

# FÁRMACOS QUE AFECTAN EL METABOLISMO DEL HUESO

M.J. MORO ÁLVAREZ

SERVICIO DE MEDICINA INTERNA. FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ  
Y UNIVERSIDAD AUTÓNOMA. MADRID.

El empleo de determinados fármacos origina una pérdida ósea en individuos sin otros factores de riesgo asociados a osteoporosis, como la predisposición genética u otros factores ambientales. Muchos fármacos pueden afectar al metabolismo óseo al causar pérdida ósea. La lista es extensa e incluye, entre otros, glucocorticoides, heparina, warfarina, ciclosporina, medroxiprogesterona, citostáticos, hormona tiroidea o anticongestivos. Mientras que otros, como los diuréticos tiazídicos pueden minimizar la pérdida ósea al inhibir la eliminación urinaria de calcio<sup>1</sup>. En esta revisión discutiremos la patofisiología y los mecanismos del efecto sobre el hueso de algunos de ellos y excluirémos los glucocorticoides y otras hormonas, por ser un capítulo extenso suficientemente tratado en otras revisiones.

## HEPARINAS

### HEPARINAS TRADICIONALES

La heparina se utiliza generalmente durante cortos períodos de tiempo cuando se emplea como profilaxis, por lo que en estos casos se espera que el efecto sobre el esqueleto sea mínimo. Sin embargo, su efecto puede ser mayor cuando se emplea durante períodos más prolongados o en dosis mayores de 15.000 unidades/día<sup>2</sup>. Por ejemplo, durante el embarazo, dado que la warfarina en estas circunstancias está relativamente contraindicada debido

a su efecto teratogénico, se utiliza heparina de forma prolongada<sup>3</sup>. Por eso, la mayoría de los datos obtenidos acerca de los efectos adversos de la heparina sobre el hueso provienen de estudios en mujeres embarazadas que requieren anticoagulación.

Más de un tercio de los pacientes en tratamiento prolongado con heparina presentan una disminución subclínica de la densidad mineral ósea (DMO)<sup>4-8</sup>. En un estudio sobre DMO en cadera en catorce mujeres embarazadas en tratamiento con heparina frente a un grupo control, se encontró que los valores medios de DMO a este nivel eran alrededor de un 5% más bajos en las mujeres que habían recibido heparina ( $p > 0,01$ ). En cinco (el 36%) de estas catorce mujeres que recibieron heparina la disminución de la DMO fue mayor del 10%<sup>5</sup>. Resultados similares se han encontrado en otros estudios control que examinaron el efecto de la heparina sobre la DMO en el antebrazo<sup>6</sup>. Parece observarse que la DMO mejora durante el postparto, después de la interrupción del tratamiento con heparina<sup>5-7</sup>. Sin embargo, no está claro que la recuperación sea completa, y los estudios histomorfométricos tanto en animales como en humanos son contradictorios en cuanto a la recuperación de masa ósea después del cese del tratamiento con heparina<sup>9,10</sup>.

Existen muchos casos descritos y series de mujeres embarazadas con fracturas osteoporóticas durante y después del tratamiento prolongado con heparina<sup>1,11</sup>. Uno de los mayores estudios comprendía 184 mujeres, donde el 2,2% presentaron fracturas vertebrales sintomáticas osteoporóticas<sup>4</sup>. Ello representa una incidencia baja de fracturas, pero en una población de mujeres jóvenes, donde la fractura osteoporótica es extremadamente rara.

El mecanismo por el que la heparina induce osteoporosis no está claro. El efecto pa-

rece multifactorial. *In vitro*, la heparina puede potenciar la actividad osteoclástica directa o indirectamente por factores desconocidos<sup>1,12-14</sup> junto con una disminución de la actividad osteoblástica, síntesis de matriz ósea, actividad de factores de crecimiento, metabolismo de la vitamina D e inhibición del factor de crecimiento fibroblástico (FGF)<sup>1,15-19</sup>. *In vivo*, en ratas, el tratamiento con heparina produce una disminución dosis-dependiente de la fosfatasa alcalina sérica, y un aumento transitorio en las piridinolinas urinarias (Pyd) con disminución en el volumen trabecular<sup>20</sup>.

### HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR

Sobre las heparinas con bajo peso molecular (HBPM), hay pocos datos publicados respecto al riesgo de osteoporosis debido a estos fármacos, pero existen algunas evidencias, tanto en humanos como en estudios con animales, que sugieren que pueden tener un menor efecto adverso sobre el hueso<sup>21-23</sup>, aunque también existe un estudio que encuentra que el efecto es similar<sup>24</sup>. En el estudio de Monreal et al, con 80 pacientes tratados durante tres meses con HBPM o heparina no fraccionada la incidencia de osteoporosis fue del 3% en los pacientes tratados con HBPM frente al 18% en pacientes tratados con heparina no fraccionada ( $p = 0,05$ )<sup>22</sup>. Existe un caso publicado de fractura vertebral osteoporótica en un paciente joven tratado durante tres meses con HBPM<sup>25</sup>.

En cuanto a la patogenia de este efecto parece que las HBPM, a diferencia de la heparina tradicional, producen una disminución de la formación ósea, sin alterar la resorción. Producen una disminución dosis-dependiente de la fosfatasa alcalina sin aumento transitorio de las Pyd<sup>26</sup>.

Correspondencia: M.J. Moro Álvarez.  
Medicina Interna PLA.  
Fundación Jiménez Díaz.  
Avda. Reyes Católicos, 2.  
28040 Madrid.

Aceptado para su publicación el 18-XII-2000

## ANTICOAGULANTES ORALES (WARFARINA Y ACENOCUMAROL)

Los anticoagulantes orales actúan inhibiendo la gammacarboxilación de los factores vitamina K dependiente de la coagulación, factores II, VII, IX y X<sup>3</sup>. De este modo los factores de coagulación no gammacarboxilados son incapaces de unirse al calcio, y no pueden participar en la cascada de la coagulación. De forma similar, los anticoagulantes orales inhiben la gammacarboxilación de la osteocalcina, e igualmente la osteocalcina no carboxilada no puede unirse al calcio<sup>27,28</sup>.

Como resultado de este mecanismo, se sospecha que los anticoagulantes orales puedan tener un efecto adverso sobre el esqueleto, ya que inducen un déficit de vitamina K aumentando la osteocalcina no carboxilada. Esta hipótesis se fundamenta indirectamente por los siguientes hallazgos:

Las concentraciones medias de vitamina K en pacientes fracturados son más bajas que en los individuos normales<sup>29,30</sup>. El porcentaje de osteocalcina no carboxilada en el suero de mujeres mayores que tenían un mayor riesgo de fractura es más alto que en las mujeres jóvenes<sup>31</sup>. El riesgo de fractura de cadera en mujeres con altas concentraciones de osteocalcina no carboxilada es más alto (riesgo relativo de 5,9) que en mujeres con bajas concentraciones<sup>32</sup>. El tratamiento con vitamina K en mujeres postmenopáusicas reduce la excreción urinaria de hidroxiprolina, un marcador de resorción ósea<sup>33</sup>. Las ratas ooforectomizadas tratadas con vitamina K tienen mayor DMO que las ratas no tratadas con vitamina K<sup>34</sup>.

En algunos estudios el tratamiento experimental en animales tratados con warfarina produce una disminución de la formación ósea y osteopenia<sup>35</sup>, aunque estudios más recientes no han encontrado que la warfarina altere los marcadores de *turnover* óseo, la DMO, ni la resistencia ósea<sup>36,37</sup>. Hoy día, la aplicabilidad de estas observaciones a humanos que reciben tratamiento prolongado con anticoagulantes orales sigue siendo controvertida. El tratamiento anticoagulante oral produce un marcado descenso de los niveles séricos de

osteocalcina, hasta prácticamente un 50% de sus valores previos, a los pocos días de iniciarse la terapia<sup>28,38,39</sup>. Sin embargo, no está aún suficientemente aclarado si estas alteraciones bioquímicas son realmente capaces o no de producir alteraciones a nivel de la masa ósea<sup>39</sup>. Algunos estudios transversales han encontrado que la DMO en pacientes tratados con warfarina es más baja que en los controles<sup>40-42</sup>.

