

# Seminarios de la Fundación Española de Reumatología

www.elsevier.es/semreuma



## Revisión

# Osteoporosis secundaria a fármacos

Meritxell Sallés\* y Saúl Mario Gelman

Sección de Reumatología, Centre Hospitalari Althaia, Manresa, España

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

#### Historia del artículo:

Recibido el 27 de agosto de 2009

Aceptado el 3 de septiembre de 2009

#### Palabras clave:

Osteoporosis inducida por fármacos  
Glucocorticoides  
Inhibidores aromatasa

#### Keywords:

Drug-induced osteoporosis  
Glucocorticoids  
Aromatase inhibitors

### R E S U M E N

La osteoporosis (OP) es una enfermedad sistémica que se caracteriza por aumento del riesgo de fractura. Generalmente se produce por una alteración del metabolismo óseo de diferentes causas patogénicas. Los factores exógenos son importantes, fundamentalmente los fármacos. A continuación se revisan diferentes fármacos que se utilizan frecuentemente y que pueden inducir OP.

© 2009 SER. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### Osteoporosis induced by drugs

#### A B S T R A C T

Osteoporosis is a systemic disease characterized by an increased risk of fracture and is usually provoked by an alteration of bone metabolism of multiple pathogenic causes. Exogenous risk factors are important, mainly drugs. The present article reviews several commonly used drugs that can induce osteoporosis.

© 2009 SER. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

La osteoporosis (OP) es una enfermedad sistémica del esqueleto que se caracteriza por una disminución de la resistencia del hueso que aumenta el riesgo de fractura<sup>1</sup>.

La OP se produce debido a una alteración del metabolismo óseo resultado de múltiples causas y mecanismos patogénicos. Entre los diferentes factores de riesgo exógenos, los fármacos juegan un papel muy importante.

El fármaco del que más conocemos su influencia sobre el hueso es el glucocorticoide, pero también pueden alterar el metabolismo óseo muchos otros (tabla 1).

En esta revisión intentaremos conocer los fármacos de los que hay más evidencia científica sobre su influencia en el hueso y qué estrategia seguir ante un enfermo que inicie o ya esté tomando estos fármacos.

### Glucocorticoides

La OP inducida por glucocorticoides (GC) es la causa más frecuente de OP secundaria.

Los GC por vía oral se utilizan en el 0,5-1% de la población y su administración aumenta con la edad y en las mujeres de más de 55 años<sup>2</sup>.

Muchas veces la enfermedad por la cual se administran los GC también influye en la pérdida de densidad mineral ósea (DMO).

Los especialistas que utilizan los GC para enfermedades crónicas son los neumólogos, para tratar el asma bronquial y la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, los reumatólogos, para tratar las artritis inflamatorias crónicas, los digestólogos y los nefrólogos. Otros especialistas que utilizan dosis altas de GC pero con duración más limitada son los dermatólogos, los hematólogos, los endocrinólogos y los oftalmólogos.

La OP inducida por GC se produce por un rápido aumento de la resorción y una fase más lenta de disminución de la formación ósea.

La combinación de un aumento del RANK-L (ligando de unión al receptor activador de NF-κB) y una disminución de la osteoprotegerina es la causa del rápido aumento de la resorción. Paralelamente, se produce una inhibición de la maduración y de la función de los osteoblastos que provoca una disminución de la formación ósea y de la mineralización de la matriz. Otro efecto que producen los GC es la inhibición de los factores de crecimiento análogos de la insulina que también intervienen en la formación

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 35814msl@comb.cat (M. Sallés).

**Tabla 1**  
Fármacos que pueden disminuir la densidad mineral ósea

Glucocorticoides orales
L-tiroxina
Heparina
Antiepilépticos
Neurolépticos
Quimioterapia
GnRH
Inhibidores de la aromatasa
Metotrexato
Ciclosporina A
Vitamina A y retinoides sintéticos
Teofilina
Inhibidores de la bomba de protones
Antidepresivos: tricíclicos e inhibidores selectivos de la serotonina
Litio
Diuréticos de asa
Tiazolidinadionas

GnRH: hormona liberadora de gonadotropinas.

de la matriz; esta acción puede ser revertida con la hormona paratiroidea (PTH) in vitro, lo que podría explicar la eficacia del tratamiento con PTH<sup>3</sup>.

De forma sistémica, la resorción ósea se encuentra aumentada debido a una situación de hiperparatiroidismo y de hipogonadismo secundario. Los GC disminuyen la absorción de calcio intestinal y la reabsorción tubular renal de calcio, y este balance negativo produce la elevación de la PTH<sup>3</sup>.

En la morfometría de los huesos con OP inducida por los GC observamos un predominio del adelgazamiento de las trabéculas óseas<sup>4</sup>.

Durante el primer año de tratamiento, la pérdida de masa ósea es de más de un 5% en aquellos que requieren dosis superiores a 7,5 mg/día de prednisona, a expensas sobre todo del hueso trabecular que es el que predomina en los cuerpos vertebrales, y en este período tienen lugar el 50% de las fracturas.

Entre un 50-80% de los pacientes tratados con GC va a presentar OP y entre un 30-50% va a desarrollar fracturas<sup>5,6</sup>.

