

Inhibidores de captación de serotonina y metabolismo óseo en pacientes VIH+ con tratamiento antirretroviral

Martín J. Mazzoglio y Nabar

*Médico Especialista en Psiquiatría, Servicio Penitenciario Federal, Ministerio de Justicia y Derechos Humanos;
Docente Adscripto de la Facultad de Medicina, UBA (Departamentos de Anatomía, de Farmacología y de Psiquiatría y Salud Mental).
Miembro Titular e Integrante de los Capítulos Neurociencia y Psiquiatras en Formación (PEF),
Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA).
E-mail: mazzoglioynabar@yahoo.com.ar*

Milagros María Muñiz

*Médica Especialista en Psiquiatría; Ministerio de Seguridad;
Miembro Titular e Integrante del Capítulo Psiquiatras en Formación (PEF),
Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA).*

Alexis A. Mejías Delamano

*Médico Especialista en Medicina Farmacéutica, UBA; Residente de Psiquiatría, Hospital General de Agudos "Manuel Belgrano"
Docente Auxiliar de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA
Integrante del Capítulo Psiquiatras en Formación (PEF), Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA).*

Santiago Muñoz

*Médico Residente de Psiquiatría, Hospital General de Agudos "Manuel Belgrano"
Docente Auxiliar de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA
Integrante del Capítulo Psiquiatras en Formación (PEF), Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA).*

Nahuel Magrath Guimet

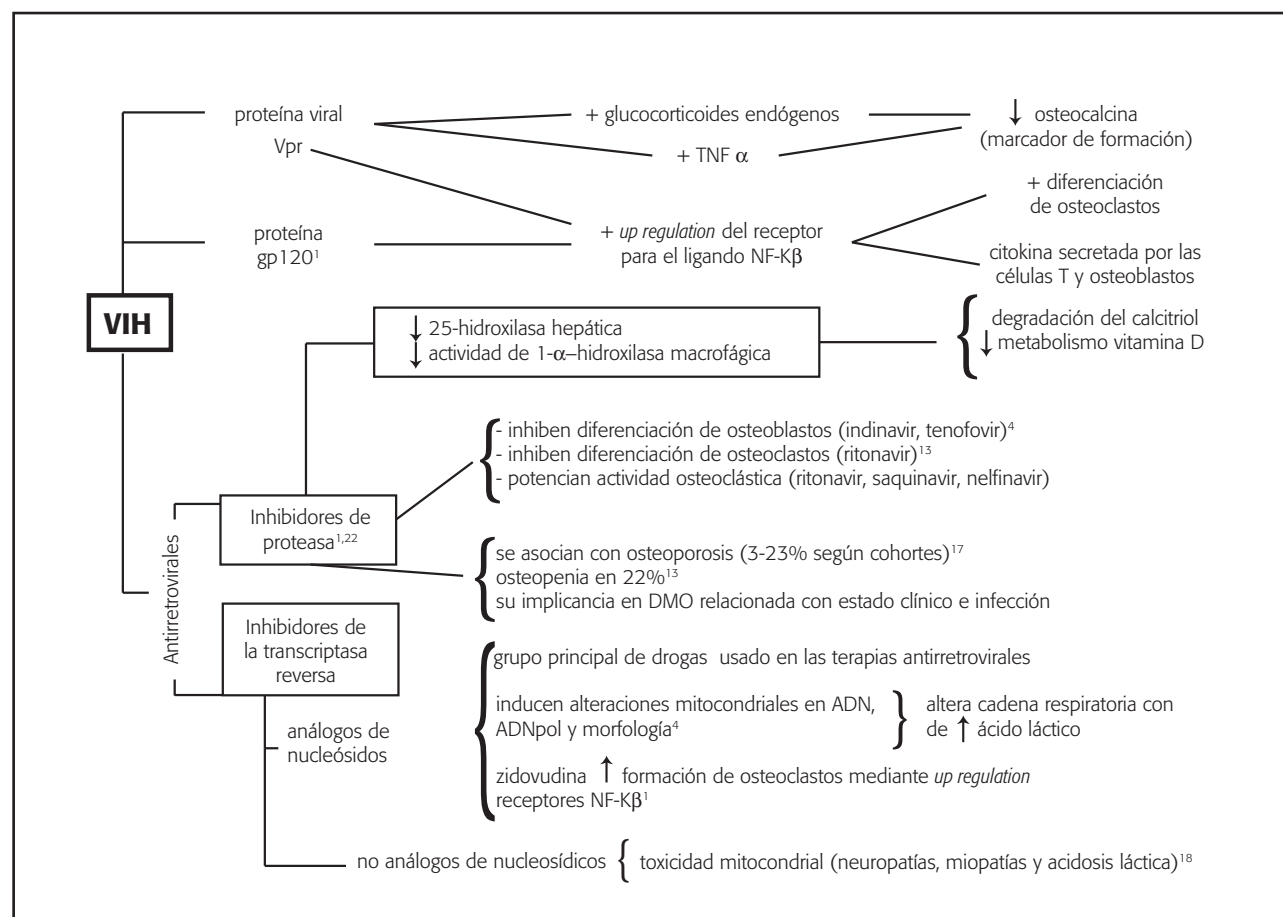
*Médico Residente de Psiquiatría, Hospital General de Agudos "Manuel Belgrano";
Docente Auxiliar de Farmacología, Facultad de Medicina, UBA
Integrante del Capítulo Psiquiatras en Formación (PEF), Asociación de Psiquiatras Argentinos (APSA).*

