El estímulo para la liberación de la hormona es, sobre todo, el calcio iónico⁴.

La acción fisiológica fundamental de la PTH es el mantenimiento de la homeostasis del calcio. Esta acción se realiza en 3 puntos diferentes de nuestro organismo: el intestino, donde estimula la absorción de calcio; el riñón, por la reabsorción tubular de calcio, y el hueso, donde favorece la resorción ósea.

Además, la PTH regula la expresión génica de los osteoblastos, pues incrementa el número y la función de los osteoblastos activos. Este incremento en el número de osteoblastos se da gracias a una actuación directa de la PTH en las células pluripotenciales generadoras de osteoblastos⁵. También se produciría un aumento de la vida media de los osteoblastos maduros y una reducción de la apoptosis.

La gran diferencia respecto a la acción de la PTH en cuanto a formación o resorción ósea se produce gracias a la forma de administración. La administración intermitente de PTH induce la aparición de pulsos de adenosinmonofosfato cíclico que causan la proliferación y la diferenciación de los osteoprogenitores y finalmente de los osteoblastos⁶⁻⁸.

Diversos factores también estarían involucrados, como el factor de crecimiento insulínico (IGF-1), el factor transformador de crecimiento beta (TGF- β) y el factor de crecimiento fibroblástico (FGF-2). En cambio, en la administración continua de PTH podría haber una mayor degradación del producto del gen *Cbfa1*, una reducción del IGF-1 y una disminución de la producción de osteoprotegerina⁹. Este modelo es el que se produciría en el hiperparatiroidismo primario.

EFICACIA TERAPÉUTICA DE LA TERIPARATIDA

En el estudio realizado por Neer et al¹⁰ en 1.637 mujeres posmenopáusicas con al menos una fractura vertebral previa se ha demostrado que la teriparatida, fragmento de la PTH (1-34), es un fármaco eficaz para el tratamiento de la osteoporosis establecida. La media \pm desviación estándar (DE) de edad de las mujeres era 69 ± 7 años

(media \pm DE), con una media de años transcurridos tras la menopausia de 21 ± 9 (media \pm DE). El número medio de fracturas vertebrales prevalentes era de $2,3 \pm 1,8$. Es decir, todas con fracturas previas. La densidad media a nivel de columna lumbar era de una T-score de $-2,6$ DE. Se usaron dosis de 20 μ g y 40 μ g de PTH y placebo de manera subcutánea, diariamente durante 18 meses. Todas las pacientes recibieron 1 g de calcio y 400-1.200 UI de vitamina D, diariamente por vía oral. Se observó, pues, una reducción estadísticamente significativa del riesgo relativo de una nueva fractura vertebral, del 65% con 20 μ g y del 69% con 40 μ g de PTH (fig. 1), mientras que el riesgo de sufrir 2 fracturas vertebrales se redujo el 77 y el 86%, respectivamente. Estas cifras son realmente las más altas en cuanto a reducción del riesgo de fractura vertebral respecto al resto de los estudios controlados realizados con antirresortivos. En cuanto a fractura de fémur, no hay datos por el escaso número de fracturas, pero respecto a las fracturas periféricas por fragilidad tomadas en su conjunto, las pacientes que recibieron tratamiento con 20 μ g/día o 40 μ g/día de teriparatida redujeron el riesgo relativo de sufrir una fractura no vertebral por fragilidad en el 53 y el 54%, respectivamente. Es importante destacar también que cuando se compararon las curvas de incidencia de fracturas por fragilidad no vertebrales se iniciaba

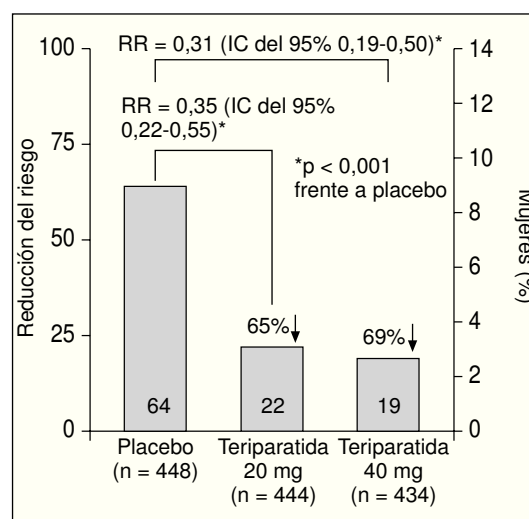


Figura 1 >

Efecto de teriparatida en el riesgo de nuevas fracturas vertebrales. Datos del estudio de Neer et al¹⁰. RR: riesgo relativo; IC: intervalo de confianza.