La intensidad de la pérdida de la DMO depende de la dosis diaria de GC, del tiempo de administración y, sobre todo, de la dosis acumulada. La disminución de la DMO no es uniforme, es más rápida en las primeras semanas o meses de tratamiento. No hay diferencia entre sexos, aunque la pérdida es más rápida en ancianos y mujeres posmenopáusicas. Se ha observado una tendencia a la recuperación de la DMO al dejar los GC<sup>7</sup>. La administración a días alternos no previene la pérdida<sup>8</sup>.

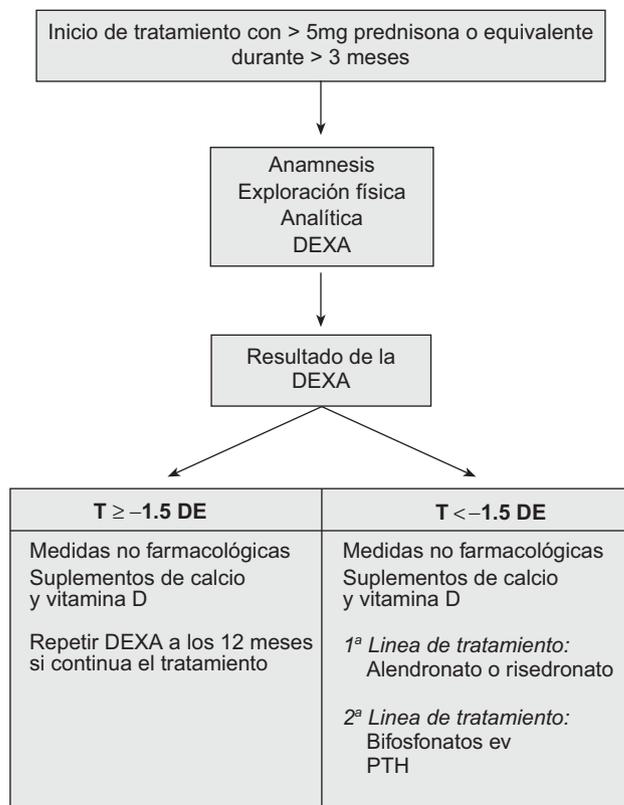
El riesgo de fractura a diferencia de la pérdida de DMO se relaciona sobre todo con la dosis diaria y en menor proporción con la dosis acumulada. Aparece entre los 3 y 6 meses del inicio del tratamiento y es independiente de la DMO<sup>6</sup>.

Los huesos esponjosos son los que más se afectan: las vértebras y las costillas, por tanto, son los más susceptibles a fracturas.

No se puede establecer con exactitud la dosis mínima por debajo de la cual no se produce pérdida de DMO, pero la mayoría de los autores consideran que dosis iguales o superiores a 7,5 mg de prednisona administradas durante como mínimo 3 meses disminuyen la DMO y aumentan el riesgo de fractura<sup>7</sup>. El riesgo también aumenta en los casos de corticoterapia crónica a dosis equivalentes a 5 mg de prednisona diaria.

Los efectos de los GC parenterales intermitentes y los GC inhalados no están tan claros<sup>9</sup>.

A pesar de ello, diversos estudios muestran que los facultativos recomiendan profilaxis en la mitad de los pacientes que reciben tratamiento con GC y tan sólo el 15% recibe tratamiento



**Figura 1.** Estrategia ante paciente que inicie tratamiento con glucocorticoides.

antirresortivo<sup>10</sup>. Esto sugiere que muchos facultativos desconocen el problema o la estrategia por realizar en estos casos.

#### Estrategia (fig. 1)<sup>9,11-13</sup>

Ante todo paciente en tratamiento con GC deberemos realizar una anamnesis, una exploración física, una analítica básica y la valoración de la DMO mediante densitometría ósea.

La anamnesis recoge los factores de riesgo independientes de los GC que aumenten el riesgo de fractura: edad, presencia de fracturas previas, historia familiar de OP y fracturas. También recogeremos las enfermedades que puedan cursar con disminución de la masa ósea, fármacos, tóxicos (tabaco, alcohol), vida sedentaria, dieta pobre en calcio e insolación y la historia genicológica.

La exploración física debe incluir el peso y la talla para poder calcular el índice de masa corporal.

La DMO se valorará con una densitometría dual con fuente de rayos X, que en la actualidad es la única técnica validada para el diagnóstico de la OP y determinación del riesgo de fractura. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha establecido unos criterios diagnósticos (tabla 2).

En caso de presentar valores densitométricos de OP, también se realizarán radiografías de la columna dorsal y lumbar para valorar fracturas asintomáticas.

La analítica debería incluir un hemograma, función renal y hepática, calcemia y fosfatemia, fosfatasas alcalinas totales, proteínas totales y albúmina, calcio en orina de 24 h, vitamina D (25OH), PTH, hormona tirotrópica (TSH) y testosterona en el varón. De forma rutinaria no se aconseja realizar marcadores de recambio óseo.