Introducción

La depresión se asocia con discapacidades, peor funcionamiento físico, caídas y menor densidad mineral ósea (DMO), que incrementan la susceptibilidad a fracturas (1, 2, 3). Dicho riesgo clínico también puede aumentarse por los efectos de los antidepresivos (4, 5, 6, 7, 8, 9), ansiolíticos y la hipercortisolemia asociada al estrés que favorecería la resorción ósea (10, 11, 12, 13).

En pacientes VIH+ se reportó una alta prevalencia de disminución de la DMO (14, 15) relacionada con: el virus (14), carga viral alta o con bajos CD4, estadio avanzado de la enfermedad y algunos antirretrovirales (14, 15, 16) (Ver Esquema 1).

El remodelamiento óseo y su mantenimiento surgen del equilibrio entre la reabsorción por medio de

Esquema 1. Aspectos virológicos y farmacodinámicos implicados en la densidad mineral ósea.**Resumen**

Reportamos una serie de 9 pacientes masculinos VIH+, edad promedio de 41.2 años, carga viral negativizada (<50 copias RNA/ml), en tratamiento con antirretrovirales (análogos de nucleósidos e inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa), sin infecciones sistémicas, del SNC ni enfermedades marcadoras ni corticoideoterapia en curso. Fueron evaluados y admitidos mediante interconsulta de sus infectólogos durante el período de octubre 2008–octubre 2013 por síndrome depresivo. Se inició tratamiento psicoterapéutico y psiquiátrico con ISRS y clonazepam; se realizaron neuroimágenes de control y estudios bioquímicos de laboratorio al inicio y a los 2 meses del tratamiento. En el transcurso del tratamiento psicofarmacológico sufren fracturas no debidas a caídas y se detectaron alteraciones en marcadores del metabolismo óseo e imágenes. Se estudiaron interdisciplinariamente con endocrinología y clínica médica, se decidió retirar el ISRS con normalización de los valores bioquímicos y se continuó tratamiento psicoterapéutico. Plantearemos la asociaciones entre el uso de ISRS, alteraciones del metabolismo óseo con correlato clínico y las posibles interacciones farmacológicas entre el antidepresivo y los antirretrovirales.

Palabras clave: Antidepresivos ISRS - Densidad mineral ósea - Antirretrovirales.