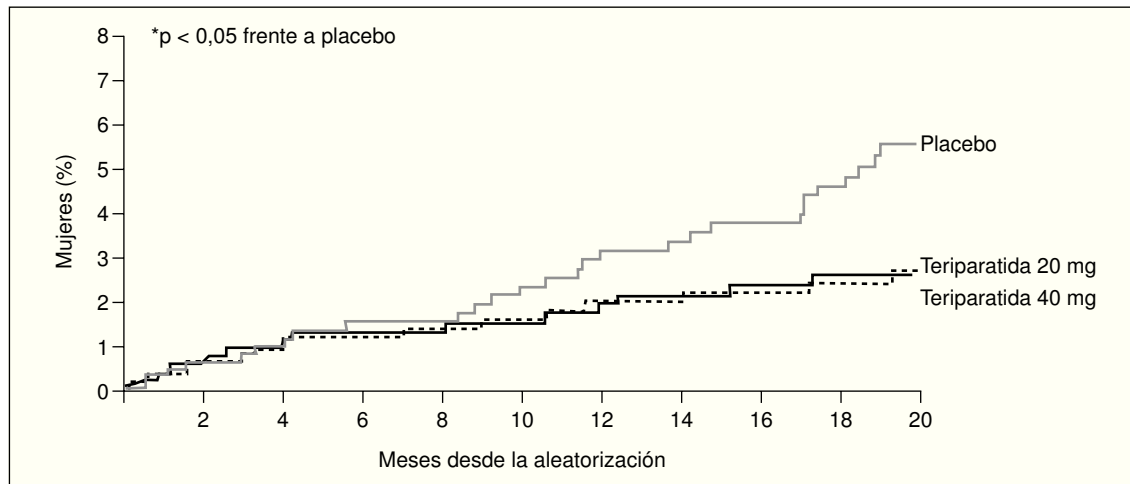


Figura 2>

Disminución de la incidencia de fractura no vertebral por fragilidad¹⁰. ^aFrecuencia acumulada durante el estudio de pacientes con fracturas no vertebrales.

una clara divergencia a partir de los 9 meses de tratamiento (fig. 2).

DENSIDAD MINERAL ÓSEA

En el mismo estudio de Neer et al¹⁰ con teriparatida, las pacientes que recibieron el fármaco activo tuvieron un incremento de masa ósea en la columna lumbar medida mediante densitometría de doble haz de rayos X (DEXA) del $9,7\% \pm 7,4\%$, en el grupo de $20 \mu\text{g}/\text{día}$, y del $13,7\% \pm 9,7\%$ en las que recibieron $40 \mu\text{g}/\text{día}$ (fig. 3). Realmente estos datos vuelven a ser claramente superiores a los incrementos de masa ósea descritos con los agentes antirresortivos¹¹. Sobre todo si consideramos la ganancia que puede llegar a producirse con los bisfosfonatos a largo plazo, como el alendronato (a 7 años, aumentos del $11,4\%^{12}$, y a 10 años, del $13,7\%^{13}$) o con risedronato (a 7 años, del $11,5\%^{14}$). En la masa ósea medida en radio no se hallaron incrementos de densidad mineral ósea, sino más bien al contrario, sin significación estadística a nivel distal, aunque sí ultradistalmente, en las dosis altas de $40 \mu\text{g}/\text{día}$. Este fue un dato preocupante que, como se discute después, fue objeto de estudio con mayor profundidad para buscar una explicación. La teriparatida es, pues, un tratamiento de formación de masa ósea realmente efectivo que debe plantearse cuando se quiere actuar en las pacientes de alto riesgo de frac-

tura, porque en 18 meses se va a conseguir aumentos de masa ósea realmente espectaculares que equivalen a mucho más tiempo de tratamiento con otros antirresortivos. Es de destacar, además, que la ganancia de masa ósea se produce de forma significativa desde el tercer mes de tratamiento.

