

AFECTACIÓN ÓSEA DE LAS HIDANTOÍNAS: ESTUDIO CLÍNICO Y EXPERIMENTAL

Doctorando: M.J. Moro Álvarez

Directores: C. De La Piedra y M. Díaz Curiel

Calificación: Sobresaliente *cum laude*

Fecha de aprobación: Febrero de 2000

*Departamento de Medicina. Fundación Jiménez Díaz.
Universidad Autónoma. Madrid.*

Estudios previos apuntan a que el tratamiento crónico con hidantoínas podría ser un factor de riesgo para desarrollar osteoporosis y/o osteomalacia. Últimamente se están desarrollando nuevas técnicas que aportan importantes innovaciones en el diagnóstico de la osteoporosis (densitometría, resistencia a la torsión, marcadores biológicos de remodelado óseo, etc.). Estas técnicas no habían sido hasta el momento aplicadas para el estudio del efecto de las hidantoínas sobre el hueso. Con objeto de investigar la fisiopatología de la osteopenia inducida por fármacos anticonvulsivos realizamos un estudio experimental y clínico para confirmar estos hechos con la nueva metodología actual.

Examinamos a 30 pacientes que habían recibido tratamiento con fenitoína durante al menos cinco años, en régimen ambulatorio. Encontramos que un alto porcentaje de estos pacientes presentan una disminución de la densidad mineral ósea en cuello femoral, compuesto fundamentalmente de hueso cortical, sin disminución de la densidad mineral ósea en columna lumbar, compuesta mayoritariamente de hueso trabecular. Esta pérdida ósea femoral afectada preferentemente a los varones de mayor edad. La prevalencia de osteoporosis en nuestra población fue del 3,3% y de osteopenia del 56,6%. El análisis de

la prevalencia por cada grupo de edad y sexo frente a la población española nos muestra un aumento significativo de la prevalencia de osteopenia femoral en ambos sexos y en todos los grupos de edad.

Los pacientes presentaban un aumento de los marcadores de resorción (fosfatasa ácida tartrato resistente, cociente hidroxiprolina/creatinina, cociente calcio/creatinina y telopéptidos aminoterminales del colágeno tipo I unidos por puentes de piridinolina o NTx), con un desacoplamiento en el remodelado que justifica la osteopenia observada. Presentan además alteraciones del metabolismo fosfocálcico, con tendencia a la hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundario (valores de hormona paratiroidea intacta [PTHi], determinados mediante un método inmuno-radiométrico [IRMA], superiores a los de la población control). De hecho, un 20% de los enfermos presentaban niveles de PTHi por encima del límite superior de la normalidad. Este hiperparatiroidismo podría explicar el incremento de la resorción ósea respecto a la formación. La disminución de la calcemia no es debida a un déficit de vitamina D, ya que los niveles séricos de 25(OH) D y 1,25(OH)₂D se encontraban dentro del rango de la normalidad en todos los pacientes.

A nivel experimental la administración

de fenitoína durante seis semanas a dosis de 5 mg/kg/d a ratas Wistar macho en fase de crecimiento provocó igualmente una disminución de la densidad mineral ósea y del contenido mineral óseo en fémur. En las biopsias vertebrales no encontramos osteomalacia, pero la administración de fenitoína a estos animales provocó una disminución del volumen trabecular y del espesor de los ribetes de osteoide junto con un desacoplamiento en el remodelado, donde existe una disminución marcada de la formación ósea con tendencia al aumento de la resorción ósea. Esto provoca un aumento de la fragilidad ósea, como demostramos al encontrar una disminución de la resistencia a la fractura por torsión en el ensayo biomecánico (menores valores de *strength*). Así mismo, respecto a las características estructurales del hueso, también se ha obtenido una mayor facilidad a la fractura (menores valores del momento de inercia polar). En las ratas tratadas, la fenitoína produce una tendencia a aumentar los marcadores de resorción (telopéptidos carboxiterminal del colágeno tipo I unidos por puentes de piridinolina o ICTP), y aunque no llegan a observarse cambios en los niveles séricos de calcio y fósforo, al igual que en los humanos tiende a producir un aumento de la PTH con niveles de 1,25(OH)₂D normales.