

10.1 Introducción a la farmacología del metabolismo óseo: Fisiología ósea

Sistema esquelético

- 206 huesos
- Dar estructura
- Protegen órganos
- Facilitan movimiento muscular.

Histología

- Hueso cortical (membrana periosteo)
 - Cubierto por periosteo
 - **Osteones**
 - Estructuras circulares que se organizan en capas
 - Osteoblastos
 - Osteocitos
 - Osteoclastos
 - Entre capas hay matriz ósea
 - En el centro
 - Canales Haversianos (vasos sanguíneos)
 - Los osteones se comunican a través de los Canales de Volkmann

Fisiología

- Remodelado óseo consiste en remover y reemplazar hueso viejo y dañado por uno nuevo
- **Osteoblastos** detectan microfracturas y secretan **RANKL**
 - Monocitos—> **osteoclastos**
 - Secreción de enzimas lisosomales (colagenasas) + HCL
 - Lagunas de Howships
 - Degradación de hidroxapatita
 - **Aumento de calcemia y fosfatemia**
- **Osteoblastos** secretan **OPG**
 - Inhibe RANKL
 - Disminuye actividad de osteoclastos
 - Secreción y síntesis calcio y fosfato para formar **hidroxapatita**
 - Osteoblastos atrapados—> osteocitos

Regulación hormonal

Glándula paratiroides

- Secreción de PTH ante disminución de calcemia
 - *Chief cells* o células principales.

- Receptores (CaSR) que sensan altos niveles de calcio
 - Inhiben liberación de PTH
 - Al disminuir la calcemia, los receptores dejan de estar estimulados y se libera PTH
- Estimula osteoblastos a secretar RANKL que aumenta la resorción ósea y aumenta calcemia

Funciones PTH

Óseo

- Exposición continua de PTH resulta en resorción ósea
- Exposición pulsátil de PTH resulta en formación ósea

Renal

- Estimula reabsorción calcio renal
- Inhibe reabsorción fosfato renal
- Estimula síntesis **vitamina D** (1,25-dihidrocoleciferol)
 - Síntesis comienza en la piel a partir de 7-dihidrocolesterol
 - Luz ultravioleta la convierte en Vit D3 (coleciferol). También puede ser absorbida en su forma vegetal, Vit D2 (ergocalciferol)
 - En hígado son metabolizados a 25-hidroxicalciferol
 - En riñones son metabolizados a 1,25-dihidrocoleciferol o 1,25-dihidroxitamina D
 - Por 1-alfa-hidroxilasa
 - Estimulada por **PTH**
 - Estimula absorción calcio a nivel gastrointestinal
 - Inhibe liberación de PTH

Calcitonina

- Secretado por células parafoliculares o células C de la tiroides
 - Ante aumento de calcemia
- Inhibe resorción ósea y reabsorción de calcio y fosforo a nivel renal
 - Antagoniza las acciones de PTH

Glucocorticoides

- En altas concentraciones inhiben la formación ósea
 - Osteoporosis

Estrógenos

- Inhiben las citocinas que reclutan osteoclastos
- Aumentan la proliferación de osteoblastos, la producción de TGF-B y proteínas morfológicas óseas, e inhiben la apoptosis

Clasificación Fármacos

No hormonales

- Bisfosfonatos
- Denosumab

Moduladores Hormonales

- Terabutida (Teriparatida)
- Calcitonina
- Raloxifeno

Otras

- Calcio y Vitamina D
- Ranelato de estroncio

10.2 Fármacos No Hormonales

Bisfosfonatos

- 1º Línea de tratamiento de osteoporosis

Clasificación

- Terminan en “-dronato”

Simples - No Nitrogenados

- **1º Generación**
 - Etidronato
 - Clodronato
 - Tiludronato

Potentes - Nitrogenados

- **2º Generación**
 - Alendronato
 - Pamidronato
- **3º Generación**
 - Ibandronato
 - Risendronato
 - Zolendronato

Mecanismo de Acción

- Análogos de pirofosfato resistentes a enzimas
- Se unen a hidroxapatita y son fagocitados por osteoclastos
- Inhiben resorción ósea actuando principalmente sobre los osteoclastos

Simples

- Compuestos simples muy similares al pirofosfatos
 - Se incorporan en análogos del ATP que se acumulan dentro de los osteoclastos y facilitan su apoptosis
 - Utilizado para la síntesis ATP
 - Une ADP → **ATP No funcional** (menor energía) → Induce **apoptosis** de osteoclastos

Potentes

- Inhibe vía mevalonato de osteoclastos (síntesis colesterol)
 - Menor síntesis de colesterol necesario para la membrana
 - Osteoclastos no funcionales → apoptosis

Indicaciones

- **Osteoporosis**
- Enfermedad de Paget
- Osteogenesis imperfecta
- MTS Óseas
- Hipercalcemia

Efectos Adversos

- Dependen de vía de administración

V.O

- Gastrointestinales
 - Esofagitis
 - Úlceras esofágicas
 - Irritación gástrica
 - *Tomarlo con abundante agua 30 minutos **antes** desayuno (absorción disminuye con te, café y jugo de naranja) + evitar posición horizontal por 30 minutos*

Vía I.V

- No provoca efectos gastrointestinales

- **Osteonecrosis mandíbula**
- Hipocalcemia

Denosumab

- Anticuerpo monoclonal
 - Vía subcutánea
- Se une a RANKL y evitando que los monocitos se activen y maduren a osteoclastos.