MARCADORES BIOQUÍMICOS DE REMODELADO ÓSEO

Se considera a la osteoporosis una enfermedad producida por el aumento del remodelado óseo tras la menopausia, con un aumento de la resorción ósea que en definitiva produce la disminución de masa ósea. Los marcadores bioquímicos de remodelado son una herramienta muy útil para conocer el estado del balance metabólico del hueso. Hasta ahora, con los tratamientos antirresortivos lo que se pretende es disminuir el remodelado para evitar la pérdida de masa ósea.

Con la teriparatida se observa un incremento rápido a las 2 semanas de iniciado el tratamiento de los marcadores de formación, fosfatasa alcalina específica ósea, osteocalcina (OC), propéptido amino terminal del procolágeno I (PINP), propéptido carboxilterminal del procolágeno I (PICP) y, más tarde, a los 3 meses, un incremento de los marcadores de resorción piridinolina (PYR), deoxipiridinolina

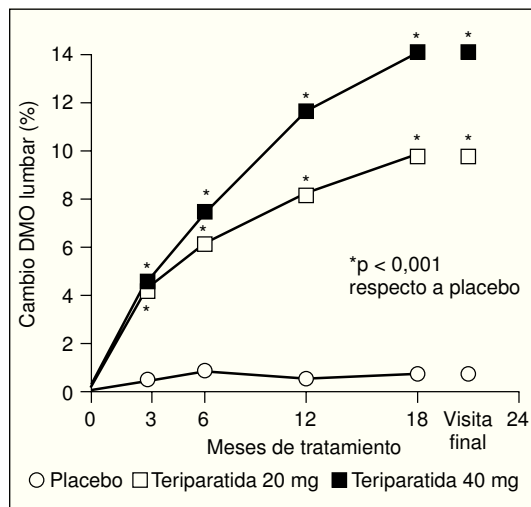


Figura 3>

Valores de densidad mineral ósea (DMO) en la columna lumbar evaluada mediante DXA a lo largo del estudio en mujeres posmenopáusicas¹⁰.

(DPYD), N-telopéptido (NTX) y propéptido carboxiloterminale del colágeno I (CTX)^{10,15,16} (fig. 4).

Cuando se la compara con el tratamiento con anti-resortivos, el patrón es claramente diferente, pues en ellos se produce un descenso de los marcadores de resorción y de formación ósea. Esta representa-

ción del remodelado óseo en los marcadores bioquímicos indica claramente el mecanismo de acción de uno y otro grupo de fármacos.

EFFECTO EN LA MASA ÓSEA TRABECULAR Y CORTICAL

Los cambios en la densidad mineral ósea a nivel distal y ultradistal del radio indujeron a buscar un razonamiento que explicara este dato producido en el hueso cortical.

El aumento de masa ósea en el hueso esponjoso con teriparatida se debe fundamentalmente al aumento del volumen, de tal modo que en las muestras de biopsias se aprecia un aumento del volumen total y una disminución del espacio medular entre las trabéculas¹⁷.

En el hueso cortical también se aumenta el grosor, que se aprecia en las biopsias después de 18 meses de tratamiento¹⁸. Este efecto ocurre por aposición de hueso cortical en el periostio, lo que mejora el momento de inercia. El hueso cortical que se añade en la capa externa del hueso es un hueso nuevo escasamente mineralizado, mientras que se elimina hueso viejo de la cara interna del hueso, que está altamente mineralizado. Inicialmente, en la cara interna o endostio, al estimular la resorción de