Sin embargo, en otros estudios no se ha encontrado que la warfarina tenga un efecto adverso sobre la DMO<sup>43,44</sup>. En un estudio prospectivo observacional de 149 mujeres mayores de 65 años tomando warfarina frente a un grupo control de 6.052 pacientes que no la tomaban había un rango similar de pérdida ósea en la cadera, 1,1% y 0,8% respectivamente durante dos años<sup>45</sup>. En un estudio control español, con 38 mujeres postmenopáusicas en tratamiento con acenocumarol no se apreciaron diferencias en la masa ósea de columna lumbar y fémur<sup>46</sup>.

En cuanto a la incidencia de fractura, un estudio retrospectivo encuentra que una larga exposición a la warfarina produce un aumento del riesgo de fracturas vertebrales y costales<sup>47</sup>, mientras que en estudios prospectivos observacionales se aprecia un rango similar de fractura<sup>45,46</sup>.

De momento no se recomienda ningún tratamiento específico dirigido a proteger el hueso en los pacientes tratados con anticoagulantes orales.

## AGENTES INMUNOSUPRESORES: CICLOSPORINA A Y AZATIOPRINA

La ciclosporina A (CsA) junto con los corticoides son el pilar básico del tratamiento en el trasplante de órganos y en algunos trastornos inmunológicos. La CsA actúa inhibiendo la activación de linfocitos T, mediante su unión a proteínas intracelulares. *In vitro*, la CsA sobre los osteoblastos humanos tiene un efecto inhibitorio sobre la interleucina (IL)-1<sup>48</sup>, sobre cultivo de osteoclastos inhibe la resorción inducida por la parathormona (PTH), 1,25 (OH)<sub>2</sub> D, y PGE<sub>2</sub><sup>48,49</sup>, y sobre cultivos mixtos se ha visto que puede inhibir la resorción a través de la vía del óxido nítrico<sup>50</sup>.

*In vivo*, no obstante, gran cantidad de datos sugieren que la CsA tiene efecto adverso sobre el hueso. Hay evidencia de que la CsA puede aumentar el *turnover* óseo tanto en humanos como en ratas, es decir, un aumento tanto de la resorción como de la formación ósea, provocando una osteoporosis de alto *turnover*<sup>51-56</sup>. Además la CsA aumenta la actividad 1'-hidroxilasa, aumentando los niveles de 1,25 (OH)<sub>2</sub> D de forma dosis-dependiente<sup>57</sup>. Asimismo, la calcitonina como agente antiresortivo previene la pérdida ósea inducida por la CsA en ratas<sup>58</sup>.

El efecto de la CsA sobre el metabolismo óseo en humanos está menos claro en cuanto que se confunde con la presencia de otras enfermedades, hipogonadismo, o fármacos que afectan también al metabolismo óseo, particularmente los glucocorticoides. Por ejemplo, la pérdida ósea es frecuente después del trasplante renal, pero el papel de la CsA sola en estos casos no ha sido aún determinado. En los individuos trasplantados que reciben CsA aumentan los niveles circulantes de osteocalcina, a diferencia de lo que ocurre con los corticosteroides. Esto, junto con los hallazgos histomorfométricos, sugieren diferencias en la patofisiología de la osteoporosis inducida por la CsA frente a la producida por los corticosteroides<sup>59-61</sup>.

En un estudio se evaluó la DMO por histomorfometría en 20 trasplantados renales que recibieron tratamiento con azatioprina, CsA y dosis bajas de prednisona<sup>54</sup>. Estos pacientes perdieron el 6,8% de su masa ósea inicial durante los primeros seis meses después del trasplante. A los 18 meses, la pérdida ósea fue de un 9% respecto a los valores basales, y el 60% de los pacientes tenía una DMO por debajo del umbral de fractura. En otro estudio randomizado, comparando CsA frente a placebo en pacientes con cirrosis biliar primaria<sup>55</sup>, se evidenció que los pacientes que recibían CsA tenían un aumento del *turnover* óseo; sin embargo, la CsA disminuía la pérdida de masa ósea que normalmente ocurre en esta patología. Resultados similares se observan en los trasplantados cardíacos<sup>62</sup>.

No hay todavía recomendaciones específicas para la prevención, tratamiento y seguimiento de la osteoporosis secundaria a

inmunosupresores como la CsA en pacientes trasplantados<sup>63</sup>.

La azatioprina en estudios experimentales, administrada aisladamente, no ha demostrado que produzca pérdida ósea a corto plazo; se ignoran sus efectos a largo plazo<sup>64</sup>.

## ACETATO DE MEDROXIPROGESTERONA

Se utiliza normalmente dosis bajas (5 a 10 mg/día) de acetato de medroxiprogesterona (AMP) en combinación con estrógenos como parte de un régimen de terapia hormonal sustitutiva (TSH) en mujeres postmenopáusicas. De este modo el AMP no tiene efecto sobre la capacidad por parte de los estrógenos de prevenir la pérdida ósea. Un estudio con 875 mujeres que recibían uno de los cuatro tratamientos sustitutivos (consistentes en un estrógeno conjugado 0,625 mg/día solo o asociado a tres tipos diferentes de progestágenos) frente a placebo, demostró que a los tres años la DMO aumenta de forma similar en todos los grupos de tratamiento mientras que disminuye en el grupo placebo<sup>65</sup>.

En contraste con esto, la utilización de altas dosis de MPA, que suprimen la secreción de gonadotropinas hipofisarias, se realiza habitualmente para el tratamiento de trastornos ginecológicos como síndrome premenstrual, endometriosis, etc., y si se han visto asociadas a un aumento de la pérdida ósea, debido probablemente a la inducción de un déficit estrogénico<sup>66,67</sup>. Se realizó un estudio control de trece mujeres premenopáusicas que recibieron MPA en dosis de 50 mg/día<sup>66</sup>. El MPA indujo amenorrea y deficiencia estrogénica en todas las mujeres que siguieron tratamiento durante seis o más meses. La DMO en columna lumbar en el grupo tratado disminuyó progresivamente con una media de 2,4% de descenso a los 6 meses, un 4,1% a los 12 meses, y un 5,9% a los 20 meses. Este rango de pérdida ósea fue significativamente mayor que en el grupo control. En cuatro mujeres en las que se interrumpió el tratamiento con MPA a los seis meses se encontró una significativa recuperación de la DMO.

Sólo un estudio compara 30 mujeres que recibieron MPA Depot como anticoncep-

tivo (150 mg/12 semanas un mínimo de cinco años) frente a 30 mujeres premenopáusicas y otras 30 postmenopáusicas controles<sup>67</sup>. Se vio que las mujeres tratadas con MPA presentaban respecto a las premenopáusicas no tratadas una significativa disminución de la DMO en columna lumbar y en cuello femoral (7,5% y 6,6%, respectivamente). Sin embargo, comparadas con las mujeres postmenopáusicas, el grupo de mujeres tratadas con MPA tenían una mayor DMO en columna lumbar y no había diferencias en cuello femoral.

Por tanto, los progestágenos según sólo algunos estudios podrían prevenir la osteoporosis en mujeres premenopáusicas ovariectomizadas y en postmenopáusicas, mientras que en mujeres premenopáusicas provocan una pérdida ósea<sup>66,68</sup> que parece reversible al interrumpir el tratamiento<sup>69,70</sup>.

## AGONISTAS DE LA HORMONA LIBERADORA DE LA HORMONA LUTEINIZANTE (LHRH)

Los agonistas de la LHRH, como la leuprorelina, se utilizan como tratamiento paliativo para el carcinoma de próstata en hombres, y en mujeres con endometriosis, síndrome premenstrual y cáncer de ovario. En los hombres puede provocar hipogonadismo y osteoporosis por disminución de los niveles de testosterona. En estos pacientes se produce una disminución de la DMO vertebral con aumento de los marcadores de remodelado durante el primer año de tratamiento, al tiempo que se ha confirmado una incidencia del 5% en fracturas osteoporóticas<sup>71,72</sup>.

En las mujeres, disminuye la producción ovárica de estrógenos, con importante pérdida de hueso trabecular (5%-10% en seis meses), preservando el hueso cortical<sup>73,74</sup>. Esta pérdida es reversible al año del tratamiento<sup>75</sup> y se puede prevenir con tratamiento estrogénico<sup>73,74</sup>.