SSRI AND BONE METABOLISM IN HIV + PATIENTS WITH ANTIRETROVIRAL THERAPY**Abstract**

We report a series of 9 male HIV + patients, average age of 41.2 years, viral load negative (<50 copies RNA/ml), treated with antiretroviral (nucleoside and non-nucleoside inhibitors of reverse transcriptase) without systemic infections, the CNS diseases or marker or corticoidoterapia in progress. Were evaluated and supported by their infectologists interconsultation during the period October 2008–October 2013 by depressive syndrome. Psychotherapeutic and psychiatric treatment was initiated with SSRIs and clonazepam; Neuroimaging control and biochemical laboratory studies at baseline and 2 months of treatment were conducted. In the course of psychopharmacological treatment not suffer fractures due to falls and alterations were detected in bone metabolism markers and images. He studied with endocrinology and interdisciplinary medical clinic, decided to withdraw the SSRIs with normalization of biochemical values and psychotherapeutic treatment was continued. We will raise the associations between the use of SSRIs, disturbances of bone metabolism with clinical correlation and possible drug interactions between antidepressants and antiretroviral.

Key words: SSRI antidepressants - Bone mineral density - Antiretrovirals.

los osteoclastos y la formación por los osteoblastos. La osteoporosis se caracteriza por la reducción de la masa ósea debido a una tasa de reabsorción superior; mientras su causa principal fue tradicionalmente atribuida a las variaciones hormonales, existe creciente evidencia que implica otros factores, en especial a componentes del sistema nervioso (10, 17, 18, 19).

Objetivos

Reportar la posible interacción entre los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) con los antirretrovirales y su implicancia en el metabolismo óseo.

Materiales y método

Reporte de serie de 9 pacientes masculinos, promedio de edad 41.2 años, portadores del VIH con tiempo promedio de evolución de la enfermedad de 11 años, con cargas virales en sangre en rango de negativización (<50 copias RNA/ml) desde hace más de 5 años y sin cambios en su esquema antirretroviral (análogos

de nucleósidos e inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa), y valores promedio de linfocitos CD4 de 29.9%. Ningún paciente presentó infecciones sistémicas o del sistema nervioso central ni enfermedades marcadoras ni corticoideoterapia en curso. Los pacientes fueron admitidos mediante interconsulta de sus médicos infectólogos durante el período de octubre 2008-octubre 2013 por presentar un síndrome depresivo (Ver Tabla 1). Concluida la primera evaluación por el equipo de Salud Mental, se indicó tratamiento psiquiátrico y psicológico. Fueron medicados con un antidepresivo ISRS con titulación lenta y un ansiolítico benzodiacepínico, sólo un paciente recibió además un inductor del sueño (zolpidem). La elección del antidepresivo se basó en la semiología y en la disponibilidad existente dada la carencia de recursos económicos de los pacientes. Los resultados fueron analizados con pruebas estadísticas y se realizaron gráficos para mejor visualización. El estudio cumplió con los reparos ético-legales vigentes (consentimiento informado, cumplimiento de requisitos estipulados por las GCP, Disposición ANMAT 6677/10 y adhesión a principios éticos con origen en la Declaración de Helsinki).

Tabla 1. Características poblacionales y tratamientos farmacológicos que recibían los pacientes.