Indicaciones

- Prevención de osteoporosis en pacientes postmenopausicas
 - Inyecciones subcutánea cada 6 meses
- Prevención de problemas esqueléticos en pacientes con MTS óseas de tumores sólidos.
 - Subcutánea cada 1 mes

Efectos Adversos

- Alteración del hábito intestinal (diarrea o estreñimiento)
- Disnea
- Infecciones
 - Respiratorias
 - Oído
 - Celulitis
- Hipocalcemia
- Hipofosfatemia
- Infecciones
- Osteonecrosis mandíbula

10.3 Fármacos Hormonales y otros

Terabutida o Teriparatida/PTH

- Análogo recombinante PTH
- Vía Subcutánea 1 vez por día

Indicaciones

- Osteoporosis graves
 - Mujeres postmenopausicas con antecedentes de fracturas osteoporóticas, factores de riesgo o fracaso/intolerancia a tratamientos previos
 - Hombres con osteoporosis primaria o hipogonadales

Mecanismo de Acción

- Administración a dosis bajas e intermitentes estimulan actividad osteoblástica y fomentan formación de hueso.

Efectos Adversos

- Hipercalcemia transitoria
- Aumenta el riesgo de desarrollar osteosarcoma
 - Solo se encuentra aprobado su uso por 2 años
 - Evitar en pacientes que tienen mayor riesgo de desarrollo de osteosarcoma (enfermedad de Paget)

Calcitonina

Mecanismo de Acción

- Hormona peptida
 - Inhibe osteoclastos —> Menor resorción ósea
 - Estimula osteoblastos —> Mayor síntesis ósea
 - Aumenta excreción de calcio y fosfato a nivel renal
 - Disminuye calcemia y fosfatemia

Clasificación

- Sintética humanos
- Sintética derivada de salmón
 - Mayor vida media y potencia
 - “*Salcatonina*”

Farmacocinética

- Inyectable (I.M. o Subcutánea)
- Intranasal

Indicaciones

- Osteoporosis postmenopausica
 - Vía intranasal, subcutánea o I.M
 - Administración nasal **NO** es efectiva para tratamiento de hipercalcemia
- Osteoporosis por corticoides
- Hipercalcemia (trastornos de la remodelación esquelética incrementada)
 - Enfermedad de Paget
 - Hiperparatiroidismo
 - Hipercalcemia juvenil idiopática
 - Intoxicación por Vitamina D

Efectos Adversos

- Flushing
- Aplicación inyectable
 - Síntomas vasomotores
 - Dolor local
- Aplicación nasal
 - Rinitis
- Hipocalcemia
- Reacciones de hipersensibilidad
 - Componente de salmón

Raloxifeno

Mecanismo de Acción

- Modulador selectivo
 - Agonista hueso
 - **Osteoporosis postmenopáusica**
 - Antagonista en mama
 - **Prevención cáncer de mama**

Efectos Adversos

- Sofocos
- Calambres en MMII
- Síntomas similares a los del resfriado y edema periférico.
- Aumento riesgo de eventos tromboembolicos

Suplementos de Calcio (Citrato de Calcio)

- Por la noche
 - Pico nocturno PTH
- Dosis < 500 mg
 - Satura sistemas de transporte activo
 - Menor absorción V.O.
- I.V.
 - Urgencia en hipocalcemia
 - Administrar de forma lenta
 - Riesgo de arritmias

Indicaciones

- Hipocalcemia
 - I.R.
 - Hipoparatiroidismo
 - Osteomalacia
- Osteoporosis

Colecalciferol y Ergocalciferol

- Preparados de Vitamina D

Indicaciones

- Tratamiento de deficiencias de esta vitamina
 - Raquitismo
 - Osteomalacia
 - Estados carenciales
- Problemas óseos por I.R (osteodistrofia renal)
- Hipoparatiroidismo
- Hipoparatiroidismo agudo se trata con calcio intravenoso y preparados de vitamina D inyectables.

Fármacos

- El preparado de vitamina D más usado clínicamente es el ergocalciferol
 - Otros incluyen al alfalcidol y el calcitriol
 - Todos administrados por V.O
 - Provocan aumento de absorción de calcio, estimulando síntesis protéica que ingresa calcio a las células
 - En hueso estimula expresión de RANKL

Efectos Adversos

- Ingesta excesiva de vitamina D causa hipercalcemia

Ranelato de Estroncio

- Inhibe reabsorción ósea y estimula también la formación de hueso
- No está claro el mecanismo preciso
- Previene las fracturas vertebrales y no vertebrales en mujeres ancianas
- Bloquea canales de potasio responsables del tono vasodilatador basal
 - Asociado con un riesgo mayor de enfermedades cardiovasculares
- Reacciones alérgicas graves
- *"Cación antirresortivo que mejora geometría, microarquitectura y calidad del tejido óseo"*

Calcimiméticos

- Cinacalcet

Mecanismo de Acción

- Sensibilizan receptores CaSR de las células principales
 - Mayor activación por parte del calcio
 - Menor liberación de PTH

Indicaciones

- Hiperparatiroidismo secundario en enfermedad renal crónica
- Hipercalcemia en pacientes con carcinoma de paratiroides

Efectos adversos

- Hipocalcemia
- Distress gastrointestinal
- Parestesias
- Artralgias