## TRATAMIENTOS SUSTITUTIVOS CON HORMONA TIROIDEA

El tratamiento con hormona tiroidea en dosis suprafisiológicas provoca una pérdi-

da acelerada de hueso. En tratamientos sustitutivos con dosis que disminuyen la tirotropina (TSH) provocan una disminución de la DMO<sup>76,77</sup>, aunque sin evidencia de un aumento del rango de fractura<sup>78,79</sup>. En un estudio con mujeres premenopáusicas tratadas con levotiroxina en dosis supresoras de TSH, aparecía una disminución de la DMO del 12,8% en cuello femoral, del 10,1% en trocánter y sin cambios significativos en columna lumbar<sup>80</sup>, mientras que en un metaanálisis no se observaron disminuciones significativas de la DMO<sup>81</sup>. En cambio, en mujeres postmenopáusicas las dosis supresoras de hormona tiroidea provocan siempre un aumento del remodelado con reducción de la DMO de un 9% a los 9,9 años de tratamiento<sup>81,82</sup>.

## VITAMINA A Y RETINOIDES SINTÉTICOS

La vitamina A en dosis altas puede aumentar la resorción ósea, provocando osteoporosis. En un estudio transversal basado en un cuestionario dietético, la ingesta de vitamina A se asoció negativamente con la DMO<sup>83</sup>. En concreto, la ingesta de más de 1,5 mg/día de vitamina A comparada con una ingesta por debajo de 0,05 mg/día se asociaba a una reducción de un 10% en la DMO de cuello femoral y de un 14% en columna lumbar, junto con un doble riesgo de fractura de cadera.

Se han descrito efectos similares a estos durante el tratamiento prolongado con etretinato, un retinoide sintético usado en el tratamiento de enfermedades dérmicas, pero no se ha visto dicho efecto con isotretinoína<sup>84</sup>.

## INHIBIDORES DE LA HMG-CoA REDUCTASA O ESTATINAS

Las estatinas, o inhibidores de la HMG-CoA reductasa, son fármacos ampliamente utilizados como hipolipemiantes, pues disminuyen la biosíntesis de colesterol al inhibir la HMG-CoA reductasa<sup>85</sup>. Por este mismo mecanismo se ha visto que producen igualmente una inhibición de la resorción ósea<sup>86</sup> a la vez que estimulan la formación de hueso<sup>87</sup>.

En estudios con mevastatina o lovastatina como inhibidores de la HMG-CoA reductasa, se ha visto que impiden la síntesis de mevalonato y de este modo son también inhibidores de la prenilación de proteínas, incluso más potentes que el alendronato, causando igualmente apoptosis de macrófagos y osteoclastos e inhibiendo la resorción ósea *in vitro*. Las estatinas, por tanto, ejercerían su acción inhibiendo la vía metabólica del mevalonato, aunque por vías enzimáticas diferentes, de forma similar a como lo hacen los bifosfonatos<sup>86</sup>. Además de este efecto sobre la resorción, las estatinas tienen un efecto positivo sobre la formación ósea. De hecho, si las estatinas lograran concentraciones importantes en el hueso, provocarían un aumento de la formación ósea, como recientemente apunta el estudio de Mundy et al, realizado *in vitro* e *in vivo* sobre animales de experimentación<sup>87</sup>. Según este estudio, las estatinas (lovastatina y simvastatina) aumentan la formación ósea mediante un aumento en la expresión de la proteína-2 morfogenética (BMP-2). En el análisis histomorfométrico, estas estatinas provocaron en el hueso trabecular osteoporótico de ratas ooforectomizadas un aumento de entre un 39% a un 94% en el volumen óseo trabecular (BV/TV), con un aumento paralelo en el rango de formación ósea (BFRs). Esto confirma el efecto anabólico de estos agentes sobre el hueso, al aumentar la formación ósea.

En cuanto al efecto clínico de las estatinas sobre la DMO, los inhibidores de la HMG-CoA reductasa previenen la pérdida de masa ósea en individuos con diabetes tipo 2, después de ajustar parámetros como la edad, sexo, índice de masa corporal, niveles de glucemia basal y hemoglobina glucosilada. En un estudio comparativo de 36 diabéticos tipo 2 tratados con estatinas, frente a 33 individuos controles, se objetivó un aumento de la DMO en columna lumbar y fémur tras catorce meses de tratamiento. Un 30,6% de los individuos tratados experimentó un aumento de más de un 2% en la DMO de columna lumbar (frente a un 15,6% en los controles), y un 30,6% de los pacientes tratados experimentó un aumento de más del 2% en fémur total (frente a un 9,1% en los controles). Este efecto fue más importante en los varones que en las mujeres, la mayo-

ría postmenopáusicas, probablemente porque los inhibidores de la HMG-CoA reductasa no son capaces de atenuar la fase de pérdida rápida de hueso debida a la depleción estrogénica<sup>88</sup>.

Aún más, varios estudios sugieren que la utilización de estatinas está asociada a una disminución del riesgo de fracturas en adultos. En un análisis de regresión realizado sobre 598 mujeres postmenopáusicas tratadas con estatinas durante al menos 3,8 años, se ha visto que el riesgo relativo de fractura de cadera es de 0,30 y el de otras fracturas no vertebrales de 0,83, mientras que en mujeres que utilizaban otros hipolipemiantes, no estatinas, el riesgo relativo de fractura de cadera es de 1,10 y el de fractura no vertebral de 1,6<sup>89</sup>. En el estudio caso-control de Meier et al el uso de estatinas en hombres y mujeres mayores de 50 años aparece asociado a una disminución del riesgo de fractura (OR 0,55; 95% CI, 0,44-0,69), efecto que no aparece en los individuos que utilizaban fibratos u otro género de hipolipemiantes (OR 0,87; 95% CI, 0,41-1,39 y OR 0,76; 95% CI, 0,41-1,39, respectivamente)<sup>90</sup>. Igualmente, Wang et al, en otro estudio del mismo tipo, caso-control, para individuos mayores de 65 años, encuentran una reducción del riesgo de fractura de cadera en los pacientes que habían utilizado estatinas durante tres años de un 71% (OR 0,29; 95% CI 0,10-0,81)<sup>91</sup>. Datos confirmados por Chan et al<sup>92</sup>.

En resumen, las estatinas combinan como efectos el aumento de la formación ósea y la disminución de la resorción, no existe evidencia clínica suficiente de que las estatinas tengan efecto sobre el hueso, probablemente por su efecto más selectivo sobre el hígado que sobre el hueso, contrariamente a lo que ocurre con los bisfosfonatos. De todos modos, por el momento sólo contamos con estudios observacionales que apuntan a que estos fármacos son capaces de aumentar la DMO, así como de disminuir el riesgo de fractura<sup>93</sup>.

## DIURÉTICOS

*In vitro*, tanto las tiazidas como la furosemina no producen un efecto directo significativo sobre la proliferación, actividad

fosfatasa alcalina, osteocalcina e IL-1 e IL-6 en cultivo de células osteoprogenitoras, por lo que el efecto de estos diuréticos sobre la masa ósea parece basarse en su acción indirecta sobre el balance de calcio<sup>94,95</sup>. Sin embargo, un estudio reciente con indapamida sugiere una disminución de la resorción ósea provocada por efecto directo de este fármaco sobre la diferenciación de los osteoclastos<sup>96</sup>.

## DIURÉTICOS TIAZÍDICOS

Los diuréticos tiazídicos estimulan la resorción de calcio por el tubo distal disminuyendo la excreción urinaria de calcio. Este efecto se usa clínicamente para disminuir la incidencia de formación de cálculos en pacientes con hipercalciuria y litiasis renal.

El tratamiento prolongado con tiazidas puede aumentar la DMO y disminuir el riesgo de fractura. Estudios transversales de pacientes en tratamiento con tiazidas muestran que éstas tenían una mayor DMO que los pacientes controles<sup>97-99</sup>. Un estudio con 9.704 mujeres encontró que la DMO en antebrazo y calcáneo era de un 4% a 5% más alta en las que tomaban tiazidas incluso después de ajustar otras variables tales como el índice de masa corporal y la ingesta de calcio<sup>97</sup>. En otro estudio más pequeño, prospectivo, randomizado, de mujeres postmenopáusicas tratadas con diuréticos tiazídicos la pérdida ósea fue de 1,8% menor a los dos años que en aquellas que tomaron placebo<sup>98</sup>. En otro estudio de cinco hombres con hipercalciuria idiopática crónica y osteoporosis, la utilización de hidroclorotiazida a 25 mg dos veces al día aumentó la DMO en columna y cadera en un 8% y 3% por año, respectivamente<sup>100</sup>.