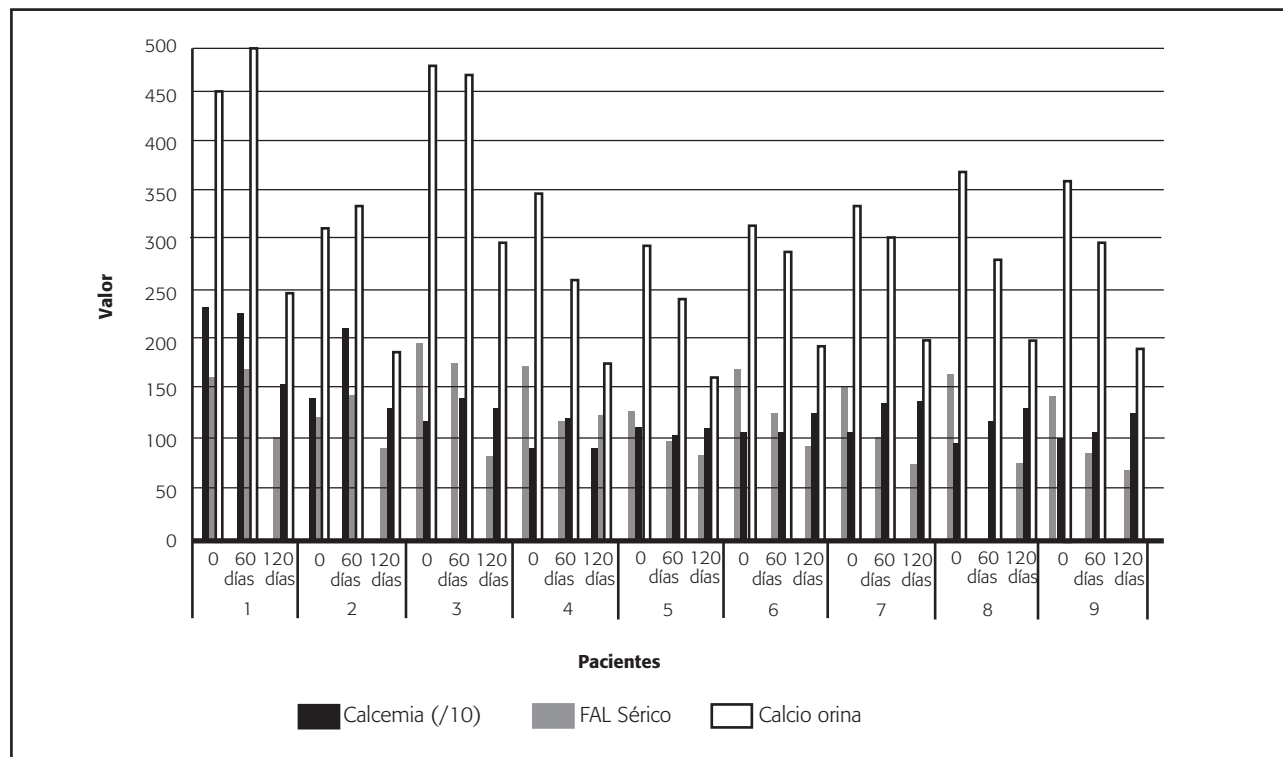
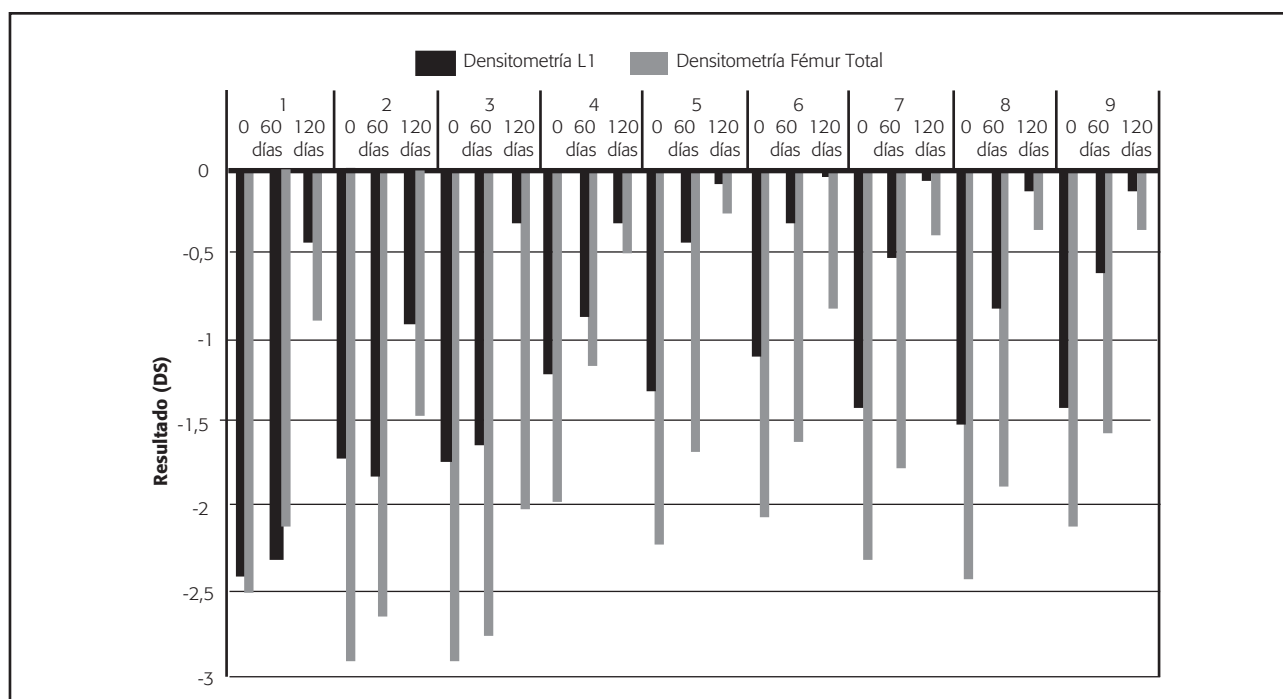
Paciente	Edad (años)	Tiempo de enfermedad (años)	CV VIH	CD4 (%)	Tiempo sostenido negativización (años)	Medicación	
						Antirretroviral	Psicofarmacológica
1	34	12	<50	30,1	11	3TC + NVP	Fluoxetina 40 mg + clonazepam 2mg
2	41	11	<50	28,7	8	3TC + NVP	Sertralina 150mg + clonazepam 1,5mg + zolpidem 10mg
3	52	8	<50	32,1	5	3TC + NVP	Paroxetina 30mg + lorazepam 3mg
4	39	13	<50	28,5	7	3TC + EFV	Fluoxetina 30mg + zolpidem 5mg
5	50	13	<50	33,2	8	LMV+EFV+DLV	Fluoxetina 20mg + clonazepam 1,5mg
6	48	14	<50	26,4	12	3TC + EFV	Sertralina 100mg + clonazepam 1mg
7	29	9	<50	32	8	3TC + NVP	Fluoxetina 30mg + lorazepam 2mg
8	38	12	<50	28,3	5	LMV + EFV + DLV	Sertralina 75mg + lorazepam 1,5mg
9	40	7	<50	30	5	3TC + EFV	Fluoxetina 10mg + clonazepam 1mg
Promedio	41,22	11	<50	29,9	7,67		