La estrategia por seguir ante la prevención o el tratamiento de la OP inducida por GC debe incluir: utilizar la dosis mínima

**Tabla 2**  
Criterios diagnósticos según la Organización Mundial de la Salud

Normal: DMO superior o igual a -1 DE de la <i>T-score</i>
Osteopenia: DMO entre -1 y -2,5 DE de la <i>T-score</i>
Osteoporosis: DMO inferior o igual a -2,5 de la <i>T-score</i>
Osteoporosis establecida: osteoporosis+fracturas

Ginebra: WHO; 1994. p. 2–25.

DE: desviación estándar; DMO: densidad mineral ósea.

necesaria de GC, cambiar hábitos de vida y, en casos concretos, introducir fármacos que inhiban la resorción o estimulen la formación ósea.

Dentro de las medidas no farmacológicas se recomienda realizar ejercicio físico de forma regular, este ejercicio debe implicar una actividad de carga, como caminar o correr; eliminar tóxicos, como el tabaco o el alcohol, y asegurar una ingesta de 1.500 mg de calcio al día y derivados de la vitamina D (800 U/día de colecalciferol), ya sea mediante la dieta o con suplementos.

Los bifosfonatos son el tratamiento de elección y los fármacos más estudiados para la OP inducida por GC. Los estudios más importantes se han realizado con risedronato (5 mg/día) y alendronato (10 mg/día), que han demostrado un aumento de la DMO lumbar y femoral y una reducción del riesgo de fractura vertebral<sup>14–19</sup>. La limitación de estos fármacos viene dada por los efectos secundarios que pueden producir en la mucosa esofagogastrica y la absorción variable. La posología semanal<sup>20</sup>, mensual o los bifosfonatos endovenosos reducen estos problemas. El ibandronato (2 mg endovenoso cada 3 meses) también ha demostrado un aumento de la DMO lumbar y femoral y una reducción del riesgo de fracturas vertebrales en pacientes con OP inducida por GC<sup>21,22</sup>. El pamidronato (90 mg endovenoso en dosis única o una primera infusión de 90 mg seguido de infusiones de 30 mg cada 3 meses) también ha demostrado un aumento de la DMO lumbar y femoral al año de tratamiento, aunque en este estudio no se valoraron las fracturas<sup>23</sup>. El último bifosfonato que ha demostrado su eficacia en la OP inducida por GC es el ácido zoledrónico; una única infusión endovenosa de 5 mg es igual de eficaz que el risedronato (5 mg/día) en el aumento de la DMO vertebral y femoral<sup>24</sup>.

El risedronato, el alendronato y el ibandronato son los únicos fármacos asociados a una reducción de la incidencia de fracturas vertebrales.

La PTH administrada de forma intermitente estimula la formación ósea más que la resorción. La teriparatida (1–34) PTH parece tener un papel beneficioso en la OP secundaria a GC. Un reciente estudio compara la teriparatida (20 mg/día s.c.) con el alendronato (5 mg/día v.o.) en pacientes con OP que inician tratamiento con un mínimo de 5 mg de prednisona al día durante al menos 3 meses. A los 12 meses de tratamiento el grupo de la teriparatida presenta un aumento de la DMO lumbar y femoral superior al grupo del alendronato. El grupo de la teriparatida también presentó menos fracturas vertebrales que el grupo del alendronato, pero el número de fracturas fue demasiado pequeño para obtener conclusiones<sup>25</sup>.

Los estudios realizados con calcitonina muestran un aumento de la DMO en la columna lumbar, pero no disminuye el riesgo de fracturas vertebrales, por lo que no se considera un tratamiento de primera elección<sup>26</sup>.

No se han realizado estudios con raloxifeno ni con ranelato de estroncio.

Los últimos estudios se han realizado en modelo murino con denosumab (anticuerpo monoclonal humano contra el RANK-L) con resultados esperanzadores<sup>27</sup>.

Según las guías<sup>9,11</sup>, se recomienda realizar tratamiento anti-resorptivo a los pacientes con al menos osteopenia (*T-score* < -1,5

DE), según los criterios de la OMS, que tengan que realizar tratamiento durante más de 3 meses con dosis igual o superior a 5 mg de prednisona o equivalente.

El tratamiento de elección son los bifosfonatos (alendronato o risedronato) para mujeres posmenopáusicas y hombres. Se recomienda utilizar los bifosfonatos con prudencia en las mujeres premenopáusicas, porque no se conoce el efecto sobre el feto en caso de embarazo.

## Tratamiento oncológico

Los pacientes oncológicos tienen un riesgo aumentado de padecer OP debido a los efectos de la quimioterapia, la radioterapia, el tratamiento hormonal y el tratamiento no hormonal.

La *quimioterapia* adyuvante se asocia a una amenorrea temporal o permanente debido a la toxicidad directa sobre el ovario. La incidencia de la insuficiencia ovárica depende del tipo de quimioterapia, la dosis acumulada y la edad de la paciente. Mujeres con cáncer de mama presentan al año de tratamiento con quimioterapia adyuvante una disminución de la DMO lumbar (6–7,5%) y del cuello femoral (2–4,5%)<sup>28–30</sup>.

La introducción de la terapia hormonal coadyuvante para el cáncer de mama ha supuesto un aumento de la supervivencia y un descenso de las recidivas.