Los estudios sobre tiazidas y riesgo de fractura han sido sin embargo contradictorios. El estudio Framingham sugería que pacientes que tomaban tiazidas tenían un riesgo significativamente menor de fractura de cadera que los que no las tomaban (riesgo relativo 0,31)<sup>101</sup>. Otros muchos estudios encuentran un efecto similar (83,102,103). Un metaanálisis encontró que la reducción del riesgo de fractura de cadera era aproximadamente de un 20%<sup>104</sup>. Sin embargo otro estudio fue incapaz de

detectar el efecto beneficioso de las tiazidas sobre el rango de fractura de cadera<sup>105</sup>. En conclusión, el tratamiento con tiazidas puede atenuar la pérdida ósea. Sin embargo, no se recomienda la administración rutinaria de tiazidas para prevenir o tratar la osteoporosis, pero un diurético tiazídico es un tratamiento de elección razonable en pacientes con osteoporosis que tengan hipertensión, edema o nefrolitiasis.

## DIURÉTICOS DE ASA

Los diuréticos de asa tienen un efecto opuesto a las tiazidas sobre la excreción de calcio, ya que inhiben la reabsorción de calcio en el asa de Henle aumentando las pérdidas urinarias de calcio, efecto que se ha utilizado en el tratamiento de la hipercalcemia aguda. El balance negativo de calcio puede aumentar el riesgo de fractura de cadera. Así en un estudio el riesgo fue de 3,9 comparado con pacientes que no tomaban ninguno de estos fármacos<sup>105</sup>.

## ANTICOMICIALES

Todos los anticonvulsivos inducen el sistema hepático citocromo P450. Este sistema media las reacciones oxidantes y aumenta la conversión hepática de hormonas esteroideas, incluyendo metabolitos de la vitamina D, hacia productos biológicamente inactivos<sup>106,107</sup>. Debido a este mecanismo, tradicionalmente se ha explicado el efecto de los anticomiciales sobre el hueso como una consecuencia de alteraciones del metabolismo de la vitamina D. Sin embargo, más recientemente también se han descrito efectos directos de estos fármacos sobre el metabolismo celular, no mediados por la vitamina D<sup>108-110</sup>, e incluso sobre las propias células óseas<sup>111-117</sup>. Así, por ejemplo, *in vitro*, sobre cultivo de osteoblastos se ha demostrado un efecto osteogénico de la fenitoína que conlleva un aumento del número de osteoblastos, aumento de la síntesis de colágeno y aumento de la producción de osteocalcina BGP<sup>111-115,117-119</sup>. Con respecto a la BGP, parece que se trata de una osteocalcina alterada o diferente, no gammacarboxilada, que pasa directamente al suero, no a la matriz ósea, estando sin embargo la matriz

ósea deficiente en osteocalcina<sup>117</sup>. *In vivo*, tanto en humanos como en animales de experimentación tratados con fenitoína aparece un aumento de los marcadores de formación<sup>115,116,118-121</sup>. Y en cuanto a los marcadores de resorción, no existen estudios experimentales suficientes, pero en humanos se ha observado que el tratamiento con diferentes anticomiciales produce un aumento en orina del telopéptido N-terminal del colágeno I (NTx) y de hidroxiprolina<sup>120-124</sup>.

El déficit de vitamina D justifica la aparición de raquitismo u osteomalacia en un 20% a 65% de los pacientes epilépticos institucionalizados que reciben anticomiciales<sup>125-129</sup>. La frecuencia de esta enfermedad ósea en los pacientes institucionalizados pone seguramente también de relieve la importancia de otros factores como la nutrición y la exposición solar, pues parece que estos sujetos requieren mayores aportes de vitamina D para conseguir un balance positivo de calcio<sup>130,131</sup>. Sin embargo, los pacientes externos, no institucionalizados, parecen tener un riesgo mucho menor de desarrollar osteomalacia<sup>132-140</sup>.

Respecto a la vitamina D, estudios previos revelan que la 25 (OH) D aparece disminuida en un 40% a 70% de los pacientes tratados con fenitoína<sup>106,120,141</sup>, aunque otros estudios no han encontrado una disminución de la 25 (OH) D en estos pacientes<sup>140-142</sup>. Además, este déficit se acompaña de un hiperparatiroidismo secundario en individuos con tratamientos anticomiciales<sup>8,118,120,124,143</sup>.

La incidencia de hipocalcemia en pacientes tratados con anti-comiciales varía de un 4 a un 30%<sup>106,120,128,141</sup>. Sin embargo, en estudios experimentales no se objetiva hipocalcemia en ratas tratadas con distintas dosis de fenitoína (1 a 150 mg/kg/d). La mayor parte de los estudios demuestran una disminución de la DMO en pacientes tratados con anticomiciales<sup>112,119-121,123, 124-144-146</sup>, aunque existe algún autor, que no ha encontrado dichas alteraciones densitométricas<sup>147</sup>.

Sobre la incidencia de fractura sólo existe un estudio control sobre 755 pacientes epilépticos, en que se observa un aumento del rango de fractura en estos pacientes, y especialmente en los tratados con fenitoína, donde el riesgo de fractura era de 2,4.

Algunos autores recomiendan la utilización de suplementos de calcio y vitamina en los individuos en tratamiento con anticomiciales para la prevención de sus efectos adversos sobre el hueso<sup>148</sup>.

## QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA

La mayoría de los casos de osteoporosis en pacientes bajo tratamiento antitumoral son debidos al hipogonadismo secundario a la quimioterapia y radioterapia o al tratamiento con glucocorticoides<sup>149</sup>. Sin embargo, también se ha descrito algún efecto negativo directo de algunos de estos agentes sobre el esqueleto.

El metotrexate es un antagonista del ácido fólico, que *in vitro* disminuye la proliferación osteoblástica<sup>150</sup> e *in vivo*, en animales de experimentación, disminuye la actividad osteoblástica y la masa ósea, con disminución de marcadores de formación, fosfatasa alcalina y osteocalcina, junto a un aumento en la resorción<sup>8,56,151,152</sup>.

En la clínica, dosis altas de metotrexate (tales como las que se usan para osteosarcoma o para la leucemia aguda linfoblástica) están asociadas a un aumento de la resorción ósea y a una inhibición de la formación ósea, produciendo osteoporosis y fracturas<sup>149,153</sup>. Se ha descrito una tríada caracterizada por dolor óseo, osteoporosis y fracturas de estrés localizadas en la tibia distal<sup>154</sup>, que es reversible tras el cese del tratamiento<sup>154-156</sup>.

La ciclofosfamida, otro agente común en regímenes de quimioterapia, puede dañar el túbulo proximal causando acidosis metabólica, fosfaturia, hipercalcemia y en casos graves afectación del metabolismo óseo en forma de osteomalacia hipofosfatémica<sup>8</sup>.

