

# Farmacoterapia de la patología osteoarticular

Existen numerosas enfermedades óseas, si bien la mayoría son raras e infrecuentes. Desde el punto de vista clínico, la osteoporosis constituye más del 90% de los trastornos óseos. A esta sigue en prevalencia la enfermedad ósea de Paget. Trataremos también el abordaje de la osteomalacia y la osteodistrofia renal.

La **osteoporosis** es una enfermedad sistémica del esqueleto caracterizada por la disminución de la cantidad de masa ósea por unidad de volumen, con relación a la normalidad para una determinada edad, sexo y raza. Se produce un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo y un aumento de la fragilidad del hueso y del riesgo de fractura, habitualmente en localizaciones donde mayor peso se soporta (vértebras, cadera, muñeca, etc.).

Los **mecanismos etiopatogénicos** de la osteoporosis son:

- **No alcanzar un nivel óptimo de pico de masa ósea.** Puede estar influido por la **genética del individuo** o por **factores individuales modificables** (ejercicio físico, tabaquismo, consumo de alcohol, aporte de calcio en la dieta, etc.).
- **Incremento de la resorción ósea.** Puede deberse a aspectos fisiológicos típicos de la edad (déficit de estrógenos por menopausia) o cambios en la respuesta al ejercicio, entre otros, en los que influyen principalmente citocinas de síntesis local.
- **Formación ósea inadecuada.** Como consecuencia del incremento de la resorción ósea o por una alteración en la regulación de los osteoblastos sobre la regulación del remodelado óseo (genética, actividad física, raza, etc.).

Dentro de las **técnicas de diagnóstico** se encuentran:

- **Absorciometría radiográfica de doble energía.** Permite diferenciar entre osteoporosis, osteoporosis establecida y osteopenia.
- **Ultrasonografía.** Aporta información sobre la calidad del hueso (densidad y estructura). No guarda correlación con la densidad mine-

ral ósea (DMO) y se ve influenciada por la temperatura y la posición.

- **Radiología convencional.** Herramienta esencial para el diagnóstico de las fracturas vertebrales.
- **Marcadores bioquímicos óseos.** No son útiles en el diagnóstico. Aportan información complementaria a la DMO (evaluación del ritmo de pérdida de masa ósea, del riesgo de fractura y monitorización de la eficacia de los tratamientos).
  - **Marcadores de la formación de hueso:** fosfatasa alcalina ósea, osteocalcina o propéptidos del colágeno I.
  - **Marcadores de la resorción:** fosfatasa ácida resistente al tartrato, coeficiente  $Ca^{2+}$ /creatinina, hidroxiprolina y los telopéptidos del colágeno I.

Los **factores de riesgo** pueden ser:

- **No modificables:** edad, sexo, raza, genética o historia familiar previa de osteoporosis, enfermedades osteopenizantes (hipogonadismo, hiperparatiroidismo).
- **Modificables:** hábitos de vida (alimentación, peso, tabaquismo, ejercicio físico), tratamientos farmacológicos predisponentes (glucocorticoides, tiroxina, antiepilépticos, heparina, inhibidores de la aromatasa, quimioterapia, hormona liberadora de gonadotropinas, neurolepticos).

Es una enfermedad de evolución lenta y progresiva. El primer síntoma son las fracturas óseas, dolor, deformación en las articulaciones o reducción de la altura corporal. Los procesos resorptivos predominan frente a los formativos. Los **osteoclastos** son las principales células encargadas de la resorción ósea. Los elementos que intervienen son:

- **RANKL.** Se expresa en las células precursoras de osteoblastos. Se une a su receptor RANK y estimula la diferenciación y actividad de los osteoclastos, disminuyendo su apoptosis.
- **OPG (osteoprotegerina).** Se comporta como un receptor soluble de la familia del TNF, que capta a RANKL, impidiendo su unión a

RANK y evitando así la activación de los osteoclastos.