Durante muchos años el tratamiento estándar de las pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama y receptores estrogénicos positivos ha sido el *tamoxifeno* (modulador selectivo de los receptores de estrógenos). Éste preserva la DMO y reduce el riesgo de fracturas en mujeres posmenopáusicas. En mujeres premenopáusicas el tamoxifeno se asocia a una disminución de la DMO en la columna lumbar y la cadera, esto es debido a que no tiene el mismo efecto que los estrógenos<sup>31</sup>.

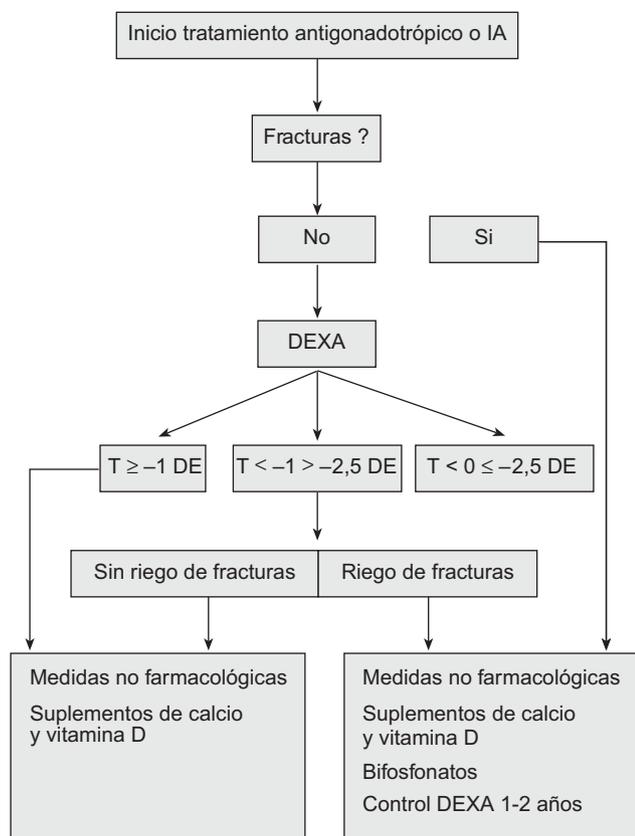
La llegada de los *inhibidores de la aromataza* (IA) ha cambiado las pautas terapéuticas oncológicas. Actualmente, el tratamiento de las pacientes con cáncer de mama hormonodependiente es con los IA, ya sea de inicio durante 5 años o tras dos o tres años de tratamiento con tamoxifeno.

Los IA bloquean la conversión de andrógenos a estrógenos en los tejidos periféricos de mujeres menopáusicas. Se clasifican en no esteroideos, como el anastrozol y el letrozol, y esteroideos, como el exemestano<sup>32</sup>. Estos fármacos han demostrado superioridad frente al tamoxifeno para la supervivencia en el cáncer de mama hormonodependiente, pero también contribuyen de forma importante en la pérdida del hueso. Esta pérdida de DMO es más rápida que en la menopausia y empeora con la duración del tratamiento. Los estudios muestran un aumento de los marcadores de remodelado óseo y una disminución de la DMO, pero faltan estudios para confirmar su efecto sobre el riesgo de fracturas<sup>30,31</sup>.

Los *análogos de la hormona liberadora de gonadotropinas* (GnRH) tienen un efecto antigonaotrópico en hombres y mujeres. Se utilizan para el tratamiento del cáncer de próstata y la endometriosis. Éstos producen a los 6–12 meses de tratamiento un rápido aumento de la resorción ósea, pérdida del hueso de predominio trabecular y aumento del riesgo de fracturas. Un estudio realizado para valorar el riesgo de fracturas de pacientes con cáncer de próstata muestra cómo el tratamiento con análogos de la GnRH y la dosis recibida son los principales factores de riesgo<sup>33</sup>.

La Sociedad Americana de Oncología recomienda realizar una valoración del riesgo de fracturas y una densitometría dual con fuente de rayos X a todos los pacientes que empiecen un tratamiento que produzca hipogonadismo o con IA (fig. 2).

Se recomiendan medidas no farmacológicas para todos los pacientes así como una ingesta adecuada de calcio y vitamina D. El tratamiento de elección son los bifosfonatos (alendronato,



**Figura 2.** Estrategia ante paciente que inicie tratamiento antigonadotrópico o con inhibidores de la aromatasas.

risedronato, ibandronato, pamidronato o ácido zoledrónico), que se iniciará en el caso de presentar valores de  $T\text{-score} \leq -2,5$  DE, fracturas por fragilidad o en pacientes con osteopenia y factores de riesgo para fracturas<sup>34</sup>.

Estudios en pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama en tratamiento con IA y tratamiento con risedronato (35 mg semanal) o ácido zoledrónico (4 mg endovenoso cada 6 meses) han demostrado una disminución de los marcadores de remodelaje óseo y un aumento de DMO en la columna<sup>35,36</sup>.