## CONCLUSIÓN

La enfermedad ósea inducida por fármacos es una entidad que puede ser prevenida o tratada si el médico que utiliza dichos fármacos conoce la patofisiología por la que éstos pueden afectar al metabolismo óseo. El principal mecanismo por el que los fármacos alteran el metabolismo del hueso es a través de trastornos de la ho-

meostasis del calcio, vitamina D y hormona paratiroidea, junto a factores locales que contribuyen a la pérdida ósea. Lo importante es que esta disminución de la masa ósea es un fuerte predictor de fractura. Por ello es necesario el empleo racionalizado de estos fármacos «perdedores de hueso», empleando la menor dosis eficaz, interrumpiendo su uso cuando sea posible o haciendo un seguimiento adecuado con medidas de la DMO. Asimismo, el empleo de regímenes preventivos o terapéuticos incluyendo calcio, vitamina D, TSH y tratamientos antirresortivos tales como los bifosfonatos ayudarán a preservar la masa ósea y disminuir la incidencia de fracturas, especialmente en los pacientes que precisen de tratamientos crónicos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Wolinsky-Friedland M. Drug-induced metabolic bone disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1995; 24: 395.
2. Rupp WM, McCarthy HB, Rhode TD, Blackhear PJ, Goldenberg FJ, Buchwald H. Risk of osteoporosis in patients treated with long-term intravenous heparin therapy. *Curr Surg* 1982; 39: 419-422.
3. Hirsch J. Oral anticoagulant drugs. *N Engl J Med* 1991; 324: 1.865.
4. Dahlma TC. Osteoporotic fractures and the recurrence of thromboembolism during pregnancy and the puerperium in 184 women undergoing thromboprophylaxis with heparin. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 168: 1.265.
5. Barbour LA, Kick SD, Steiner JF, LoVerde ME, Heddleston LN, Lear JL, et al. A prospective study of heparin-induced osteoporosis in pregnancy using bone density. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 862.
6. Dahlman TC, Sjöberg HE, Ringertz H. Bone mineral density during long-term prophylaxis with heparin in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 1.315.
7. Dahlman T, Lindvall N, Hellgren M. Osteopenia in pregnancy during long-term heparin treatment: A radiological study post partum. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97: 221.
8. Moro MJ, Garcés MV, Rapado A. Enfermedades menos frecuentes del metabolismo óseo en la adolescencia IV. Osteopenia y Osteoporosis. Parte B. *Rev Esp Enf Óseas* 1999; 9: 16-27.
9. Zimran A, Shilo S, Fisher D, Bab I. Histomorphometric evaluation of reversible heparin-induced osteoporosis in pregnancy. *Arch Intern Med* 1986; 146: 386-388.
10. Shaughnessy SG, Hirsh J, Bhandari M, Muir JM, Young E, Weitz JI. A histomorphometric evaluation of heparin-induced bone loss after discontinuation of heparin treatment in rats. *Blood* 1999; 93: 1.231-1.236.
11. Squires JW, Pinch LW. Heparin induced spinal fractures. *JAMA* 1979; 241: 2.417-2.418.
12. Crisp AJ, Roelke MS, Goldring SR, Krane SM. Heparin modulates the response of cultured human trabecular bone cells to hormone. *Ann Rheum Dis* 1984; 43: 105-123.
13. Chowdhury MH, Hamada C, Dempster DW. Effects of heparin on osteoclast activity. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 771-777.
14. Fuller K, Chambers TJ, Gallagher AC. Heparin augments osteoclast resorption-stimulating activity in serum. *J Cell Physiol* 1991; 147: 208-214.
15. Van der Wial HE, Lips P, Huijgens PC, Netelebos JC. Effects of short-term low dose heparin administration on biochemical parameters of bone turnover. *Bone Miner* 1993; 22: 27.
16. Aarskog D, Aksnes L, Lehmann V. Low 1,25-dihydroxyvitamin D in heparin-induced osteopenia [letter]. *Lancet* 1980; II: 650-651.
17. Canalis E, McCarthy TL, Centrella M. The role of growth factors in skeletal remodeling. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; 18: 903-918.
18. Hurley MM, Kessler M, Gronowicz G, Raisz LG. The interaction of heparin and basic fibroblast growth factor on collagen synthesis in 21-day rat calvariae. *Endocrinology* 1992; 130: 2.675-2.682.
19. Rodan SB, Wesolowski J, Thomas K, Rodan GA. Growth stimulation of rat calvaria osteoblastic cells by acidic fibroblast growth factor. *Endocrinology* 1987; 121: 1.917-1.923.
20. Muir JM, Andrew M, Hirsch J, Weitz JI, Young E, Deschamps P, Shaughnessy SG. Histomorphometric analysis of the effects of standard heparin on trabecular bone in vivo. *Blood* 1996; 88: 1.314.
21. Monreal M, Olive A, Lafoz E, Rio LD. Heparins, coumarin, and bone density. *Lancet* 1991; 338: 706.
22. Monreal M, Lafoz E, Olive A, del Río I, Vedia C. Comparison of subcutaneous unfractionated heparin with a low molecular weight heparin (Fragmin) in patients with venous thromboembolism and contraindications to coumarin. *Thromb Haemost* 1994; 71: 7.
23. Monreal M, Vinas L, Monreal S, Lavin S, Lafoz E, Angles AM. Heparin-related osteoporosis in rats: a comparative study between unfractionated heparin and a low-molecular-weight heparin. *Haemostasis* 1990; 20: 204-207.
24. Matzsch T, Berqvist D, Hedner U, Nilsson B, Ostergaard P. Effects of low molecular weight heparin and unfragmented heparin on induction of osteoporosis in rats. *Thromb Haemost* 1990; 63: 505-509.
25. Sivakumar M, Ghosh K, Zaidi Y, Hutchinson RM. Osteoporosis and vertebral collapse following low-dose, low molecular weight heparin therapy in a young patient. *Clin Lab Haematol* 1996; 18: 55-57.
26. Muir JM, Hirsh J, Weitz JI, Andrew M, Young E, Shaughnessy SG. A histomorphometric comparison of the effects of heparin and low-molecular-weight heparin on cancellous bone in rats. *Blood* 1997; 89: 3.236-3.242.
27. Lian JB, Gundberg CM. Osteocalcin: Biochemical considerations and clinical applications. *Clin Orthop* 1988; 266: 267.
28. Menon RK, Gill DS, Thomas M, Kernoff PBA, Dandona P. Imoaired carboxylation of osteocalcin in warfarin-treated patients. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64: 59-61.
29. Hodges SI, Akesson K, Vergnaud P, Obrant K, Delmas PD. Circulating levels of vitamins K1 and K2 decreased in elderly women with hip fracture. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 1.241.
30. Bittensky L, Hart JP, Catterall A, Hodges SJ, Pilkington MJ, Chaven J. Circulating vitamin K levels in patients with fractures. *J Bone Joint Surg* 1988; 70: 663.
31. Plantalech L, Guillaumont M, Vergnaud P, Leclercq M, Delmas PD. Impairment of gamma carboxylation of circulating osteocalcin (bone gla protein) in elderly women. *J Bone Miner Res* 1991; 6: 1.211.
32. Azulic P, Chapuy MC, Meunier PJ, Delmas PD. Serum undercarboxylated osteocalcin is a marker of the risk of hip fracture in elderly women. *J Clin Invest* 1993; 91: 1.769.
33. Knapen MHJ, Hamuyrak K, Vermeer C. The effect of vitamin K supplementation on circulating osteocalcin (bone Gla protein) and urinary calcium excretion. *Ann Intern Med* 1989; 111: 1.001.
34. Akiyama Y, Hara K, Ohkawa I, Tajima T. Effects of menatetrenone on bone loss induced by ovariectomy in rats. *Jpn J Pharmacol* 1993; 62: 145.
35. Pastoureaux P, Vergnaud P, Meunier PJ, Delmas PD. Osteopenia and bone remodeling abnormalities in warfarin-treated lambs. *J Bone Miner Res* 1993; 8: 1.417.
36. Haffa A, Krueger D, Bruner J, Engelke J, Gundberg C, Akhter M, Binkley N. Diet or warfarin-induced vitamin K insufficiency elevates circulating undercarboxylated osteocalcin without altering skeletal status in growing female rats. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 872-878.
37. Binkley N, Krueger D, Engelke J, Suttie JW. Long-term Warfarin-induced vitamin K deficiency does not alter skeletal status in male rhesus monkeys. *J Bone Miner Res* 2000; 15: S425.
38. Price PA, Williamson MK. Effects of warfarin on bone. *J Biol Chem* 1981; 256: 12.754-12.759.
39. Sosa M. Anticoagulación oral y hueso. *Rev Esp Enf Óseas* 1997; 6: 37-38.
40. Fiore CE, Tamburino C, Foti R, Grimaldi D. Reduced axial bone mineral content in patients taking an oral anticoagulant. *South Med J* 1990; 83: 538.
41. Philip WJ, Martin JC, Richardson JM, Reid DM, Wetster J, Douglas AS. Decreased axial and peripheral bone density in patients taking