3TC= zidovudina + lamivudina; DLV= delavirdina; EFV= efavirenz; LMV= lamivudina; NVP= nevirapina

Resultados

Al tiempo de comenzado el tratamiento psicofarmacológico, dos pacientes manifestaron dolor de espalda de inicio agudo y neuropatía. En conjunto con los infectólogos se pidió interconsulta con traumatología y reumatología quienes detectaron microfracturas en vértebras lumbares debidas a avulsiones en los cuerpos vertebrales. Se descartó: mieloma, osteomalacia, hiperparatiroidismo primario y metástasis. Los pacien-

tes negaron caídas o eventos traumáticos recientes y se realizaron estudios de laboratorio (rutina, fosfocálcico y gasimetría) e imágenes (radiografía lumbosacra y de pelvis, densitometría ósea), que se repitieron a los 60 y 120 días. Los otros 7 pacientes, con similares esquemas farmacológicos, refirieron dolor y neuropatía, negaron traumatismos recientes y se les realizaron los estudios mencionados objetivándose una disminución en la DMO y alteraciones bioquímicas compatibles con osteoporosis (Ver Gráficos 1 y 2).

Gráfico 1. Resultados de laboratorio bioquímico efectuados al comienzo de la sintomatología, a los 60 y 120 días.**Gráfico 2.** Resultados de la densitometría ósea efectuados al comienzo de la sintomatología, a los 60 y 120 días.