- **Factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF).** Sintetiza los osteoblastos necesarios para la replicación de los osteoclastos.
- **Citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, prostaglandina  $E_2$ , TNF- $\alpha$ ...).** Podrían incrementar la activación de los osteoclastos.
- **TGB- $\beta$ .** Podría incrementar la apoptosis de los osteoclastos reduciendo así la pérdida ósea.
- **PTH (parathormona), hormonas tiroideas y vitamina D.** Incrementan la expresión de RANKL e inhiben la síntesis de OPG, incrementando así la resorción ósea.

El objetivo del **tratamiento** es reducir el riesgo de fracturas por fragilidad. Es importante conocer los factores de riesgo que presenta el paciente y valorar la instauración de tratamiento farmacológico. Entre las medidas generales está el **cambio en el estilo de vida:** aporte adecuado de calcio y vitamina D, alimentación saludable, actividad física, evitar el tabaco y reducir el consumo de alcohol y cafeína.

Existen dos estrategias farmacoterapéuticas:

- **Fármacos antirresorptivos:**
  - **Sales de calcio con o sin vitamina D.** Se recomienda su uso simultáneo con los demás fármacos utilizados.
  - **Bisfosfonatos** (etidronato, alendronato, risedronato, ibandronato y zoledronato). Son los fármacos de primera elección en osteoporosis posmenopáusica.
    - **Efectos adversos:** esofagitis, úlcera de esófago, osteonecrosis, fracturas atípicas de fémur, reacciones inflamatorias oculares, reacciones cutáneas y hepatitis.
  - **Denosumab.** Anticuerpo monoclonal frente a RANKL que impide su unión a RANK, bloqueando la activación de los osteoclastos. Administración subcutánea. Eficaz tanto en fracturas vertebrales como no vertebrales. Está indicado en la osteoporosis posmenopáusica y en la del varón con pérdida de masa ósea secundaria

al tratamiento de supresión hormonal del cáncer de próstata. No se han detectado efectos adversos graves.

- **Moduladores selectivos de receptores estrogénicos (SERM).** Raloxifeno y bazedoxifeno. Están indicados en la prevención y tratamiento de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas. Los efectos adversos más frecuentes son sofocos, calambres y riesgo de eventos tromboembólicos.

– **Fármacos osteoformadores:**

- **Hormona paratiroidea y derivados.** **Teriparatida** está autorizada en osteoporosis en mujeres posmenopáusicas, en varones con aumento del riesgo de fractura y en osteoporosis asociada a tratamiento mantenido con corticosteroides.

Los resultados de la osteoporosis en varones son similares a los obtenidos en mujeres. Alendronato o risedronato son de primera elección; denosumab en caso de intolerancia digestiva y teriparatida en osteoporosis grave con alto riesgo de fractura.

La **enfermedad de Paget (osteítis deformante)** se ha asociado con los virus del sarampión y de la rubeola. Aparece la formación de trabéculas óseas engrosadas, con grandes lagunas óseas en medio, fragilidad ósea, deformación y fracturas. También la presencia de osteoclastos gigantes con un número de núcleos superior al habitual y aspecto de rompecabezas del tejido óseo neoformado.

La mayoría de los pacientes son asintomáticos. Algunos presentan síntomas asociados al **sobrecrecimiento óseo** (dolor, deformidad ósea y compresiones del tejido nervioso). Si el sobrecrecimiento se produce cerca de una articulación se produce **artropatía pagética**. Si la enfermedad afecta al cráneo, se puede afectar el nervio auditivo y provocar sordera o bloquear el flujo del líquido cefalorraquídeo causando hidrocefalia. También pueden producirse complicaciones cardiovasculares debidas al aumento del flujo sanguíneo hacia el hueso pagético. El **diagnóstico** se basa en la observación de las manifestaciones clínicas, técnicas de imagen (radiografías o gammagrafía ósea) y determinación de la fosfatasa alcalina (incrementada en la enfermedad activa). Los objetivos del **tratamiento** son aliviar los síntomas y minimizar las complicaciones.

- **Bisfosfonatos.** Son los fármacos de primera elección. Los más eficaces

son pamidronato (sin indicación en España), risedronato y zoledronato.

- **Analgésicos, AINE y medicamentos empleados en el dolor neuropático (antiepilépticos, etc.).** Pueden controlar el dolor que no responde a los bisfosfonatos.