- long-term warfarin. QJM 1995; 88: 635-640.
42. Resch H, Pietschmann P, Krexner E, Willvonseder R. Decreased peripheral bone mineral content under anticoagulant therapy with phenprocoumon. *Europ Heart J* 1991; 12: 439-441.
  43. Piro LD, Whyte MP, Murphy WA, Birge SJ. Normal cortical bone mass in patients after long term coumadin therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 470.
  44. Rosen HN, Maitland LA, Suttie JW, Manning WJ, Glynn RJ, Greenspan SL. Vitamin K and maintenance of skeletal integrity in adults. *Am J Med* 1993; 94: 62.
  45. Jamal SA, Browner WS, Bauer DC, Cummings SR. Warfarin use and risk for osteoporosis in elderly women. *Ann Intern Med* 1998; 128: 829.
  46. Sosa M, Cabrera C, Domínguez C, Castro R, Travesí I, Martín M, et al. La anticoagulación no produce pérdida de masa ósea. *Rev Esp Enf Metab Óseas* 1998; 7: 51-55.
  47. Caraballo PJ, Heit JA, Atkinson EJ, Silverstein MD, O'Fallon WM, Castro MR, Melton LJ 3rd. Long-term use of oral anticoagulants and the risk of fracture. *Arch Intern Med* 1999; 159: 1.750.
  48. Skjodt H, Gallagher JA, Beresford JN, et al. Modulation of interleukin-1 effects on bone by cyclosporine. Eighteenth European Symposium on Calcified Tissue, Angers, France, 1984; S50.
  49. Stewart PJ, Green OC, Stern PH. Cyclosporine A inhibits calcemic hormone-induced bone resorption *in vitro*. *J Bone Miner Res* 1986; 1: 285-291.
  50. Wimalawansa SM, Vijai SJ, Simmons DJ, Wimalawansa SJ. Nitric oxide is essential for the cyclosporin A-induced bone resorption. *J Bone Miner Res* 2000; 15: S472.
  51. Bryer HP, Isserow JA, Armstrong EC, Mann GN, Rucinski B, Buchinsky FJ, et al. Azathioprine alone is bone sparing and does not alter cyclosporin A-induced osteopenia in the rat. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 132.
  52. Movsowitz C, Epstein S, Fallon M, Ismail F, Thomas S. Cyclosporin-A *in vivo* produces severe osteopenia in the rat: Effect of dose and duration of administration. *Endocrinology* 1988; 123: 2.571.
  53. Mann GN, Jacobs TW, Buchinsky FJ, Armstrong EC, Li M, Ke HZ, et al. Interferon-gamma causes loss of bone volume *in vivo* and fails to ameliorate cyclosporin A-induced osteopenia. *Endocrinology* 1994; 135: 1.077.
  54. Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, Duvovsky EV, Curtis JI, Quarles LD. Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Engl J Med* 1991; 325: 544.
  55. Guanabens NI, Pares A, Navasa M, Martínez de Osaba MJ, Hernández ME, Muñoz J, Rodés J. Cyclosporin A increases the biochemical markers of bone remodeling in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1994; 21: 24.
  56. Uceda Montañes J. Artritis reumatoide y osteoporosis. *Rev Esp Enf Óseas* 2000; 9: 70-77.
  57. Stein B, Halloran BP, Reinhardt T, Engstrom GW, Bales CW, Drezner MK, et al. Cyclosporine A increases synthesis of 1,25 (OH)<sub>2</sub>D in the rat and mouse. *Endocrinology* 1991; 128: 1.369-1.373.
  58. Stein B, Takizawa M, Katz I, Joffe L, Berlin J, Fallon M, Epstein S. Salmon calcitonin prevents cyclosporin-A-induced high turnover bone loss. *Endocrinology* 1991; 129: 92.
  59. Shane E, Rivas M, Siverberg SJ, Kim TS, Staron KB, Bilezikian JP. Osteoporosis after cardiac transplantation. *Am J Med* 1993; 94: 257-264.
  60. Rich GM, Mudge GH, Laffel GL, LeBoff MS. Cyclosporine A and prednisone-associated osteoporosis in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 950-958.
  61. Watson RGP, Coulton L, Kanis JA, Lombard M, Williams R, Neuberger J, Elías E. Circulating osteocalcin in primary biliary cirrhosis following liver transplantation and during treatment with cyclosporin. *Hepatology* 1990; 11: 354-358.
  62. Thiebaud D, Krieg MA, Gillard-Berguer D, Jacquet AF, Goy JJ, Burckhardt P. Cyclosporine induces high bone turnover and may contribute to bone loss after heart transplantation. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 549-555.
  63. Tannirandorn P, Epstein S. Drug-Induced bone loss. *Osteoporos Int* 2000; 11: 637-659.
  64. Hawkins F, López MB, Jodar E, Martínez G. Enfermedad ósea postrasplante. *Rev Esp Enf Óseas* 1998; 7: 75-79.
  65. The Writing Group for the PEPI trial Effects of hormone therapy on bone mineral density. Results from the Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions (PEPI) trial. *JAMA* 1996; 276: 1.389.
  66. Cundy T, Farquhar CM, Cornish J, Reid IR. Short-term effects of high dose oral medroxyprogesterone acetate on bone density in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1.014.
  67. Cundy T, Evans M, Roberts H, Wattie D, Ames R, Reid JR. Bone density in women receiving depot medroxyprogesterone acetate for contraception. *BMJ* 1991; 303: 13.
  68. Prior JC, Vigna YM, Wark JD, Eyre DR, Lentle BC, Li DK, et al. Premenopausal ovariectomy-related bone loss: a randomized double-blind, one-year trial conjugated estrogen or medroxyprogesterone acetate. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1.851-1.863.
  69. Cundy T, Cornish J, Evans MC, Robert H, Reid IR. Recovery of bone density in women who stop using medroxyprogesterone acetate. *BMJ* 1994; 308: 247-248.
  70. Díaz Curiel M, Turbí C. Controversias en osteología (IX). Progestágenos y hueso. *Rev Esp Enf Óseas* 1995; 4: 130-132.
  71. Golgray D, Weisman Y, Jaccard N, Merdler C, Chen J, Matzkin H. Decreased bone density in elderly men treated with the gonadotropin-releasing hormone agonist decapeptyl. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 288-290.
  72. Townsend MF, Sanders WH, Northway RO, Graham SD. Bone fractures associated with luteinizing hormone-releasing hormone agonist used in the treatment of prostate carcinoma cancer. *Cancer* 1997; 79: 545-550.
  73. Waibel-Treiber S, Minne HW, Scharla SH, Bremen T, Ziegler R, Legendeder G. Reversible bone loss in women treated with GnRH-agonist for endometriosis and uterine leiomyoma. *Hum Reprod* 1989; 4: 384-388.
  74. Leather AT, Studd JW, Watson NR, Holland EF. The prevention of bone loss in young women treated with GnRH analogues with «add-back» estrogen therapy. *Obstet Gynecol* 1993; 81: 104-107.
  75. Paoletti AM, Serra GG, Cagnacci A, Vacca AM, Guerriero S, Solla E, Melis GB. Spontaneous reversibility of bone loss induced by gonadotropin-releasing hormone analog treatment. *Fertil Steril* 1996; 65: 707-710.
  76. Adlin EM, Maurer AH, Marks AD, Channick BJ. Bone mineral density in postmenopausal women treatment with L-thyroxine. *Am J Med* 1991; 90: 360-366.
  77. Garcés MV, Moro MJ. Enfermedades menos frecuentes del metabolismo óseo en la adolescencia (IV). Osteopenia y osteoporosis. Parte A. *Rev Esp Enf Óseas* 1999; 8: 229-237.
  78. Leese GP, Jung RT, Guthrie C, Waugh N, Browning MCK. Morbidity in patients on L-thyroxine: a comparison of those with a normal TSH those with a suppressed TSH. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1992; 37: 500-503.
  79. Solomon BL, Wartofsky L, Burman KD. Prevalence of fractures in postmenopausal women with thyroid disease. *Thyroid* 1993; 3: 17-23.
  80. Paul TL, Kerrigan J, Kelly AM, Braverman LE, Baran DT. Long term L-thyroxine therapy is associated with decreased hip bone density in premenopausal women. *JAMA* 1988; 259: 3.137-3.141.
  81. Faber J, Galloe AM. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 1994; 130: 350-356.
  82. Diamond T, Nery L, Hales I. A therapeutic dilemma: suppressive doses of thyroxine significantly reduce bone mineral measurements in both premenopausal and postmenopausal women with thyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 1.184-1.188.
  83. Melhus H, Michaelsson K, Kindmark A, Bergstrom R, Holmberg L, Mallmin H, et al. Excessive intake of vitamin A is associated with reduced bone mineral density and increased risk for hip fracture. *Ann Intern Med* 1998; 129: 770.
  84. DiGiovanna JJ, Sollitto RB, Abangan DL, Steinberg SM, Reynolds JC. Osteoporosis is a toxic effect of long-term tretinate therapy. *Arch Dermatol* 1995; 131: 1.263.
  85. Slater EE, MacDonald JS. Mechanism of action and biological profile of HMG CoA reductase inhibitors. A new therapeutic alternative. *Drugs* 1988; 36 (suppl 3): 72-82.
  86. Weiss RH, Ramirez A, Joo A. Short-term pravastatin mediates growth inhibition and apoptosis, independently of Ras, via the signaling proteins p27Kip1 and P13 kinase. *J Am Soc*

