

FÁRMACOS QUE INDUCEN OSTEOMALACIA

M.J. MORO ÁLVAREZ

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

La formación de hueso requiere de la presencia de calcio y fósforo. La vitamina D, a través de sus metabolitos activos provee una adecuada cantidad de calcio y fósforo además de regular la función y diferenciación de las células óseas. La osteomalacia es el resultado de una disminución en la mineralización ósea de la matriz, que histomorfométricamente se manifiesta por un aumento del espesor y de la superficie de osteoide, junto a una disminución del rango de aposición ósea y del área de superficie activa mineralizante.

De este modo, podemos deducir que los fármacos que producen una deficiencia de calcio, fósforo y metabolitos activos de la vitamina D o bien que interfieren con la acción de esta vitamina sobre el hueso pueden provocar osteomalacia.

Con esta revisión nos ocuparemos de resumir cuáles son éstos fármacos, utilizados corrientemente en nuestra práctica clínica diaria y que son capaces de inducir una osteomalacia secundaria.

FÁRMACOS QUE AFECTAN EL METABOLISMO DE LA VITAMINA D

En este grupo incluimos a los fármacos que inhiben la absorción de vitamina D (colestiramina) y aquellos que interfieren con su metabolismo bien en la producción hepática de 25 (OH) D (anticomiciales y rifampicina) o en la producción renal de 1,25 (OH)₂ D.

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

Aceptado para su publicación el 16-IV-2001.

COLESTIRAMINA

La colestiramina es una resina de intercambio de iones comúnmente utilizada para reducir el colesterol y como tratamiento del prurito por estasis biliar. La colestiramina liga las sales biliares en el intestino y disminuye la absorción de vitaminas liposolubles, incluida por tanto la absorción de vitamina D, aunque la absorción de calcio no suele estar afectada¹. Se han descrito varios casos de osteomalacia en sujetos con resección del íleon tratados con colestiramina, condición que revierte con el aporte de vitamina D^{2,3}.

ANTICOMICIALES

Diversos anticonvulsivos como fenitoína, fenobarbital, carbamacepina o valproato, utilizados de forma crónica en el tratamiento de la epilepsia, pueden producir osteomalacia^{4,5}.

Todos los anticonvulsivos inducen el sistema hepático citocromo P 450. Este sistema media las reacciones oxidantes y aumenta la conversión hepática de hormonas esteroideas, incluyendo metabolitos de la vitamina D, hacia productos biológicamente inactivos⁶. Debido a este mecanismo, tradicionalmente se ha explicado el efecto de los anticonvulsivos 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 D⁷ e incluso sobre las propias células óseas⁸. 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 BGP⁹. Con res-

pecto a la BGP, parece que se trata de una osteocalcina alterada o diferente, no gamma-carboxilada, que pasa directamente al suero, no a la matriz ósea, estando sin embargo la matriz ósea deficiente en osteocalcina¹⁰. *In vivo*, tanto en humanos como en animales de experimentación tratados con fenitoína, aparece un aumento de los marcadores de formación¹¹. Y en cuanto a los marcadores de resorción, no existen estudios experimentales suficientes, pero en humanos se ha observado que el tratamiento con diferentes anticonvulsivos produce un aumento en orina del telopeptido N-terminal del colágeno I(NTx) y de hidroxiprolina¹².

El déficit de vitamina D justifica la aparición de raquitismo u osteomalacia en un 20% a 65% de los enfermos epilépticos institucionalizados que reciben anticonvulsivos¹³. La frecuencia de esta enfermedad ósea en los enfermos 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 calcio¹⁴. Sin embargo, los sujetos externos, no institucionalizados, parecen tener un riesgo mucho menor de desarrollar osteomalacia¹⁵.

Respecto a la vitamina D, estudios previos revelan que la 25(OH)D aparece disminuida en un 40% a 70% de los enfermos tratados con fenitoína¹⁶, aunque otros estudios no han encontrado una disminución de la 25(OH)D en estos enfermos¹⁷. Este déficit se acompaña de un hiperparatiroidismo secundario en sujetos con tratamientos anticonvulsivos¹⁸.

La incidencia de hipocalcemia en enfermos tratados con anticonvulsivos varía de un 4% a un 30%¹⁵. Sin embargo, en estudios experimentales no se objetiva hipocalcemia en ratas tratadas con distinta dosis de fenitoína (1 a 500 mg/kg/d)¹⁸.