La **osteomalacia** es una alteración del proceso normal de mineralización de la matriz ósea, con la formación de tejido óseo no mineralizado, de escasa resistencia y predisposición a fracturarse. Si este proceso tiene lugar en la infancia y afecta a las placas de crecimiento óseo se llama **raquitismo**. Puede deberse a un déficit de vitamina D por diferentes motivos; pero, en todo caso, origina niveles séricos de fósforo y calcio bajos. El déficit de fosfato se asocia con raquitismo y osteomalacia. Sin la presencia de este mineral en cantidad suficiente, los condrocitos no entrarán en apoptosis y la cadena fisiológica normal de generación de hueso nuevo se bloquea, lo que resulta en raquitismo y retraso del crecimiento. En caso de **hipofosfatemia**, la actividad de la **fosfatasa alcalina** se eleva con el fin de tratar de proporcionar más fosfato a las células óseas.

La osteomalacia provoca debilidad muscular y atrofia, deformidades y fracturas óseas y dolor. El raquitismo se asocia a deformaciones óseas y dificultades motoras, debilidad muscular y calambres, y retraso en la dentición y en el desarrollo cognitivo.

El **tratamiento** consiste en la administración de vitamina D y calcitriol.

La **osteodistrofia renal** se manifiesta como alteraciones en el remodelado, la mineralización, el volumen, el crecimiento o la fragilidad del esqueleto. La **enfermedad renal crónica** provoca alteraciones en el metabolismo mineral.

- Disminuye la síntesis de calcitriol y aumenta el fósforo en sangre.
- Disminuye la absorción intestinal de calcio e hipocalcemia.
- Aumenta la síntesis y secreción de PTH (hiperparatiroidismo secundario) con hiperplasia paratiroidea. La hiperfosfatemia estimula la producción de FGF-23 o fosfatonina por osteoblastos y osteocitos.
- Aumenta la excreción de fosfato, compensando la hiperfosfatemia.
- En definitiva, se observa hipercalcemia, hiperfosfatemia y aumento autónomo de la síntesis y secreción de PTH (independiente de la concentración de calcio) (hiperparatiroidismo terciario).

- El hiperparatiroidismo da lugar a osteítis fibrosa, caracterizada por un aumento del remodelado óseo.

En caso de osteoporosis con PTH elevada u osteítis fibrosa, puede plantearse el tratamiento con **bisfosfonatos** de forma experimental, con PTH normal o baja se administra **teriparatida**.

Tras la **fractura de un hueso**, algunos pacientes no consiguen una adecuada consolidación ósea, bien por baja o nula capacidad de osteoformación, o bien por la complejidad de la fractura, que impide la reconstrucción completa del hueso o de los huesos afectados.

Para el **tratamiento quirúrgico de las fracturas óseas** se utiliza:

- **Cirugía ortopédica.** Reconstrucción de los huesos fracturados. Sustitución parcial o completa por **implantes artificiales** (titanio).
- **Implantes óseos autólogos (autoplastia).** Son autotrasplantes de hueso. Se implanta hueso procedente de otras partes del esqueleto del mismo paciente (cresta ilíaca, por su buena capacidad formadora de hueso).
- **Aloimplante óseo.** Trasplante de fragmentos óseos procedentes de cadáveres humanos.
- **Sustitutivos del hueso:** colágeno, sales de calcio.

El **tratamiento farmacológico** se basa en la capacidad de determinadas proteínas para potenciar la consolidación ósea (proteínas morfogenéticas óseas):

- **Dibotermína alfa.** Forma recombinante de la **proteína osteogénica 2**. Está implicada en la morfogénesis ósea. Induce la formación de nuevo tejido óseo uniéndose a receptores específicos de superficie presentes en las células mesenquimatosas, e induciendo su diferenciación en células formadoras de hueso y de cartilago. Está autorizada como sustituto para el injerto de hueso autógeno, en la fusión vertebral lumbar anterior L4-S1, en adultos con enfermedad de disco degenerativa que han sido tratados sin cirugía durante al menos 6 meses, así como en el tratamiento de fracturas de tibia en adultos como adyuvante al tratamiento estándar consistente en la reducción de la fractura abierta y la fijación de clavos intramedulares no implantados.

