

# Fármacos activos sobre la estructura ósea

El **tejido óseo** ejerce una **función esencial de sostén**, contribuye a mantener la forma del cuerpo y **posibilita el movimiento**, pero además juega un importante papel en la **hematopoyesis** y en el **metabolismo mineral**. Posee una extraordinaria **actividad metabólica** y presenta una importante **vascularización e innervación**.

El tejido fundamental del hueso es el **tejido óseo**, un tejido conjuntivo mineralizado muy vascularizado e innervado. El hueso está formado por:

- **Periostio** (en su parte externa). Es una capa de tejido conjuntivo que está adherida al hueso cortical.
- **Hueso cortical o compacto**. Se dispone formando haces de columnas recorridas por un canal central que le confieren una disposición tubular (osteonas corticales o sistema de Havers), responsable de la resistencia y elasticidad de los huesos largos del cuerpo.
- **Endostio**. Se encuentra recubriendo al hueso cortical en su parte interna.
- **Hueso trabecular o esponjoso**. Es la zona central del hueso y está constituido por laminillas óseas en forma de red que delimitan cavidades areolares en cuyo interior se encuentra la **médula ósea**. Esta estructura del hueso es la responsable de la rigidez, la resistencia, la flexibilidad y la ligereza, además de importantes funciones metabólicas.

El **remodelado óseo** es el resultado de la acción coordinada de osteoblastos y osteoclastos que en un organismo maduro y sano mantienen un equilibrio entre los procesos de resorción y formación. Durante el crecimiento somático predomina la actividad osteoblástica (formadora) y, durante la vejez o en cuadros de osteoporosis, la actividad osteoclástica. El conjunto de células (osteoclastos, osteoblastos) que desarrollan este proceso en cada una de las localizaciones constituye lo que se llama **unidades óseas de remodelación**. Las fases del remodelado óseo son:

- **Fase quiescente**: es la fase de reposo.
- **Fase de activación**: es provocada por diversos factores como traumatismos, microfracturas, cambios hormonales y la presencia de citocinas, interleucina 1 (IL-1), IL-6, prostaciclina (PGI<sub>2</sub>) o factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ).
- **Fase de reabsorción**: los osteoclastos activos disuelven la superficie mineralizada.
- **Fase de formación**: los preosteoblastos sintetizan una sustancia cementante sobre la que se adhiere nuevo tejido. Los osteoblastos diferenciados sintetizan la sustancia osteoide para rellenar las zonas erosionadas.
- **Fase de mineralización**: comienza a los 30 días de haberse sintetizado la sustancia osteoide y finaliza (a los 130 en el hueso cortical y a los 90 días en el trabecular) para dar comienzo de nuevo a la fase quiescente.

Entre los **factores locales reguladores del remodelado óseo** juegan un importante papel:

- **Proteínas de la matriz**. Son moduladores de factores de crecimiento. Participan en la regulación de la proliferación, la migración y la diferenciación de las células osteoblásticas. IGF-I y II (factor de crecimiento análogo a la insulina I y II), TGF- $\beta$  (factor de crecimiento transformante  $\beta$ ), BMP (proteínas morfogenéticas óseas, familia TGF- $\beta$ ), PDGF (factor de crecimiento derivado de las plaquetas), FGF (factor de crecimiento fibroblástico), EGF (factor de crecimiento epidérmico), VEGF (factor de crecimiento vascular endotelial), TNF- $\alpha$ , GM-CSF y M-CSF (factor estimulante de colonias de granulocitos y macrófagos y factor estimulante de colonias de macrófagos).
- **Citocinas**. IL-1, IL-6, IL-11, prostaglandina.
- **Vascularización**. Es el primer paso para la osificación y, además, permite el aporte necesario de células sanguíneas, oxígeno, minerales, iones, glucosa, hormonas y factores de crecimiento.

- **Hormonas**. Tiroideas, parathormona (PTH), calcitonina, calcitriol o vitamina D<sub>3</sub>, andrógenos, estrógenos, progesterona, insulina, glucocorticoides, hormona de crecimiento.

Existen dos **tipos de alteraciones del remodelado óseo**:

- **Modificaciones en el balance óseo**. A partir de los 30 años el balance óseo empieza a ser negativo, contribuyendo al desarrollo de osteoporosis. También influye el déficit estrogénico, responsable del incremento del riesgo de osteoporosis tras la menopausia, el hiperparatiroidismo o el tratamiento crónico con corticosteroides.
- **Modificaciones producidas en el recambio óseo**. Un aumento del recambio óseo potencia las pérdidas óseas del balance negativo y la alteración de la microarquitectura, disminuyendo la mineralización y haciendo al esqueleto menos resistente.

**Metabolismo óseo**. Existe un intercambio de iones Ca<sup>2+</sup> entre la sangre y el hueso, sometido a regulación hormonal y afectado por factores nutricionales. El metabolismo óseo está regulado fundamentalmente por la PTH, la vitamina D y la calcitonina, pero puede verse alterado por otras sustancias, como los estrógenos, los glucocorticoides o las hormonas tiroideas.