La mayor parte de los estudios demuestran una disminución de la densidad mineral ósea (DMO) en enfermos tratados con antimicóticos^{19,20}, aunque existe algún autor que no ha encontrado dichas alteraciones densitométricas²¹.

Sobre la incidencia de fractura sólo existe un estudio control sobre 755 enfermos epilépticos en que se observa un aumento del rango de fractura en los enfermos epilépticos, 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 sujetos en tratamiento con antimicóticos para la prevención de sus efectos adversos sobre el hueso²².

RIFAMPICINA

La rifampicina como inductor enzimático hepático puede acelerar también el catabolismo de la vitamina D, pero la relación entre rifampicina y osteomalacia está menos establecida en la literatura²³.

FÁRMACOS QUE ALTERAN LA HOMEOSTASIS DEL FÓSFORO

En este segundo grupo incluimos los fármacos que pueden producir osteomalacia por inhibir la absorción de fósforo (antiácidos que contienen aluminio) o por potenciar las pérdidas renales de fósforo (óxido férrico, metales como el cadmio o el plomo, antineoplásicos como la ciclofosfamida).

ANTIÁCIDOS

Los quelantes del fósforo, como el hidróxido de aluminio, ligan el fosfato dietético en el tubo digestivo pudiendo causar hipofosfatemia, hipofosfatemia e hipercalcemia. Con ello se ha descrito aumento de la resorción ósea y osteomalacia²⁴.

La depleción de fósforo por sí misma puede indirectamente causar un efecto del 1,25(OH)₂D e indirectamente aumento de la resorción ósea para mantener los niveles de fósforo en suero y en el líquido extracelular normales²⁵.

En 1960 se describió el primer caso de osteomalacia y pseudofracturas inducidas por el tratamiento con antiácidos atribuyéndolo a grandes dosis (más de 2 g) de hidróxido de aluminio durante más de 18 meses²⁶, posteriormente se han aportado nuevos casos de osteomalacia tras la utilización prolongada de antiácidos que contienen aluminio²⁷. El hallazgo de fosfaturias inferiores a 50 mg por día pueden hacer sospechar esta causa para una osteopenia. El tratamiento en estos casos consiste en interrumpir la terapéutica antiácida y dar suplementos de fósforo o bien utilizar antiácidos que contengan fósforo en enfermos con función renal normal, disminuyendo así el riesgo de osteopenia hipofosforémica²⁸.

ÓXIDO FÉRRICO

Se trata de una preparación de hierro intravenoso para el tratamiento de la anemia ferropénica, habiéndose mostrado *in vitro* una inhibición de la producción de 1,25²⁹.

En Japón se han descrito más de 10 casos de osteomalacia asociada a hipofosfatemia y disminución de la resorción tubular de fósforo y un aumento de los niveles de fosfatasa alcalina, revelándose en las biopsias óseas también osteomalacia. La supresión del óxido férrico y el desplazamiento de fósforo revierte esta complicación³⁰.

QUIMIOTERAPIA ANTINEOPLÁSICA: CICLOFOSFAMIDA

La ciclofosfamida, agente común en regímenes de quimioterapia, puede dañar el túbulo proximal causando acidosis metabólica, fosfatemia, hipercalcemia y, en casos graves, afectación del metabolismo óseo en forma de osteomalacia hipofosfatémica³¹⁻³³.

FÁRMACOS QUE INHIBEN LA MINERALIZACIÓN ÓSEA

ALUMINIO

Las dos principales situaciones en que puede aparecer una osteomalacia inducida por

aluminio son la hemodiálisis y la nutrición parenteral. A diferencia de los pacientes con hipofosfatemia inducida por antiácidos, los pacientes con osteomalacia inducida por aluminio generalmente tienen niveles normales o incluso elevados de fósforo sérico con disminución de los niveles de 1,25(OH)₂D. En estos casos se ha utilizado la deferoxamina para reducir la sobrecarga corporal de aluminio y tratar la osteomalacia³⁴.

FLUORURO SÓDICO

El fluoruro sódico se ha usado para el tratamiento de la osteoporosis³⁵, pues a dosis menores de 30 mg/día estimula la formación ósea. En cambio, a dosis superiores a 80 mg por día impide la mineralización, dando lugar a osteomalacia que no se previene por suplementos de vitamina D³⁶⁻⁴⁰.

Se ha demostrado que aunque aumenta el contenido mineral óseo vertebral, no reduce fracturas, sobre todo en el hueso cortical, dato que se pone en relación con las altas dosis utilizadas⁴¹. También se ha descrito un síndrome de dolor en extremidades inferiores, posiblemente debido a microfracturas⁴². Más controvertida es la posibilidad de que el tratamiento con flúor aumente el riesgo de fractura de cadera debido al desequilibrio entre la formación de matriz y su mineralización^{43,44}.