- Nephrol 1999; 10: 1.880-1.890.
87. Mundy G, Garrett R, Harris S, Chan J, Chen D, Rossini G, et al. Stimulation of bone formation in vitro and in rodents by statins. *Science* 1999; 286: 1.946-1.949.
  88. Chung Y, Lee M, Lee S, Kim H, Fitzpatrick LA. HMG-CoA reductase inhibitors increase BMD in type 2 Diabetes Mellitus patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1.137-1.142.
  89. Bauer DC, Mundy GR, Jamal SA, et al. Statin use, bone mass and fracture: an analysis of two prospective studies. *J Bone Miner Res* 1999; 14 (Supp 1): S179.
  90. Meier CR, Schlienger RG, Kraenzlin ME, Schlegel B, Jick H. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of fractures. *JAMA* 2000; 283: 3.205-3.210.
  91. Wang PS, Solomon DH, Mogun H, Avorn J. HMG-CoA reductase inhibitors and the risk of hip fractures in elderly patients. *JAMA* 2000; 283: 3.211-3.216.
  92. Chan KA, Andrade SE, Boles M, Buist DS, Chase GA, Donahue JG, et al. Inhibitors of hydroxyme-thylglutaryl-coenzyme A reductase and risk of fracture among older woman. *Lancet* 2000; 355: 2.185-2.188.
  93. Moro MJ. Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa en el tratamiento de la osteoporosis. Pendiente de publicación en *Rev Esp Enf Óseas*.
  94. Kim CH, Kim SH, Kim GS. Effects of hydrochlorothiazide and furosemide diuretics on human bone marrow stromal osteoprogenitor cells. *Metabolism* 2000; 49: 17-21.
  95. Riera G. Controversias en osteología (IV). Diuréticos tiazídicos y osteoporosis: casi 30 años después. *Rev Esp Enf Óseas* 1993; 2: 35-36.
  96. Roux S, Lalande A, Denne M, Schiavi P, Guez D, Vernejoul MC. Indapamide, a thiazide-like diuretic, decreased bone resorption in vitro. *J Bone Miner Res* 2000; 15: S515.
  97. Cauley JA, Cummings SR, Seeley DG, Black D, Browner W, Kuller LH, Nevill MC. Effects of thiazide diuretic therapy on bone mass, fractures, and falls *Ann Intern Med* 1993; 118: 666.
  98. Christiansen C, Christensen MS, McNair P, Hagen C, Stocklund KE, Transbol I. Prevention of early postmenopausal bone loss: Controlled 2-year study in 315 normal females. *Eur J Clin Invest* 1980; 10: 273.
  99. Orwoll ES, Bauer DC, Vogt TM, Fox KM. Axial bone mass in older women. *Ann Intern Med* 1996; 124: 187.
  100. Adams JS, Song CF, Kantorovich V. Rapid recovery of bone mass in hypercalciuric, osteoporotic men treated with hydrochlorothiazide. *Ann Intern Med* 1999; 130: 658.
  101. Felson DT, Slutskis D, Anderson JJ, Anthony JM, Kiel DP. Thiazide diuretics and the risk of hip fracture. Results from the Framingham study. *JAMA* 1991; 265: 370.
  102. LaCroix AZ., Wienpahl J, White LR, Wallace RB, Scherr PA, George LK, et al. Thiazide diuretic agents and the incidence of hip fracture. *N Engl J Med* 1990; 322: 286.
  103. Ray WA, Griffin MR, Downey W, Melton JLL. Long-term use of thiazide diuretics and risk of hip fracture. *Lancet* 1989; 1: 687.
  104. Jones G, Nguyen T, Sambrook PN, Eisman JA. Thiazide diuretics and fractures: Can meta-analysis help? *J Bone Miner Res* 1995; 10: 106.
  105. Heidrich FE, Stergachis A, Gross KM. Diuretic drug use and the risk for hip fracture. *Ann Intern Med* 1991; 115: 1.
  106. Hahn TJ, Hendin BA, Scharp CR, Haddad JG. Effect of chronic anticonvulsant therapy on serum 25-hydroxycalciferol levels in adults. *N Engl J Med* 1972; 287: 900-904.
  107. Matheson RT, Herbst JJ, Jubiz W, Freston JW, Tolman KG. Absorption and biotransformation of cholecalciferol in drug-induced osteomalacia. *J Clin Pharmacol* 1976; 16: 426-432.
  108. Hahn TJ, Avioli LU. Anticonvulsant osteomalacia. *Arch Intern Med* 1975; 135: 997-1.000.
  109. Hahn TJ, Scharp CR, Richardson CA, Halstead LR, Kahn AJ, Teitelbaum SL. Interaction of diphenylhydantoin (Phenytoin) and phenobarbital with hormonal mediation of fetal rat bone resorption in vitro. *J Clin Invest* 1978; 62: 406-414.
  110. Dietrich OW, Duffield R. Effects of diphenylhydantoin on synthesis of collagen and noncollagen protein in tissue culture. *Endocrinology* 1980; 106: 606-610.
  111. Dai Ikedo, Ohishi K, Kataoka M, Kido J, Nagata T. Effect of Phenytoin on osteoblast differentiation in rat calvaria cell culture. *Bone* 1998; 23: S-419.
  112. Feldkamp J, Becker A, Witte OW, Scharff D, Scherbaum WA. Long-term anticonvulsant therapy leads to low bone mineral density—evidence for direct drug effects of phenytoin and carbamazepine on human osteoblast-like cells. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2000; 108: 37-43.
  113. Lau KHW, Nakade O, Taylor AK, Houchin K, Baylink DJ. Low dose phenytoin is osteogenic for the human species in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res* 1994; 9: S152.
  114. Nakade O, Baylink DJ, Lau KH. Osteogenic actions of phenytoin human bone cells are mediated in part by TGF- $\beta$ . *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1.880-1.888.
  115. Ohta T, Schiltz P, Matsuyama T, Wergedal JE, Baylink DJ, Lau KHW. Phenytoin is an osteogenic agent in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res* 1991; S129: 170.
  116. Ohta T, Wergedal JE, Gruber HE, Baylink DJ, William Lau KH. Low dose Phenytoin is an osteogenic agent in the rat. *Calcif Tissue Int* 1995; 56: 42-48.
  117. Vemillo AT, Rifkin BR, Hauschka PV. Phenytoin affects osteocalcin secretion from osteoblastic rat osteosarcoma 17/2.8 cells in cultures. *Bone* 1990; 11: 309-312.
  118. Lau KHW, Nakade O, Barr B, Taylor AK, Houchin K, Baylink DJ. Phenytoin increases markers of osteogenesis for the human species in vitro and in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2.347-2.353.
  119. Takeshita N, Seino Y, Ishida H, Seino Y, Tanaka H, Tsutsumi C, Ogata K, et al. Increased circulating levels of  $\gamma$ -carboxyglutamic acid-containing protein and decreased bone mass in children on anticonvulsant therapy. *Calcif Tissue Int* 1989; 44: 80-85.
  120. Devogelaer JP, Divry M, Barys T. Metabolic action on bone of anticonvulsant therapy in institutionally patients suffering from epilepsy. *J Bone Min Research* 1999; 14 (Supp 1): S366.
  121. Traverso A, Boccignone E, Tanganelli P, Regesta G, Ottonello GA, Giordano G. Bone resorption in epileptic patients on chronic treatment assessed by the measurement of urinary pyridinium crosslinks and urinary crosslinked N-telopeptides of bone type I collagen. *Bone* 1995; 16: 108S: 92.
  122. Genuth SM, Klein L, Rabinovich S, King KC. Osteomalacia accompanying chronic anticonvulsant therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1972; 35: 378-386.
  123. Marcus R. Skeletal status of women with epilepsy. *J Bone Miner Res* 2000; 15 (Supp 1): S290.
  124. Moro MJ. Afectación ósea de las hidantoínas: estudio clínico y experimental. *Rev Esp Enf Óseas* 2000; 9: 124.
  125. Dent CE, Richens A, Rowe DJF, Stamps TCB. Osteomalacia with long-term anticonvulsant therapy in epilepsy. *Brit Med J* 1970; 4: 69-72.
  126. Hunter J, Maxwell JD, Stewart DA, Parsons V, Williams R. Altered calcium metabolism in epileptic children on anticonvulsants. *Br Med J* 1971; 4: 202-204.
  127. Johnell O, Nilsson, Anders W, Wiklund PE. Bone morphology in epileptics. *Calcif Tissue Int* 1979; 28: 93-97.
  128. Richens A, Rowe DJF. Disturbance of calcium metabolism by convulsant drugs. *Br Med J* 1970; 4: 73-76.
  129. Tolman KG, Jubbiz W, Sannella JJ, Madsen JA, Belsey RE, Goldsmith RS, Freston JW. Osteomalacia associated with anticonvulsant drug therapy in mentally retarded children. *Pediatrics* 1975; 56: 45-50.
  130. Collins N, Maher J, Cole M, Baker M, Callaghan N. A prospective study to evaluate the dose of vitamin D required to correct low 25-hydroxyvitamin D levels, calcium, and alkaline phosphatase in patients at risk of developing antiepileptic drug induced osteomalacia. *Q J Med* 1991; 78: 113-122.
  131. Peterson P, Gray P, Tolman KG. Calcium balance in drug-induced osteomalacia: response to vitamin D. *Clin Pharmacol Ther* 1976; 19: 63-67.
  132. Ashworth B, Horn DB. Evidence of osteomalacia in an outpatient group of adult epileptics. *Epilepsia* 1977; 18: 37-43.
  133. Bogliun G, Beghi E, Crespi V, Delodovici L, d'Amico P. Anticonvulsant drugs and bone metabolism. *Acta Neurol Scand* 1986; 74: 284-288.
  134. Fogelman I, Gray JM, Gardner MD, Beastall