- **PTH**. La acción de la PTH tanto a nivel renal como óseo tiene un efecto hipercalcemiante. A nivel óseo, induce de forma indirecta la resorción ósea al activar los osteoblastos, que liberan RANKL, que activa los osteoclastos. A nivel renal, inhibe la reabsorción de fósforo en el túbulo proximal y estimula la reabsorción de calcio en el túbulo distal y la de magnesio en la rama ascendente del asa de Henle.
- **Vitamina D**. Su metabolito activo fundamental es el 1-25 dihidroxicolecalciferol (calcitriol), el cual aumenta la absorción intestinal de

calcio y fósforo, y su reabsorción tubular, contribuyendo a incrementar la calcemia.

- **Calcitonina.** Tiene acción antagónica con la PTH, es decir, disminuye la calcemia y la fosfatemia. Inhibe la resorción y facilita la incorporación de calcio nuevo, con lo cual disminuyen los niveles de calcio en plasma. También reduce la concentración plasmática de calcio al impedir su reabsorción renal y su absorción intestinal.
- **Otras hormonas.** Los **estrógenos** contribuyen a la formación de hueso. Los **glucocorticoides** son necesarios para la diferenciación de los osteoblastos, pero en exceso, aumentan la actividad osteoclástica. La **tiroxina** favorece el incremento de la actividad de los osteoclastos.

**Fármacos que actúan sobre la estructura ósea.** Se clasifican en tres grupos según su mecanismo de acción:

– **Medicamentos osteoformadores:**

- **PTH y derivados.** **Teriparatida** (Forsteo®) es una forma recombinante de un fragmento de la PTH. Estimula la formación ósea pero tiene diferentes efectos sobre la reabsorción ósea y la masa ósea. Los efectos anabólicos o catabólicos de la PTH parecen depender de la magnitud de la alteración de los niveles de PTH que tenga el paciente cuando los niveles de PTH están crónicamente elevados o cuando se realizan infusiones intravenosas de PTH, se produce una pérdida de masa ósea, ya que predomina la actividad resortiva sobre la formadora. Sin embargo, cuando se producen incrementos intermitentes de PTH plasmática (administración subcutánea diaria), se observa un predominio de la actividad formadora frente a la resortiva.
- **Proteínas morfogenéticas óseas (BMP).** Pertenecen a la superfamilia del TGF- $\beta$ . Presentan actividad osteogénica y angiogénica. La **dibotermína alfa** (InductOs®) está fisiológicamente implicada en la morfogénesis ósea, con acción inductora de la formación de nuevo tejido óseo.

– **Medicamentos antiresortivos:**

- **Sales de calcio y vitamina D.** El aumento de la calcemia inhibe la secreción de PTH. Probablemente debido a ello, la administración de sales de cal-

cio junto con **vitamina D** (para facilitar su absorción) retrasa la desmineralización ósea. El **calcitriol** (Rocaltrol®) es la principal forma hormonalmente activa de la vitamina D en el ser humano, parece ser más eficaz que los suplementos de calcio en reducir la frecuencia de nuevas deformidades vertebrales en pacientes con osteoporosis. Por su parte, el **alfacalcidol** (Etalpa®) ha demostrado reducir la incidencia de fracturas no vertebrales en ancianos cuyos movimientos estaban limitados por trastornos neurológicos.

- **Bisfosfonatos.** Son análogos moleculares de los pirofosfatos presentes en la matriz ósea y cuya concentración, en equilibrio con la del fosfato inorgánico, contribuye a regular la mineralización ósea (el fosfato inorgánico facilita la formación de hidroxiapatita, mientras que el pirofosfato la inhibe). Los bisfosfonatos tienen una elevada afinidad por el tejido óseo y, al llegar al mismo, se adsorben sobre los cristales de hidroxiapatita. Se diferencian en 2 grupos:

- **Etidronato, clodronato y tiludronato** son los más simples. Son captados por los osteoclastos, se incorporan a la síntesis de ATP, dando lugar a una molécula no hidrolizable que se acumula e impide los procesos celulares dependientes de ATP, induciendo la apoptosis de los osteoclastos. Por su mayor similitud con los pirofosfatos, ejercen más fácilmente un efecto inhibitorio sobre la mineralización que obliga a un tratamiento intermitente, para evitar producir osteomalacia.

- **Bisfosfonatos que contienen nitrógeno (alendronato, risedronato, ibandronato y zoledronato).** Son más potentes e inhiben la reabsorción ósea al afectar al citoesqueleto de los osteoclastos impidiendo la formación del borde en cepillo y la secreción de enzimas hidrolíticas e hidrogeniones necesarios para ejercer su acción. Tienen un mejor perfil de seguridad. Entre sus efectos adversos cabe destacar la irritación de la mucosa del tracto digestivo

superior y la osteonecrosis maxilar.