En la actualidad se utilizan nuevas sales de fluoruro sódico o de monofluorofosfato cálcico, con lo cual se ha demostrado una reducción en las fracturas a nivel del hueso trabecular con aumento de los marcadores de la formación ósea mientras no se observan efectos nocivos sobre el hueso cortical⁴⁵. Un metaanálisis de estos estudios afirma su utilidad como fármaco osteoformador⁴⁶.

BIFOSFONATOS

El etidronato disódico es el primer bifosfonato que fue aprobado para uso clínico. Reduce la resorción osteoclastica, pero a la vez disminuye la mineralización ósea⁴⁷. El etidronato en la administración cíclica ha demostrado ser un tratamiento eficaz

para la osteoporosis⁴⁸. Se ha descrito osteomalacia secundaria a la utilización de etidronato a dosis mayores de 10 mg por kilo de peso y día (o más de 400 mg/día) como tratamiento en la enfermedad de Paget^{49,50}. Pero también se han descrito casos de osteomalacia típica en osteoporosis postmenopáusicas en tratamiento intermitente con etidronato a dosis más bajas⁵¹. Este efecto del etidronato sobre la mineralización parece ser un efecto directo, sin cambios en los niveles séricos de calcio ni de vitamina D, y los niveles de fósforo suelen aumentar al inicio del tratamiento⁵².

El pamidronato, un bifosfonato de segunda generación, aprobado para el tratamiento de la hipercalcemia maligna y la enfermedad de Paget, parece tener un menor efecto inhibitorio sobre la mineralización, aunque también hay casos descritos de osteomalacia con su utilización^{53,54}.

Por el contrario, los nuevos bifosfonatos de tercera generación como el alendronato y el risedronato, utilizados ampliamente como tratamiento para la osteoporosis, no han mostrado defectos de mineralización en la histomorfometría ósea⁵⁵⁻⁵⁷.

CONCLUSIÓN

La osteomalacia es una enfermedad ósea generalizada caracterizada por un trastorno en la mineralización, produciéndose una matriz no mineralizada y osteoide. Aunque la primera y más frecuente causa de osteomalacia es el déficit de vitamina D por disminución de su producción o como consecuencia de enfermedades como la malabsorción o la patología hepática, también se ha de descartar siempre el que ésta sea debida al empleo crónico de fármacos que pueden provocarla.

Los mecanismos por los que los fármacos alteran la mineralización ósea produciendo osteomalacia implican fundamentalmente a trastornos que estos provocan sobre la homeostasis del calcio, fósforo y vitamina D. El conocimiento de cuáles son los fármacos capaces de provocar una osteomalacia nos permite ser cautelosos en su uso y el empleo de regímenes preventivos o terapéuticos, incluyendo por ejemplo calcio o vitamina D, en los casos en que sea indispensable su administración.