En relación con el metabolismo óseo existen dos situaciones que pueden observarse en **pacientes oncológicos**:

– **Hipercalcemia de origen tumoral.** La elevación de la concentración sérica del calcio es uno de los trastornos metabólicos graves asociados con mayor frecuencia al cáncer.

- **Cánceres hematológicos.** Mielomas, linfomas y linfomas producen citocinas que conducen a la aparición de lesiones osteolíticas o a la reabsorción ósea directa por las células tumorales metastásicas.

- **Tumores sólidos.** Producen una proteína PTHrP, que se une a los receptores de PTH en hueso y riñón e imita los efectos de la PTH.

- **Tratamiento de la hipercalcemia.** Debe tratarse la causa.

- **Primera medida terapéutica: rehidratación y posterior inducción de diuresis forzada** (solución salina IV y furosemida). Así se aumenta la excreción renal de calcio. Prevenir la posible hipopotasemia.

- **Siguiente paso: inhibir la reabsorción ósea.** Bisfosfonatos IV: **zoledronato** y **pamidronato**.

- En enfermedades linfoproliferativas: **prednisona** oral y **calcitonina** de salmón subcutánea.

- Si no hay respuesta con los fármacos anteriores, se pueden administrar **fosfatos IV** (disódico y monosódico).

– **Metástasis tumorales óseas.** Dan lugar a dolor refractario a los analgésicos convencionales, osteólisis que conlleva compresión medular, fracturas patológicas y trastornos metabólicos. El enfoque terapéutico de las lesiones óseas de origen tumoral debe ser multimodal.

- **Radioterapia.** Alivia el dolor, aunque la irradiación en extensas áreas puede provocar fibrosis.

- **Uso sistémico de radiofármacos.** Mayor eficacia y selectividad. Menor toxicidad.

- **Lexidronam de samario (<sup>153</sup>Sm).** Tratamiento analgésico de las lesiones óseas por metástasis cancerosas osteoblásticas. También se ha utilizado en metástasis óseas del cáncer de mama y próstata.

- **Cloruro de estroncio-89 (<sup>89</sup>Sr).** Tratamiento de metástasis escleróticas de cáncer de próstata.

- **Bisfosfonatos.** Zoledronato, pamidronato, clodronato e ibandronato. Tratamiento de metástasis osteolíticas.

Las **articulaciones** son estructuras complejas que van a verse afectadas, ya sea por alteraciones de naturaleza inmunológica-inflamatoria (artritis) o bien mecánicas (artrosis).

Dentro del término **artritis** se incluyen: artritis reumatoide, espondiloartritis (espondilitis anquilosante, artritis psoriásica, artritis enteropática, artritis reactiva), gota, condrocalcinosis y conectivopatías.

– **Artritis asociada a enfermedad inflamatoria intestinal.** La afectación articular puede ser periférica o axial. El tratamiento puede ser:

- **Sulfasalazina o metotrexato.** Como tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, puede mejorar la artritis entérica.

- **Glucocorticoides.** Muy eficaces a dosis bajas y tratamiento local. El tratamiento a largo plazo puede provocar osteoporosis.

- **Anticuerpos monoclonales anti-TNF alfa:** infliximab, adalimumab, golimumab.

- **AINE.** Eficaces contra el dolor y la rigidez de la artritis axial. Uso controvertido por exacerbación de la enfermedad intestinal.

- **Secukinumab.** Anticuerpo monoclonal frente a IL-17a. Indicado en espondilitis anquilosante activa.

– **Artritis reactiva.** Sinovitis aguda secundaria a una infección entérica por bacterias presentes en los alimentos (*Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, *Clostridium difficile*) o genitourinaria (*Chlamydia trachomatis*). Se manifiesta como oligoartritis y suele afectar a las articulaciones periféricas. El **tratamiento** será con:

- **AINE.** Tratamiento sintomático de las manifestaciones articulares. Pueden administrarse infiltraciones locales.