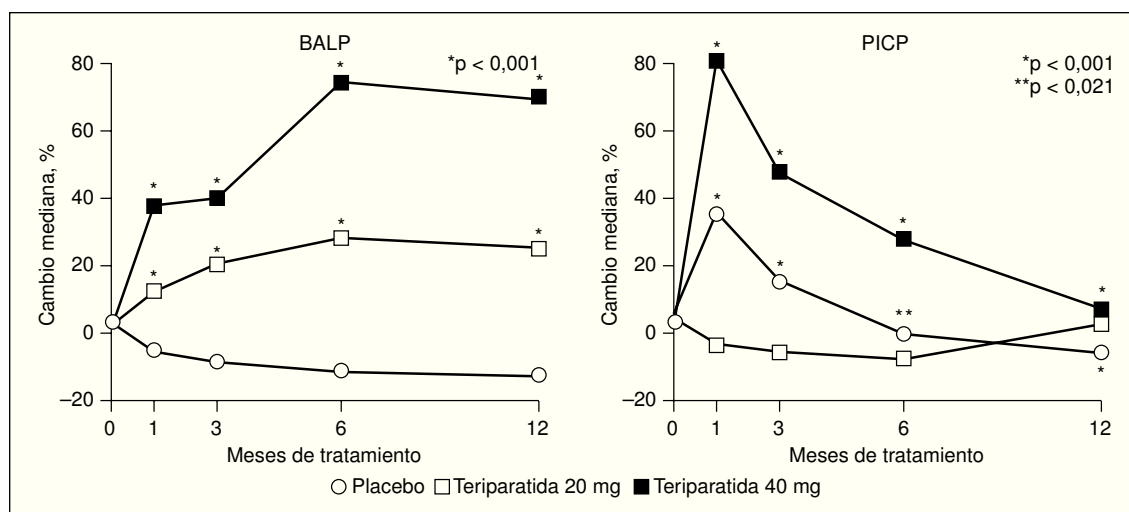


Figura 4>

Marcadores de formación ósea, isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina (BALP) y propéptido carboxiloterminale del procolágeno I (PICP), en la respuesta a teriparatida respecto a placebo, en varones con osteoporosis idiopática²⁶.

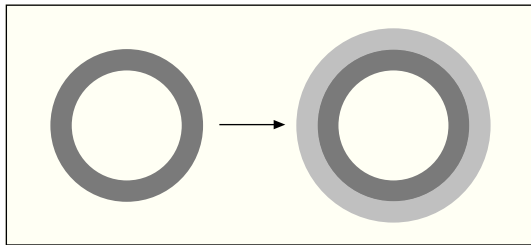


Figura 5>

Aumento en el radio que mejora tanto el momento de inercia como el índice de pandeo (o *buckling ratio*), que indican la resistencia a la flexión y la compresión, respectivamente.

hueso viejo se produce un aumento interno de la porosidad que podría parecer contraproducente. Sin embargo, como a la vez aumenta la expansión del periostio, mejora la resistencia del hueso medida por su momento de inercia (fig. 5). El resultado final es una mejoría en los índices biomecánicos que indican la resistencia del hueso a la fractura¹⁹. Es decir que, aunque aparentemente disminuya la masa ósea cortical, el contenido mineral aumenta y el área cortical también, y por ello, al calcular la densidad mineral ósea según el área, parece que se haya producido una disminución de masa ósea.

INDICACIONES DEL TRATAMIENTO CON TERIPARATIDA

El tratamiento con PTH está aprobado en Europa para 18 meses, dado que fue la duración media de los tratamientos realizados en los ensayos clínicos aleatorizados. No se conoce los efectos a más largo plazo, aunque sí se han iniciado estudios para pautas de administración diferentes. En Estados Unidos las indicaciones son más amplias e incluyen a las pacientes con osteoporosis sin fracturas previas, pero con alto riesgo de fracturas osteoporóticas.

Existen casos en que la indicación de teriparatida es clara: las pacientes posmenopáusicas con fracturas osteoporóticas previas que siguen presentando nuevas fracturas pese a recibir tratamiento con fármacos antirresortivos; aquellas en las que hay una continua pérdida de masa ósea y cuyo riesgo de nuevas fracturas, por lo tanto, también sigue aumentando; también parece claro en las pacientes con fracturas previas para las que lo que se quiere

es aumentar su masa ósea de forma importante en un corto período y después continuar con antirresortivos para evitar pérdida de masa ósea.