BIBLIOGRAFÍA

1. Heaton KW, Lever JV, Barnard D. Osteomalacia associated with cholestyramine therapy for postilectomy diarrhea. *Gastroenterology* 1972; 62: 642-646.
2. Compston JE, Thompson RPH. Intestinal absorption of hydroxyvitamin D and osteomalacia in primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1977; i: 721-724.
3. Compston JE, Horton LW. Oral 25-hydroxyvitamin D treatment of osteomalacia associated with ileal resection and cholestyramine therapy. *Gastroenterology* 1978; 74: 900-902.
4. Karaaslan Y, Haznedaroglu S, Ozturk M. Osteomalacia associated with carbamazepine/valproate. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 264-265.
5. 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.
6. Dietrich OW, Duffield R. Effects of diphenylhydantoin on synthesis of collagen and noncollagen protein in tissue culture. *Endocrinology* 1980; 106: 606-610.
7. Dai Ikedo, Ohishi K, Kataoka M, et al. Effect of phenytoin on osteoblast differentiation in rat calvaria cell culture. *Bone* 1998; 23: S-419.
8. 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.
9. 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.
10. Vernillo AT, Rifkin BR, Hauschka PV. Phenytoin affects osteocalcin secretion from osteoblastic rat osteosarcoma 17/2.8 cells in cultures. *Bone* 1990; 11: 309-312.
11. Traverso A, Boccignone E, Tanganelli P, et al. Bone resorption in epileptic patients on chronic treatment assessed by the measurement of urinary pyridinium cross-links and urinary crosslinked N-telopeptides of bone type I collagen. *Bone* 1995; 16: 92-108.
12. Moro MJ. Afectación ósea de las hidantoínas: estudio clínico y experimental. *Rev Esp Enf Oseas* 2000; 9: 124-128.
13. 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.
14. 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.
15. Weinstein RS, Bryce GF, Sappington LJ, King DW, Gallager BB. Decreases serum ionized calcium and normal vitamin D metabolite levels with anticonvulsant drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 58: 1.003-1.009.
16. 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.
17. Wark JD, Larkins RG, Perry-Keene, Teter CT, Ross DL, Sloman JG. Chronic diphenylhydantoin therapy does not reduce plasma 25-hydroxyvitamin D. *Clin Endocrinol* 1979; 11: 267-274.
18. 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.
19. Levine BS, 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: 186-194.
20. Stephen LJ, McLellan AR, Harrison JH, Shapiro D, Dominiczak MH, Sills GJ, Brodli MJ. Bone density and antiepileptic drugs: a case-controlled study. *Seizure* 1999; 8: 339-342.
21. Välimäki MJ, Tiihonen M, Laitinen K, Tahtela R, Karkkainen M, Lamberg-Allart C, et al. 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.
22. Vorhees CC, Litt B, Schneyer. Bone disease and antiepileptic drug use: A national survey of neurologist. *J Bone Min Res* 1996; 11: S460.
23. Perry W, Erooga MA, Brown J, Stamp TC. Calcium metabolism during rifampicin and isoniazid therapy for tuberculosis. *J R Soc Med* 1982; 75: 533-536.
24. Bohannon AD, Lyles KW. Drug-induced bone disease. *Clin Geriatr Med* 1994; 10: 611-623.
25. Francis RM, Selby PL. Osteomalacia. *Baillière's Clin Endocrinol Metab* 1997; 11: 145-164.
26. Bloom WL, Finchum D. Osteomalacia and pseudofractures caused by the ingestion of aluminum hydroxide. *JAMA* 1960; 174: 1.327-1.330.
27. Boutsens Y, Devogelaer JP, Malghem J, Noel H, Nagant de Deuxchaisnes C. Antacid-induced osteomalacia. *Clin Rheumatol* 1996; 15: 75-80.
28. Hodgson SF, Hurley DL. Acquired hypophosphatemia. *Endocrinol Metabol Clin North America*. 1993; 22: 397-409.
29. Sato K, Nohtomi K, Demura H, Takeuchi A, Kobayashi T, Kazama J, Ozawa H. Saccharated ferric oxide-induced osteomalacia: *in vitro* inhibition by SFO of bone formation and 1,25-dihydroxyvitamin D production in renal tubules. *Bone* 1997; 21: 57-64.