Los bifosfonatos orales (alendronato y risedronato) en pacientes con cáncer de próstata no metastásicos y deprivación andrógena muestran resultados variables<sup>30</sup>. El ácido zoledrónico y el pamidronato endovenoso previene la pérdida de DMO, pero el ácido zoledrónico, además, aumenta la DMO en la columna y la cadera<sup>37,38</sup>. Desafortunadamente estos estudios no tienen un seguimiento suficiente para detectar cambios en la incidencia de fracturas.

La monitorización se recomienda cada 1-2 años para los pacientes osteopénicos u osteoporóticos y cada 2-5 años para los pacientes con valores normales de DMO.

### L-tiroxina

Es conocido que el hipertiroidismo produce un aumento del remodelado óseo a favor de la resorción, pero menos conocido es el efecto del hipertiroidismo subclínico sobre el metabolismo óseo.

Actualmente, la hormona tiroidea se utiliza a dosis fisiológicas para suplir un hipotiroidismo de cualquier etiología o a dosis que inhibe la secreción de la TSH. Las dosis inhibitorias están indicadas en pacientes con tiroidectomía total debido a un carcinoma

tiroideo, para disminuir el tamaño del bocio multinodular o difuso y para prevenir la recidiva después de la cirugía. Para conseguir la inhibición de la TSH se necesitan dosis suprafisiológicas de L-tiroxina<sup>39</sup>.

La disminución de la DMO es un posible efecto adverso de este tratamiento. Los estudios realizados muestran resultados contradictorios. Mientras unos concluyen que la terapia con L-tiroxina a dosis supresivas puede producir una disminución de la DMO, sobre todo del hueso cortical (la cadera y el radio) y especialmente en mujeres posmenopáusicas (disminución no uniforme y más rápida a los 6 meses de haber iniciado el tratamiento)<sup>39</sup>, otros no muestran diferencias significativas con el grupo control<sup>40</sup>.

En el 2004 la guía americana para el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades subclínicas del tiroides concluyó que el hipertiroidismo subclínico exógeno en mujeres posmenopáusicas puede ocasionar una pérdida significativa de DMO, mientras que en las mujeres premenopáusicas y los hombres no se ha demostrado<sup>41</sup>.

La baja DMO es un importante factor de riesgo para fracturas, por lo que se recomienda a las mujeres posmenopáusicas que inicien tratamiento con L-tiroxina a dosis supresivas estudiar la DMO mediante una densitometría ósea que incluya sobre todo el hueso cortical (la cadera o el radio) para facilitar una rápida intervención terapéutica si fuera necesario<sup>39-41</sup>.

El tratamiento hormonal a dosis fisiológicas para suplir el hipotiroidismo, que mantiene TSH y T4 libre dentro de la normalidad, parece que tiene un mínimo efecto sobre el hueso.

### Antiepilépticos

La epilepsia es una enfermedad crónica que requiere tratamiento con anticonvulsivos para prevenir las crisis. Estudios recientes muestran que los pacientes epilépticos tienen un riesgo de fractura del cuello del fémur 4 veces mayor que la población<sup>42</sup>.

Los fármacos más utilizados son la carbamazepina, la fenitoína (F), el fenobarbital (FB), el valproato sódico, la lamotrigina, la primidona y las benzodiazepinas.

Fármacos como la carbamazepina, FB, primidona y la F son inductores enzimáticos que activan el citocromo p-450 del hígado, de manera que pueden influir en el metabolismo óseo de dos formas: la primera, aumentando el metabolismo de la vitamina D causando una deficiencia; la segunda, actuando directamente sobre las células óseas aumentando la resorción y la formación ósea. Los dos mecanismos pueden asociarse a una reducción de la DMO<sup>43</sup>.

Durante muchos años se ha conocido la situación de hipovitaminosis D que conduce a una osteomalacia más biológica que clínica en estos pacientes. Entre el 20-60% de enfermos que realizan tratamiento con antiepilépticos, especialmente enfermos con edad avanzada e institucionalizados, presenta hipovitaminosis D<sup>43</sup>.

Estudios recientes con pacientes jóvenes con seguimiento en consultas externas muestran una disminución de la DMO en la columna lumbar y el fémur, pero que no se correlaciona con los niveles bajos de vitamina D. Estos resultados sugieren un efecto directo de los antiepilépticos sobre el remodelado óseo<sup>42-44</sup>. No pueden identificar si hay algún fármaco más osteopenizante que otro, pero sin ser significativo encuentran que la DMO del cuello del fémur está más disminuida en los pacientes que toman FB y que la prevalencia de fracturas en los consumidores de F es más elevada<sup>43</sup>.

Otros antiepilépticos, como el valproato sódico, la lamotrigina, las benzodiazepinas, la gabapentina, el topiramato y la etosuximida, que no actúan sobre el hígado no alteran el metabolismo de la vitamina D y no disminuyen la DMO como los anteriores<sup>44</sup>.

Aunque no existan recomendaciones publicadas, es lógico realizar dosificaciones de calcio, fósforo y vitamina D y una densitometría ósea en enfermos tratados con antiepilépticos durante más de 5 años.

Un tratamiento preventivo podría ser el calcio y la vitamina D, sobre todo en pacientes jóvenes para obtener un buen pico de masa ósea<sup>43</sup>.