En Estados Unidos, además, la teriparatida está indicada por la Food and Drug Administration para las pacientes que nunca han recibido tratamiento para la osteoporosis y están en alto riesgo de fracturas, con densidad mineral ósea muy baja y concomitancia de otros factores de riesgo, como caídas frecuentes, dieta pobre en calcio, antecedentes familiares, etc.

COMBINACIÓN CON FÁRMACOS ANTIRRESORTIVOS

Conociendo el mecanismo de acción de la teriparatida, es lógico pensar en una combinación del fármaco estimulador de la formación con otros inhibidores de la resorción ósea.

Sin embargo, en este momento hay evidencias suficientes para desaconsejar la combinación de antirresortivos como el alendronato y la PTH, pues los resultados demuestran que la combinación es incluso peor que el fármaco solo. Así Black et al¹⁶, en un estudio realizado con PTH(1-84) en mujeres afectadas de osteoporosis, observaron que el incremento en la densidad mineral ósea (DMO) obtenido con PTH y alendronato fue similar en ambos grupos de pacientes, pero cuando se los separó los cambios en el hueso trabecular de los del cortical, se apreció que el hueso trabecular aumentó mucho más en las mujeres que sólo recibieron PTH. En otro estudio realizado por Filkenstein et al²⁰ con teriparatida en varones, se daban mayores aumentos en la DMO de columna que cuando se combinaba con alendronato. Por lo tanto, y hasta que no se demuestren con nuevos estudios otras posibilidades de combinación, no es aconsejable unir los 2 fármacos, aunque probablemente sí se aconseje la secuenciación, es decir, realizar un tratamiento secuencial primero con teriparatida y después con un antirresortivo. Sin embargo, por el momento no hay evidencias sobre cuál sería el intervalo de la secuencia adecuada, aunque sí hay evidencias de resultados francamente positivos de tratamiento durante 2 años con bisfosfonatos tras los 18 meses de teriparatida²¹. Otro aspecto importante, que se ha demostrado recientemente y puede influir la respuesta al tratamiento si se quiere reali-

zar de forma secuencial, es que las pacientes que habían recibido previamente alendronato tenían una menor respuesta en cuanto al incremento de la masa ósea respecto a las que habían sido tratadas con raloxifeno²². Parece evidenciarse, pues, que si el remodelado óseo está demasiado suprimido, la respuesta a la teriparatida es menor. Serían necesarios nuevos estudios para confirmar estos datos y decidir si sería recomendable iniciar el tratamiento tras un período de descanso de los fármacos anti-resortivos más potentes como el alendronato.

EFFECTOS ADVERSOS Y SEGURIDAD DE TERIPARATIDA

Los estudios de fase III con teriparatida se pararon de forma preventiva tras observarse la aparición de osteosarcomas en un estudio de toxicidad en ratas Fisher ovariectomizadas y sometidas a tratamiento con PTH(1-34)²³. Ello preocupó de forma importante a la FDA y al propio laboratorio farmacéutico que inició nuevos estudios en primates y ratas. No se observaron osteosarcomas en monas tras 18 meses de tratamiento y en ratas se vio que se daba fundamentalmente en edad joven con los huesos en período de crecimiento y en las que se sometían a dosis más altas²⁴. De hecho, desde su comercialización no se ha observado ningún caso en humanos y además tampoco se ha encontrado que el hiperparatiroidismo primario sea un factor de riesgo para el desarrollo de osteosarcomas. Las recomendaciones finales son mantener como tiempo máximo de tratamiento el que aseguran los ensayos clínicos como el del estudio Neer, es decir, 18 meses de promedio, aunque en Estados Unidos han permitido hasta los 24 meses de tratamiento. También se recomienda no dar PTH a pacientes con antecedentes de cáncer óseo, radioterapia en algún lugar del esqueleto óseo o enfermedad de Paget y a jóvenes y niños²⁵.