30. Sukuzi A, Ohoike H, Matsuola Y, Irimajiri S. Iatrogenic osteomalacia caused by intravenous administration of saccharated ferric oxide. *Am J Hematol* 1993; 43: 75-76.
31. Shane E. Osteoporosis associated with illness and medications. En: Marcus R, Feldman D, Kelsey J, ed. *Osteoporosis*. San Diego: Academic Press, 1996; 925-946.
32. Kintzel PE. Anticancer drug-induced kidney disorders. *Drug Saf* 2001; 24: 19-38.
33. Tannirandom P, Epstein S. Drug-induced bone loss. *Osteoporosis Int* 2000; 11: 637-659.
34. Felsenfeld AJ, Rodríguez M, Coleman M, Ross D, Llach F. Desferrioxamine therapy in hemodialysis patients with aluminum-associated bone disease. *Kidney Int* 1989; 35: 1.371-1.378.
35. Martínez de Hoyo R, Iglesias Gamarra A. Fluoroterapia y osteoporosis. *Rev Esp Enf Metab Oseas* 1997; 6: 144-147.
36. Pérez Cano R, Galán F. El flúor: fármaco huérfano en España. *Rev Esp Enf Metab Oseas* 1996; 5: 31-32.
37. Heaney RP. Fluoride and osteoporosis. *Ann Int Med* 1994; 120: 689-690.
38. Jowsey J, Riggs BL, Kelly PJ, Hoffmann DL. Effect of combined therapy with sodium fluoride, vitamin D and calcium in osteoporosis. *Am J Med* 1972; 53: 43-49.
39. Briancon D, Meunier PJ. Treatment of osteoporosis with fluoride, calcium, and vitamin D. *Orthop Clin North Am* 1981; 12: 629-648.
40. Compston JE, Chadha S, Merret AL. Osteomalacia developing during treatment of osteoporosis with sodium fluoride and vitamin D. *Br Med J* 1980; 281: 910-911.
41. Ringe DJ, Meunier PJ. What is the future for fluoride in the treatment of osteoporosis? *Osteoporosis Int* 1995; 5: 71-74.
42. Kleerekoper M. Fluoride: The verdict is in, but the contro-versy lingers. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 565-567.
43. Gutteridge DH, Prince RI, Kent GN, Prince RL, Michell PA. Spontaneous hip fractures in fluoride-treated patients: potential causative factors. *J Bone Miner Res* 1990; 5 (Supl 1): S205-S215.
44. Bayley TA, Harrison JE, Murray TM, Josse RG, Sturtridge W, Pritzker KP, et al. Fluoride-induced fractures: relation to osteogenic effect. *J Bone Miner Res* 1990; 5 (Supl 1): S217-S222.
45. Reginster JY. The effect of sodium monofluorophosphate plus calcium on vertebral fracture rate in postmenopausal women with moderate osteoporosis. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 1998; 129: 1-8.
46. Haguenaer D, Welch V, Shea B, Tugwell P, Adachi JD, Wells G. Fluoride for the treatment of postmenopausal osteoporotic fractures: a meta-analysis. *Osteoporosis Int* 2000; 11: 727-738.
47. Rodan GA, Fleisch HA. Bisphosphonates: Mechanisms of action. *J Clin Invest* 1996; 97: 2.692-2.696.
48. Hanley DA, Ioannidis G, Adachi JD. Etidronate therapy in the treatment and prevention of osteoporosis. *J Clin Densitom* 2000; 3: 79-96.
49. Rapado A, Traba ML, Grant C, de la Piedra C. Fracturas espontáneas en un caso de enfermedad ósea de Paget tratado con etidronato. *Ann Med Int* 1987; 4: 77-79.
50. MacGowan JR, Pringle J, Morris VH, Stamp TC. Gross vertebral collapse associated with long-term disodium etidronate treatment for pelvic Paget's disease. *Skeletal Radiol* 2000; 29: 279-282.
51. Ott SM, Woodson GC, Huffer WE, Miller PD, Watts NB. Bone histomorphometric changes after cyclic therapy with phosphate and etidronate disodium in women with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metabolism* 1994; 78: 968-972.
52. Gibbs CJ, Aaron JE, Peacock M. Osteomalacia in Paget's disease treated with short term, high dose sodium etidronate. *Br Med J* 1986; 292: 1.227-1.229.
53. Fenton AJ, Gutteridge DH, Kent GN, Price RI, Retallack RW, Bhagat CI, et al. Intravenous aminobisphosphonate in Paget's disease: clinical, biochemical, histomorphometric and radiological responses. *Clin Endocrinol* 1991; 34: 197-204.
54. Adamson BB, Gallacher SJ, Byars J, Ralston SH, Boyle IT, Boyce BF. Mineralisation defects with pamidronate therapy for Paget's disease. *Lancet* 1993; 342: 1.459-1.460.
55. García-Moreno C, Serrano S, Nacher M, Farre M, Diez A, Marinosa ML, et al. Effect of alendronate on cultured normal human osteoblasts. *Bone* 1998; 22: 223-240.
56. Reginster JY, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Randomized trial of effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissues Int* 2000; 65: 83-91.
57. Chavassieux PM, Arlot ME, Reda C, Wei L, Yates AJ, Meunier PJ. Histomorphometric assessment of the long term effects of alendronate on bone quality and remodeling in patients with osteoporosis. *J Clin Invest* 1997; 100: 1.475-1.480.

NUEVA REVISTA ELECTRÓNICA OSTEOMAIL

La Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOMM) con el patrocinio de los Laboratorios Aventis Pharma ofrece este instrumento, a través de Internet, con lo mejor que sale en las revistas sobre hueso y como complemento al investigador interesado en el estudio del metabolismo mineral y óseo.

Incluye el «Devora páginas», un artículo de un experto titulado «A fondo», una útil búsqueda bibliográfica «El buscador», una «Agenda» de los actos científicos más relevantes y un Buzón para intercambios de opiniones y sugerencias.

Visítalo <http://db.doyma.es/cgibin/wdbcgi.exe/doyma/osteomail>.

Para los que no estén suscritos, enviar un e-mail a la secretaria de la SEIOMM
<<85382@imas.imim.es>>