### Neurolépticos

Muchos de los neurolépticos producen una elevación patológica de la prolactina. La hiperprolactinemia puede inhibir la producción de la GnRH en el hipotálamo y ésta a la vez inhibir las gónadas produciendo un hipogonadismo.

Algunos trabajos han estudiado los efectos de la hiperprolactinemia secundaria a los neurolépticos sobre el metabolismo óseo. Hombres y mujeres presentaban hiperprolactinemia y medidas de osteopenia u OP (sobre todo lumbar) en el 57 y el 32%, respectivamente<sup>45</sup>. Los principales factores que determinan la disminución de la DMO son la duración del tratamiento, el tipo de neuroléptico y las elevadas dosis del fármaco.

Neurolépticos como la olanzapina, que no producen hiperprolactinemia, no muestran una disminución relevante de la DMO<sup>46</sup>.

Los pacientes en tratamiento crónico con neurolépticos tienen un riesgo elevado de presentar OP, por lo que es conveniente valorar la DMO y otros factores de riesgo asociados, como son las enfermedades psiquiátricas (esquizofrenia), los tóxicos y el sedentarismo, entre otros, ya que éstos están muy presentes en este tipo de enfermos.

### Antidepresivos

Los antidepresivos tricíclicos y los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina están asociados a un aumento del riesgo de fracturas del fémur en gente de edad avanzada<sup>47</sup>.

Estudios recientes muestran una asociación entre el uso diario de inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina y una disminución de la DMO de cadera en mujeres y hombres de edad avanzada y una disminución de la DMO lumbar en los hombres<sup>48,49</sup>. También se ha relacionado con un aumento del doble del riesgo a padecer fracturas osteoporóticas<sup>50</sup>.

No se conoce el mecanismo, aunque hay varias hipótesis. Una de ellas son los efectos secundarios de los propios fármacos, como la hipotensión postural o el sedentarismo, que podrían aumentar el riesgo de caídas. La depresión por sí misma también puede ser un factor asociado a baja DMO. También por un efecto directo sobre el metabolismo óseo; los receptores funcionales de la serotonina y los transportadores están localizados en los osteoblastos y osteocitos y parece que tienen un papel importante en la densidad y en la arquitectura ósea<sup>48–50</sup>.

En este tipo de pacientes tenemos que insistir en la prevención de las caídas y en la ingesta adecuada de calcio y vitamina D.

### Heparina

La OP es una complicación del tratamiento crónico con heparina. Los efectos sobre el hueso de tratamientos de corta duración son insignificantes.

Estudios recientes han observado que el riesgo de padecer OP es más bajo cuando se utiliza heparina de bajo peso molecular en comparación a la heparina no fraccionada. Estudios con animales sugieren que la heparina no fraccionada causa pérdida de la DMO, porque produce una disminución de la formación y un aumento

de la resorción ósea, mientras que la heparina de bajo peso molecular solamente produce una disminución de la formación<sup>51,52</sup>.

Los casos y series de pacientes en tratamiento crónico con heparina son con mujeres embarazadas. La heparina afecta tanto al hueso cortical como al trabecular y se han observado fracturas vertebrales y de las costillas tanto durante el tratamiento como después del cese. La incidencia de las fracturas es baja, pero afecta a mujeres jóvenes<sup>53</sup>.

Los anticoagulantes orales son antagonistas de la vitamina K y ésta interviene en el metabolismo óseo, pero los estudios son contradictorios.

### Inhibidores de la bomba de protones

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) se utilizan para el tratamiento de la úlcera péptica y el reflujo gastroesofágico y de forma preventiva en pacientes de alto riesgo.

Los IBP reducen la secreción de ácido en el estómago. Suplementos de calcio insolubles, como el carbonato cálcico (la forma más frecuente de administración de suplementos de calcio), requieren un medio ácido para la absorción óptima. Estudios con omeprazol han demostrado que la absorción de carbonato cálcico está reducida en comparación con la absorción del calcio de la dieta, esto puede ser debido a que la comida estimula una secreción de ácido suficiente para la absorción del calcio<sup>20</sup>.

Estudios recientes sugieren un aumento del riesgo de fractura osteoporótica en pacientes en tratamiento crónico con IBP<sup>54–56</sup>. Estos estudios son observacionales y son necesarios estudios aleatorizados para relacionar de forma causal la disminución de la absorción de calcio con la disminución de la DMO y el aumento de fracturas.

De todas formas, se recomienda que en caso de enfermos en tratamiento crónico con IBP, se revalore la indicación del tratamiento, aumenten el calcio de la dieta y si se requieren suplementos de calcio, que sean con calcio que no requiera un medio ácido para su absorción, como el citrato o el pidolato cálcico.