Los efectos adversos más frecuentemente aparecidos en el ensayo clínico de Neer et al¹⁰ fueron incrementos en los valores de calcio sérico, sin trascendencia clínica, que no necesitaron una vigilancia estricta de los valores de calcio sérico. En el 95% de los casos en los que se elevaron las cifras de calcemia lo hicieron con valores por debajo de 11,2 mg/dl y sólo se tuvo que retirar del estudio un caso por persistencia de la elevación del calcio en el grupo de 20 µg. También se ha observado un incremento moderado del ácido úrico en sangre y ca-

lambres, todos ellos de carácter leve y que no motivaron retiradas del estudio en la gran mayoría de los casos.

TERIPARATIDA EN VARONES

También se ha demostrado la eficacia terapéutica de la teriparatida en varones. Orwoll et al²⁶ realizaron un estudio en 437 varones con una masa ósea medida mediante DXA por debajo de -2 DE respecto a la masa ósea máxima, con una media de edad de 59 ± 13 años, que, tras descartar causas secundarias de osteoporosis, fueron sometidos a tratamiento con teriparatida. El estudio fue suspendido prematuramente a los 11 meses de tratamiento con teriparatida debido al aviso de seguridad por la aparición de osteosarcomas en ratas, por el que se suspendió también el estudio de Neer et al en mujeres posmenopáusicas. A los 11 meses de tratamiento, la masa ósea había aumentado el 5,9% en la columna lumbar de los pacientes tratados con 20 µg/día y un 9% en los tratados con 40 µg/día. En el cuello femoral los incrementos de masa ósea se situaron en el 1,5 y el 2,9% para las dosis de 20 µg/día y 40 µg/día, respectivamente. Aunque la duración del estudio fue realmente corta y ello no permitía analizar fracturas, los incrementos de masa ósea con teriparatida en varones fueron realmente muy superiores a lo alcanzado con los anti-resortivos en otros estudios en varones.

Los acontecimientos adversos y el perfil bioquímico y de marcadores de remodelado óseo no difirieron de los observados en la población femenina.

TERIPARATIDA EN LA OSTEOPOROSIS CORTICOIDEA

La osteoporosis corticoidea es una de las causas secundarias más importantes, pues hay numerosas afecciones que precisan de tratamiento corticoideo a largo plazo y producen una pérdida de masa ósea que conllevará ulteriores fracturas^{27,28}.

El estudio se realizó en 51 pacientes posmenopáusicas con osteoporosis en tratamiento con prednisona de forma crónica y tratamiento hormonal sustitutivo (THS) con estrógenos concomitante antes de entrar en el ensayo²⁹. Las pacientes fueron alea-