- GH, McIntosh WB, Allam BF, et al. Do anticonvulsant drugs commonly induce osteomalacia? *Scott Med J* 1982; 27: 136-142.
135. Hoikka V, Savolainen K, Alhava EM, Sivenius J, Karjalainen P, Parvianinen M, et al. Anticonvulsant osteomalacia in epileptic outpatient. *Ann Clin Res* 1982; 14: 129-132.
136. Keck E, Gollnick B, Reinhardt D, Karch D, Peerenboom H, Kruskemper HL. Calcium metabolism and vitamin D metabolite levels in children receiving anticonvulsant drugs. *Eur J Pediatr* 1982; 139: 52-55.
137. Livingston S, Berman W, Pauli LL. Anticonvulsant drugs and vitamin D metabolism. *JAMA* 1973; 224: 1.634-1.635.
138. Mosekilde L, Melsen F. Dynamic differences in trabecular bone remodeling between patients after jejunio-ileal bypass for obesity and epileptic patients receiving anticonvulsant therapy. *Metab Bone Dis Relat Res* 1980; 2: 77-82.
139. Pylypchuck G, Oreopoulos DG, Wilson DR, Harrison JE, McNeill KG, Meema HE, et al. Calcium metabolism in adult outpatients with epilepsy receiving long-term anticonvulsant therapy. *Can Med Assoc J* 1978; 118: 635-638.
140. Weinstein RS, Bryce GF, Sappington LJ, King DW, Gallagher BG. Decreases serum ionized and normal vitamin D metabolite levels with anticonvulsant drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 1.003-1.009.
141. Hahn TJ. Anticonvulsant drug-induced mineral disorders. En: Favus MJ, ed. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. New York: Raven Press, 1993; 252-254.
142. Wark JD, Larkins RG, Perry-Keene, et al. Chronic diphenylhydantoin therapy does not reduce plasma 25-hydroxy-vitamin D. *Clin Endocrinol* 1979; 11: 267-274.
143. Bouillon R, Reynaert J, Claes JH, Lissens W, De Moor P. The effect of anticonvulsant therapy on serum levels of 25-(OH)-Vitamin D, calcium, and parathyroid hormone. *J Clin Endocrinol Metab* 1975; 41: 1.130-1.135.
144. Kubota F, Kifune A, Shibata N, Anata T, Takeuchi K, Takahashi S, et al. Bone mineral density of epileptic patients on long-term antiepileptic drug therapy: a quantitative digital radiography study. *Epilepsy Res* 1999; 33: 93-97.
145. Levine B, Glasser DB, Petito P, Lane JM. Evaluation of bone metabolism and bone mass in men and women with epilepsy on chronic phenytoin drug therapy. *J Bone Miner Res* 1991; 6: 186.
146. Stephen LJ, McLellan AR, Harrison JH, Shapiro D, Dominiczak MH, Sills GJ, Brodie MJ. Bone density and antiepileptic drugs: a case-controlled study. *Seizure* 1999; 8: 339-342.
147. Välimäki MJ, Tiihonen M, Laitinen K, Tah-tela R, Karkkainen M, Lamberg-Allardt C, Marcela L, Tunniken R. Bone mineral density measured by dual-energy x-ray absorptiometry and novel markers of bone formation and resorption in patients on epileptic drugs. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 631-637.
148. Vorhees CC, Litt B, Schneyer. Bone disease and antiepileptic drug use: A national survey of neurologist. *J Bone Min Res* 1996; 11: S460.
149. Pfeilschifter J, Die IJ. Osteoporosis due to cancer treatment: pathogenesis and management. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1.570.
150. Scheven BAA, Van der Veen MJ, Damen CA, Lafeber FP, Van Rijn HJ, Bijlsma JW, Duursma SA. Effects of methotrexate on human osteoblast in vitro: modulation by 1,25-dihydroxvitamin D. *J Bone Miner Res* 1995; 10: 874-880.
151. May KP, West SG, Mcdermott MT, Huffer WE. The effect of low dose methotrexate on bone metabolism and histomorphometry in rats. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 201-206.
152. Wheeler DL, Vander Griend RA, Wronski TJ, Miller GJ, Keith EE, Graves JE. The short and long term effects of methotrexate on rat skeleton. *Bone* 1995; 16: 215-221.
153. Schwartz AM, Leonidas JC. Methotrexate osteopathy. *Skeletal Radiol* 1984; 11: 13.
154. Zonneveld IM, Bakker WK, Dijkstra PF, Bos JD, van Soerbergen RM, Dinant HJ. Methotrexate osteopathy in long term, low-dose methotrexate treatment for psoriasis and rheumatoid arthritis. *Arch Dermatol* 1996; 142: 184-187.
155. Ragab AH, French RS, Vietti TJ. Osteoporotic fractures secondary to methotrexate therapy of acute leukemia in remission. *Cancer* 1970; 25: 580-585.
156. Stanisavljevic S, Babcock AL. Fractures in children treated with methotrexate for leukemia. *Clin Orthop* 1977; 125: 139-144.

## VII CONGRESO DE LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE INVESTIGACIÓN ÓSEA Y METABOLISMO MINERAL (SEIOMM)

Octubre, 24-26 de 2001  
Ciudadela (Menorca)

Presidente Comité Organizador Local:  
Dr. Pau Lluch

Secretaría técnica:  
Pharma Congress

Avda de Burgos, 12 - 9.ª planta  
28036 Madrid

Tel: 91 768 47 00 /Fax: 91 768 47 10  
e-mail: pharma-congress@pharma-consult.com