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

### Bibliografía

- Osteoporosis prevention, diagnosis and therapy. NIH Consensus Statement. 2000;17:1–45.
- Walsh LJ, Wong CA, Pringle M, Tattersfield AE. Use of oral corticosteroids in the community and the prevention of secondary osteoporosis: A cross sectional study. *BMJ*. 1996;313:344–6.
- Mazziotti G, Giustina A, Canalis E, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: Clinical and therapeutic aspects. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007;51:51–8.
- Laan RF, Buijs WC, Van Erning LJ, Lemmens JA, Corstens FH, Ruijs SH, et al. Differential effects of glucocorticoids on cortical appendicular and cortical vertebral bone mineral content. *Calcif Tissue Int*. 1993;52:5–9.
- Reid IR. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Baillieres Endocrinol Metab*. 2000;14:279–98.
- Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Min Res*. 2000;15:993–1000.
- Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: A meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2002;13:777–87.
- Gluck OS, Murphy WA, Hahn TJ. Bone loss in adults receiving alternate day glucocorticoid therapy. A comparison with daily therapy. *Arthritis Rheum*. 1981;24:892–8.
- Sosa M, Díaz M, Díez A, Gómez C, González J, Farrerons J, et al. Guía de prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides de la Sociedad Española de Medicina Interna. *Rev Clin Esp*. 2008;208:33–45.
- Feldstein AC, Elmer PJ, Nichols GA, Herson M. Practice patterns in patients at risk for glucocorticoid-induced osteoporosis. *Osteoporos Int*. 2005;16:2168–2174.