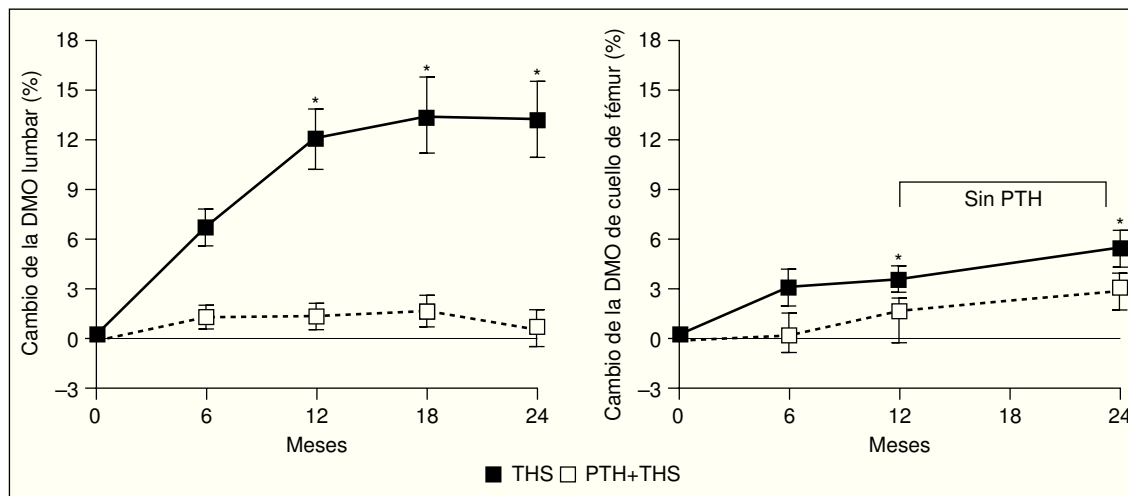


Figura 6>

Densidad mineral ósea (DMO) en pacientes posmenopáusicas con osteoporosis corticoidea y en tratamiento hormonal sustitutivo (THS) tras haber combinado PTH(1-34)²⁹.

torizadas para recibir 40 µg/día de PTH(1-34) junto con los estrógenos o estrógenos solos, además de suplementos de calcio y vitamina D. La masa ósea aumentó un 4,8% al año de tratamiento con PTH (1-34) y THS mientras que sólo aumentó un 1,2% en las pacientes con THS como único tratamiento (fig. 6). También se objetivó, mediante QCT, un incremento del 35% en la masa ósea trabecular lumbar y un incremento del 200% de un parámetro vertebral relacionado con la resistencia a la fractura al año de tratamiento en las pacientes a las que se administró PTH (1-34) y THS.

TRATAMIENTO DESPUÉS DE LA TERIPARATIDA

Recientemente se ha publicado un estudio de seguimiento de los pacientes varones tratados con teriparatida que después recibieron bisfosfonatos, en su mayoría alendronato²¹. A los 2 años de tratamiento habían aumentado un 8,9% ± 1,5% su masa ósea lumbar, lo que significaba que la ganancia sumando el tratamiento con PTH y bisfosfonatos posteriores había sido del 23,6% ± 2,9%. El grupo de pacientes incluidos era demasiado pequeño para establecer diferencias con los bisfosfonatos administrados después de la teriparatida, pero los resultados son realmente muy esperanzadores. Además, otro aspecto analizado en el mismo estudio fue si haber recibido

menos tiempo de tratamiento con PTH, 18 meses frente a 24 meses, condicionaba luego una mayor o menor respuesta a la ganancia con bisfosfonatos. Los 2 grupos ganaron al final de los 24 meses de tratamiento secuencial un porcentaje similar. Como conclusión final del estudio, el tratamiento secuencial con un fármaco formador como la teriparatida y después bisfosfonatos u otro antirresortivo probablemente sea lo más adecuado para mejorar la masa ósea y reducir las fracturas osteoporóticas.

CONCLUSIONES

La teriparatida es un fármaco formador de gran eficacia terapéutica, demostrada en diversos ensayos clínicos aleatorizados en mujeres posmenopáusicas, en varones y en la osteoporosis corticoidea. Su indicación en nuestro país se reduce a la osteoporosis posmenopáusica establecida, es decir, con fracturas. La opinión de muchos expertos es que se trata de un fármaco que sería muy útil para evitar incluso la primera fractura osteoporótica en pacientes en alto riesgo de fracturas y que, si su precio fuera similar al de los antirresortivos, su utilización sería mucho más amplia de lo que es en la actualidad. Los tratamientos secuenciales de teriparatida y después antirresortivos parecen vislumbrarse como los tratamientos más adecuados en un futuro próximo.