- **Sulfasalazina o metotrexato.** Para las formas crónicas.

- **Infiltración local con corticoides.** En caso de entesitis u oligoartritis.

– **Artritis microcristalinas.**

- **Artritis gotosa.** Artritis provocada por el depósito de cristales de urato monosódico en las articulaciones. El **tratamiento** en el ataque agudo incluye AINE, colchicina, glucocorticoides (oral, parenteral o intraarticular).

- **Condrocalcinosis** (pseudogota). Artritis originada por depósito de cristales de pirofosfato cálcico dihidratado en el seno del cartílago articular. El **tratamiento** en ataque agudo puede ser con AINE, glucocorticoides orales o intraarticulares, y en caso de dolor articular persistente analgésicos o AINE, o combinados.

La **artrosis** (osteoartritis) es la enfermedad reumática más frecuente. Es una alteración en la integridad del cartílago y el hueso subcondral, y la presencia de sinovitis. Afecta a la totalidad de la articulación. Los **factores de riesgo** son envejecimiento, sexo, menopausia, obesidad, factores nutricionales y actividad física. Las **manifestaciones clínicas** características son dolor articular, rigidez, limitación de la movilidad, crepitación y grados variables de inflamación local o derrame.

El objetivo del **tratamiento** es disminuir el dolor y la rigidez, mejorar la función articular, reducir la progresión de la enfermedad e incrementar la calidad de vida de los pacientes. El **tratamiento no farmacológico** incluye educación al paciente y consejos higiénico-posturales, reducción de peso, aporte adecuado en la dieta de vitaminas y minerales, ejercicio, termoterapia u otras medidas como electroterapia, magnetoterapia, ultrasonidos, estimulación neuromuscular eléctrica transcutánea (TENS), acupuntura.

El **tratamiento farmacológico** incluye:

– **Analgésicos.**

- **Paracetamol** asociado o no a **tramadol**.

- **AINE.** Ibuprofeno (el más seguro en pacientes anticoagulados), indometacina, meloxicam, ketoprofeno y naproxeno.

- **Coxibes.** Celecoxib o etoricoxib.

- **Analgésicos opioides.** Uso en periodos cortos. Tramadol, buprenorfina, fentanilo u oxycodona.

– **Fármacos de acción lenta activos en osteoartritis (SYSADOA):** glucosamina, condroitín sulfato y diacereína por vía oral. Ácido hialurónico intraarticular.

– **Corticosteroides intraarticulares.** En brotes inflamatorios. Asociados a AINE o coxibes.

El **tratamiento quirúrgico** puede ser:

– **Artroscopia.** Tratamiento paliativo.  
 – **Sustitución articular.**  
 – **Terapia celular.**

## 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>Medicamentos biológicos: Innovadores y biosimilares</i>	Hasta 19/11/18	26/11/18	27/5/19
<i>Trastornos osteoarticulares, musculares e inmunológicos (2.ª ed.)</i>	Cerrado	8/10/18	8/4/19
<i>Buenas prácticas de distribución de medicamentos y principios activos (6.ª ed.)</i>	Cerrado	8/10/18	10/12/18
<i>Productos de autodiagnóstico para la detección del VIH</i>	Cerrado	17/9/18	19/10/18
<i>Uso racional de antibióticos y gestión de residuos (2.ª ed.)</i>	Cerrado	10/9/18	10/12/18

ACREDITACIÓN DE LOS CURSOS DEL PLAN NACIONAL DE FORMACIÓN CONTINUADA	Créditos asignados (*)
<i>Trastornos oncológicos</i>	12,5
<i>Buenas prácticas de distribución de medicamentos y principios activos (5.ª y 6.ª ed.)</i>	Pendiente
<i>Uso racional de antibióticos y gestión de residuos (1.ª y 2.ª ed.)</i>	Pendiente
<i>Trastornos osteoarticulares, musculares e inmunológicos</i>	Pendiente
<i>Medicamentos biológicos: Innovadores y biosimilares</i>	Pendiente
<i>Productos de autodiagnóstico para la detección del VIH</i>	Microformación**

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

\*\*Las actividades de microformación no se someten a acreditación.