11. American College of Rheumatology Ad Hoc Committee on Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Rheum.* 2001;44:1496–503.
12. Sambrook PN. How to prevent steroid induced osteoporosis. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:176–8.
13. Woolf AD. An update on glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol.* 2007;19:370–5.
14. Saag KG, Emkey R, Schintzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S, et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 1998;339:292–9.
15. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Seeman E, et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids. *Arthritis Rheum.* 2001;44:202–11.
16. De Nijs R, Jacobs J, Lems WF, Laan R, Algra A, Huisman AM, et al. Alendronate or alfacalcidol in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 2006;355:675–684.
17. Reid MD, Hughes RA, Laan RF. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: A randomized trial. *European corticosteroid-induced osteoporosis treatment study.* *J Bone Miner Res.* 2000;15:1006.
18. Eastell R, Devogelaer JP, Peel NF. Prevention of bone loss with risedronate in glucocorticoid treated rheumatoid arthritis patients. *Osteoporos Int.* 2000;11:331.
19. Reid DM, Adami S, Devogelaer JP, Chines AA. Risedronate increases bone density and reduces vertebral fracture risk within one year in men on corticosteroid therapy. *Calcify Tissue Int.* 2001;69:242–7.
20. Stoch SA, Saag KG, Greenwald M, Sebba AI, Cohen S, Verbruggen N, et al. Once-weekly oral alendronate 70 mg in patients with glucocorticoid-induced bone loss: a 12 month randomized, placebo-controlled clinical trial. *J Rheumatol.* 2009;36:1705–14.
21. Ringe JD, Dorst A, Faber H, Ibach K, Preuss J. Three-monthly ibandronate bolus injection offers favourable tolerability and sustained efficacy advantage over two years in established corticosteroid-induced osteoporosis. *Rheumatology.* 2003;42:743–9.
22. Ringe JD, Dorst A, Faber H, Ibach K, Sorenson F. Intermittent intravenous ibandronate injections reduce vertebral fracture risk in corticosteroid-induced osteoporosis: Results from a long term comparative study. *Osteoporos Int.* 2003;14:801–7.
23. Bousten Y, Jamart J, Esselinckx W, Devogelaer JP. Primary prevention of glucocorticoid-induced osteoporosis with intravenous pamidronate and calcium: A prospective controlled 1 year study comparing a single infusion, an infusion given every 3 month, and calcium alone. *J Bone Miner Res.* 2001;16:104–12.
24. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JY, et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): A multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet.* 2009;373:1225–6.
25. Saag KG, Shane E, Boonen S, Marin F, Donley DW, Taylor KA, et al. Teriparatide or alendronate in glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med.* 2007;357:2028–39.
26. Cranney A, Welch V, Adachi J, Homik J, Shea B, Suarez-Almazor ME, et al. Calcitonin for preventing and treating corticosteroid-induced osteoporosis. *Cochrane database Syst Rev* 2000;(2):CD001983.
27. Hofbauer LC, Zeitz U, Scoppet M, Skalicky M, Schüler C, Stolina M, et al. Prevention of glucocorticoid-induced bone loss in mice inhibition of RANKL. *Arthritis Rheum.* 2009;60:1427–37.
28. Saarto T, Blomqvist C, Välimäki M, Mäkelä P, Sarna S, Elomaa I. Chemical castration induced by adjuvant cyclophosphamide, methotrexate and fluorouracil chemotherapy causes rapid bone loss that is reduced by clodronate: A randomized study in premenopausal breast cancer patients. *J Clin Oncol.* 1997;15:1341–7.
29. Shapiro CL, Manola J, Leboff M. Ovarian failure after adjuvant chemotherapy is associated with rapid bone loss in women with early-stage breast cancer. *J Clin Oncol.* 2001;19:3311.
30. Brufsky AM. Cancer treatment-induced bone loss: Pathophysiology and clinical perspectives. *The Oncologist.* 2008;13:187–95.
31. Khan MN, Khan AA. Cancer treatment-related bone loss: A review and synthesis of the literature. *Curr Oncol.* 2008;15:S30–40.
32. Nogués X. Inhibidores de la aromatasa y osteoporosis. *REMO.* 2006;15:55–6.
33. Shahinian VB, Kuo YF, Freeman JL, Goodwin JS. Risk of fracture after androgen deprivation for prostate cancer. *N Engl J Med.* 2005;352:154–64.
34. Body JJ, Bergmann P, Boonen S, Boutsens Y, Devogelaer JP, Goemaere S, et al. Management of cancer treatment-induced bone loss in early breast and prostate cancer – a consensus paper of the Belgican Bone Club. *Osteoporos Int.* 2007;18:1439–50.
35. Confavreux CB, Fontana A, Guastalla JP, Muñoz F, Brun J, Delmas PD. Estrogen-dependent increase in bone turnover and bone loss in postmenopausal women with breast cancer treated with anastrozole. Prevention with bisphosphonates. *Bone.* 2007;41:346–52.
36. Brufsky A, Harker WG, Beck JT. Zoledronic acid inhibits adjuvant letrozole-induced bone loss in postmenopausal women with early breast cancer. *J Clin Oncol.* 2007;25:829–36.
37. Smith MR, Eastham J, Gleason DM. Randomized controlled trial of zoledronic acid to prevent bone loss in men receiving androgen deprivation therapy for non metastatic prostate cancer. *J Urol.* 2003;169:2008–12.
38. Smith MR, McGovern FJ, Zietman AL. Pamidronate to prevent bone loss during androgen-deprivation therapy for prostate cancer. *N Eng J Med.* 2001;345:948–955.
39. Mohammadi B, Haghpanah V, Tavangar SM, Larijani B. Modeling the effect of levothyroxine therapy on bone mass density in postmenopausal women: A different approach leads to new inference. *Theor Biol Med Model.* 2007;4:23.
40. Reverter JL, Holgado S, Alonso N, Salinas I, Ranada ML, Sanmartí A. Lack of deleterious effect on bone mineral density of long-term thyroxine suppressive therapy for differentiated thyroid carcinoma. *Endocr Relat Cancer.* 2005;12:973–981.
41. Surks MI, Ortiz E, Daniels GH, Sawin CT, Col NF, Cobin RH, et al. Subclinical thyroid disease. Scientific review and guidelines for diagnosis and management. *JAMA.* 2004;291:228–38.
42. Andress DL, Ozuna J, Tirschwell D, Grande L, Johnson M, Jacobson AF, et al. Antiepileptic drug-induced bone loss in young male patients who have seizures. *Arch Neurol.* 2002;59:781–6.
43. Kulak C, Borba V, Bilezikian J, Silvado C, De Paola L, Boguszewski C. Bone mineral density and serum levels of 25 OH vitamin D in chronic users of antiepileptic drugs. *Arq Neuropsiquiatr.* 2004;62:940–8.
44. Farhat G, Yamout B, Mikati MA, Demirjian S, Sawaya R, El-Hajj Fuleihan G. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurology.* 2002;58:1348–53.
45. Meaney AM, Smith S, Howes OD, O'Brien M, Murray RM, O'Keane V. Effects of long-term prolactin-raising antipsychotic medication on bone mineral density in patients with schizophrenia. *Br J Psychiatry.* 2004;184:503–8.
46. Becker D, Liver O, Mester R, Rapoport M, Weizman A, Weiss M. Risperidone but not olanzapine, decreases bone mineral density in female premenopausal schizophrenia patients. *J Clin Psychiatry.* 2003;64:761–6.
47. Liu B, Anderson G, Mittmann N, To T, Axcell T, Shear N. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors of tricyclic antidepressants and risk of hip fractures in elderly people. *Lancet.* 1998;351:1303–7.
48. Haney EM, Chan BK, Diem SJ, Ensrud KE, Cauley JA, Barrett-Connor E, et al. Association of low bone mineral density with selective serotonin reuptake inhibitor use by older men. *Arch Intern Med.* 2007;167:1246–51.
49. Diem SJ, Blackwell TL, Stone KL, Yaffe K, Haney EM, Bliziotes MM, et al. Use of antidepressants and rates of hip bone loss in older women. *Arch Intern Med.* 2007;167:1240–54.
50. Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD, Joseph L, Whitson HE, Prior JC. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fracture. *Arch Intern Med.* 2007;167:188–94.
51. Monreal M, Lafoz E, Olive A, Del Río L, 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.
52. Rajgopal R, Bear M, Butcher MK, Shaughnessy SG. The effects of heparina and low molecular weight heparins on bone. *Thromb Res.* 2008;122:293–8.
53. Dahlman 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;168:1265.
54. Yang YX, Lewis JD, Epstein S, Metz DC. Long-term proton pump inhibitor therapy and risk of hip fracture. *JAMA.* 2006;296:2947.
55. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Proton pump inhibitors, histamine H2 receptor antagonists, and other antacid medications and the risk of fracture. *Calcif Tissue Int.* 2006;79:76.
56. Targownik LE, Lix LM, Metge CJ, Prior HJ, Leung S, Leslie WD. Use of proton pump inhibitors and risk of osteoporosis – related fractures. *CMAJ.* 2008;179:319–326.