Bibliografía

1. Parfitt AM, Villanueva AR, Foldes J, et al. Relations between histologic indices of bone formation. Implications for the pathogenesis of spinal osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1995; 10:466-73.
2. Raisz LG. Physiology and pathophysiology of bone remodeling. *Clin Chem.* 1999;45:1353-8.
3. Raisz LG, Rodan GA. Pathogenesis of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2003;32:15-24.
4. Juppner H, Kronenberg HM. Parathyroid hormone. En: Favus MJ et al, editores. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism.* 5.^a ed. American Society for Bone and Mineral Research; 2003. p. 117-24.
5. Hock JM, Onyia JE, Miller B, 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.
6. Deal C. The use of intermittent human parathyroid hormone as a treatment for osteoporosis. *Curr Rheumatol Rep.* 2004;6:49-58.
7. Onyia JE, Bidwell J, Herring J, Hulman J, Hock JM. In vivo, human parathyroid hormone fragment (hPTH 1-34) transiently stimulates immediate early response gene expression, but not proliferation, in trabecular bone cells of young rats. *Bone.* 1995;17:479-84.
8. Dobnig H, Turner RT. Evidence that intermittent treatment with parathyroid hormone increases bone formation in adult rats by activation of bone lining cells. *Endocrinology.* 1995; 136:3632-8.
9. Komori T, Yagi H, Nomura S, et al. Targeted disruption of Cbfa1 results in a complete lack of bone formation owing to maturational arrest of osteoblast. *Cell.* 1997;89:755-64.
10. 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;344:1434-41.
11. Wasnich RD, Miller PD. Antifracture efficacy of antiresorptive agents are related to changes in bone density. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000;85:231-6.
12. Sambrook PN, Rodríguez JP, Wasnich RD, et al. Alendronate in the prevention of osteoporosis: 7-year follow-up. *Osteoporos Int.* 2004;15:483-8.
13. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, et al. Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med.* 2004;350:1189-99.
14. Mellstrom DD, Sorensen OH, Goemaere S, et al. Seven years of treatment with risendronate in women with postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 2004;75:462-8.
15. Lane NE, Sánchez S, Genant HK, et al. Short-term increases in bone turnover markers predict parathyroid hormone-induced spinal bone mineral density gains in postmenopausal women with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int.* 2000;11:434-42.
16. Black DM, Greenspan SL, Ensrud KE, et al. 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.
17. Dempster DW, Cosman F, Kurland ES, 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.
18. Jiang Y, Zhao JJ, Mitlak BH, et al. Recombinant human parathyroid hormone (1-34) [teriparatide] improves both cortical and cancellous bone structure. *J Bone Miner Res.* 2003; 18:1932-41.
19. Sato M, Westmore M, Ma YL, et al. Teriparatide [PTH (1-34)] strengthens the proximal femur of ovariectomized non-human primates despite increasing porosity. *J Bone Miner Res.* 2004;19:623-9.
20. Finkelstein JS, Hayes A, Hunzelman JL, et al. The effects of parathyroid hormone, alendronate, or both in men with osteoporosis. *N Engl J Med.* 2003;349:1216-26.
21. Kurland ES, Heller SL, Diamond B, et al. The importance of bisphosphonate therapy in maintaining bone mass in men after therapy with teriparatide [human parathyroid hormone(1-34)]. *Osteoporosis Int.* 2004;15:992-7.
22. Ettinger B, San Martin J, Crans G, et al. Differential effects of teriparatide on BMD after treatment with raloxifene or alendronate. *J Bone Miner Res.* 2004;19:745-51.
23. Vahle JL, Sato M, Long GG, et al. Skeletal changes in rats given daily subcutaneous injections of recombinant human parathyroid hormone (1-34) for 2 years and relevance to human safety. *Toxicol Pathol.* 2002;30:312-21.
24. Vahle JL, Long GG, Sandusky G, et al. Bone neoplasms in F344 rats given teriparatide [rhPTH(1-34)] are dependent on duration of treatment and dose. *Toxicol Pathol.* 2004; 32:426-38.
25. Disponible en: <http://www.emea.eu.int/htms/human/epar/a-fepar.htm>
26. Orwoll ES, Scheele WH, Paul S, 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.
27. Reid IR. Glucocorticoid-induced osteoporosis: assessment and treatment. *J Clin Densitom.* 1998;1:65-73.
28. Canalis E, Bilezikian JP, Angeli A, et al. Perspectives on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone.* 2004;34:593-8.
29. Rehman Q, Lang TF, Arnaud CD, et al. Daily treatment with parathyroid hormone is associated with an increase in vertebral cross-sectional area in postmenopausal women with glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporosis Int.* 2003; 14:77-81.