- **Agentes anti-RANKL.** **Denosumab** (Prolia®, Xgeva®). Es un anticuerpo monoclonal que se une selectivamente al RANKL, impidiendo la unión al receptor (RANK) y, con ello, la diferenciación, la supervivencia y la fusión de las células precursoras de osteoclastos, así como la activación de los osteoclastos maduros, acortando su vida útil. El resultado es una reducción de la resorción ósea en el hueso trabecular y cortical. Prolia® está autorizado para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en varones con riesgo elevado de fracturas. Xgeva® ha sido autorizado para la prevención de eventos relacionados con el esqueleto en adultos con metástasis óseas de tumores sólidos.

• **Moduladores selectivos del receptor estrogénico (SERM).**

**Raloxifeno y bazedoxifeno.**

Los SERM utilizados en osteoporosis producen efectos estrogénicos típicos sobre el hueso, reduciendo la resorción y el ciclo metabólico total del hueso, retrasando por tanto la desmineralización ósea. En los tejidos mamario y uterino, sin embargo, producen efectos antiestrogénicos, aunque esto se traduce en un efecto uterotrófico de escasa entidad. Raloxifeno y bazedoxifeno están indicados para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis. El efecto más grave con raloxifeno es el riesgo de episodios de trombosis venosa profunda. Bazedoxifeno, en general, es bien tolerado.

- **Calcitonina.** Su eficacia en la conservación de la masa ósea es parecida a la de los estrógenos. Se suele administrar un suplemento de calcio para evitar hiperparatiroidismo secundario. Los preparados parenterales de **calcitonina de salmón** (Calcitonina Almirall®, Calcitonina Hubber®, Miacalcic®) están indicados en la prevención de la pérdida aguda de masa ósea debida a inmovilización repentina, en enfermedad de Paget y en hipercalcemia maligna.

- **Medicamentos de acción dual: sales de estroncio.** Actualmente no existen medicamentos comercializados dentro de este grupo.

## INFORMACIÓN DE INTERÉS

INFORMACIÓN E INSCRIPCIONES (CENTRO DE ATENCIÓN COLEGIAL)		
<a href="mailto:cac@redfarma.org">cac@redfarma.org</a>	902 460 902 / 91 431 26 89	L-J: 9:00-14:00 / 16:00-17:30 h / V: 9:00-14:30 h
LÍNEA DIRECTA DEL PNFC <sup>(1)</sup>		
<a href="mailto:pnfc@redfarma.org">pnfc@redfarma.org</a> / <a href="mailto:tutoriafc@redfarma.org">tutoriafc@redfarma.org</a>	91 432 81 02	L-V: 9:00-14:30 h
SECRETARÍA TÉCNICA ADMINISTRATIVA <sup>(2)</sup>		
<a href="mailto:secretariatecnicacgcof@redfarma.org">secretariatecnicacgcof@redfarma.org</a>	91 432 41 00 / Fax 91 432 81 00	L-J: 9:00-14:00 / 16:00-17:30 h / V: 9:00-14:30 h

<sup>(1)</sup> Consultas sobre contenidos técnico-científicos.

<sup>(2)</sup> Consultas sobre corrección de exámenes y certificados.

## DIRECCIONES DE INTERÉS

<b>CUESTIONARIOS / SUGERENCIAS</b>	<b>CGCOF / PNFC:</b> c/ Villanueva, 11 - 7.ª 28001 Madrid
<b>SECCIÓN DE FORMACIÓN EN PORTALFARMA</b>	<a href="http://www.portalfarma.com/inicio/formacioncontinuada">http://www.portalfarma.com/inicio/formacioncontinuada</a>
<b>PLATAFORMA DE FORMACIÓN ONLINE</b>	<a href="https://formacion.nodofarma.es">https://formacion.nodofarma.es</a>

## CURSOS

CALENDARIO PREVISTO DEL PLAN NACIONAL DE FORMACIÓN CONTINUADA CONSEJO GENERAL DE COLEGIOS OFICIALES DE FARMACÉUTICOS			
Curso	Plazos de Inscripción	Inicio	Cierre
<i>Trastornos osteoarticulares, musculares e inmunológicos (2.ª ed.)</i>	Hasta el 1/10/18	8/10/18	8/4/19
<i>Buenas prácticas de distribución de medicamentos y principios activos (5.ª ed.)</i>	Cerrado	23/4/18	25/6/18
<i>Farmacia asistencial y salud ocular (3.ª ed.)</i>	Cerrado	23/4/18	25/6/18
<i>Trastornos osteoarticulares, musculares e inmunológicos</i>	Cerrado	2/4/18	1/10/18
<i>Uso racional de antibióticos y gestión de residuos</i>	Cerrado	12/2/18	14/5/18

ACREDITACIÓN DE LOS CURSOS DEL PLAN NACIONAL DE FORMACIÓN CONTINUADA	Créditos asignados (*)
<i>Farmacia asistencial y salud ocular</i>	8,6
<i>Trastornos oncológicos</i>	Pendiente
<i>Buenas prácticas de distribución de medicamentos y principios activos (5.ª ed.)</i>	Pendiente
<i>Uso racional de antibióticos y gestión de residuos</i>	Pendiente
<i>Trastornos osteoarticulares, musculares e inmunológicos</i>	Pendiente

(\*) Acreditados por la Comisión de Formación Continuada de las Profesiones Sanitarias de la Comunidad de Madrid.