Dado que el último esquema instaurado fue el psicofarmacológico se suspendió el ISRS y se reforzó la psicoterapia (3 veces/semana). Se suspendió el antidepresivo entre las semana 2 y 3 de evidenciados los síntomas y alteraciones en estudios. En 3 pacientes logramos la esta-

bilización del cuadro psicopatológico, manteniendo los ansiolíticos; en uno agregamos lamotrigina y ansiolíticos y en tres pacientes agregamos antidepresivos duales (bupropion y venlafaxina) que fueron costeados por el hospital. Los pacientes fueron medicados con bifosfo-

natos por el Servicio de Reumatología, luego de la suspensión del antidepresivo. La cronología de eventos, la terapéutica y los resultados bioquímicos se exponen en

los Gráficos 1 al 4 y la Tabla 2. No se determinaron correlaciones significativas entre la disminución de la DMO y el tiempo de infección.

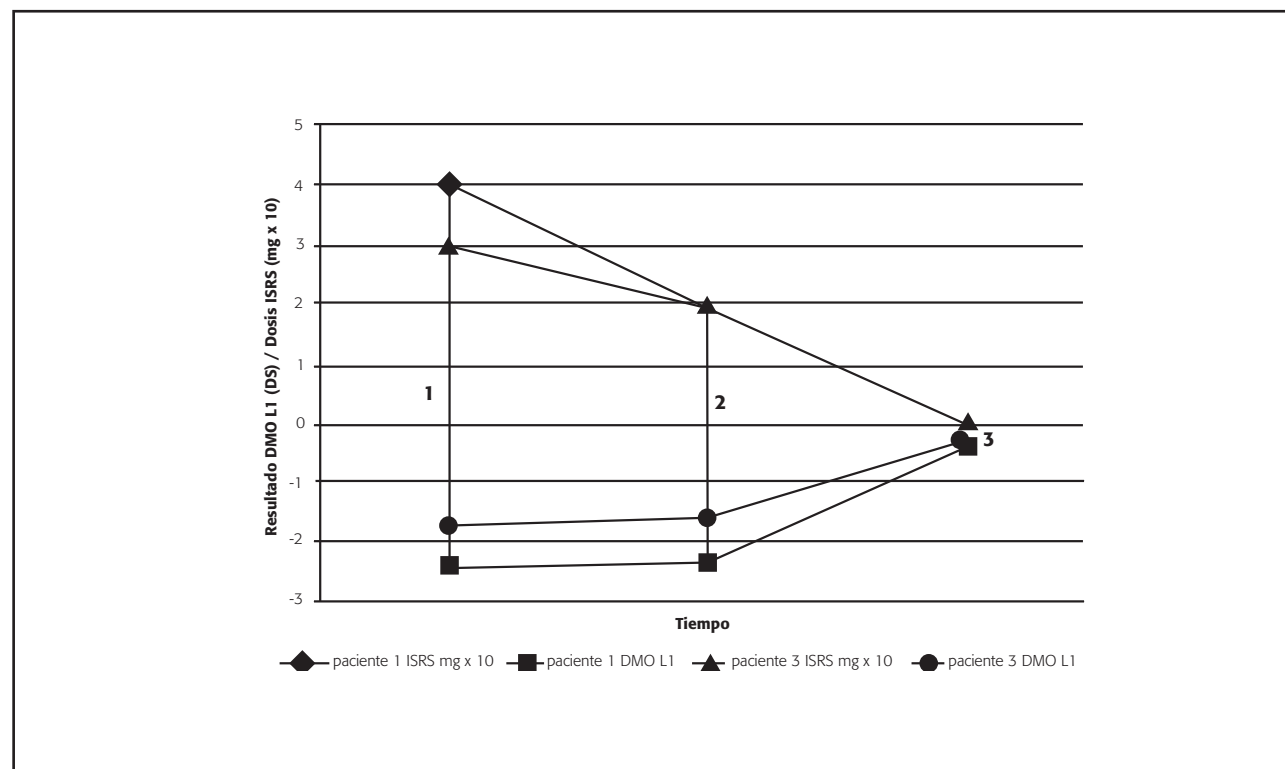
Tabla 2. Cronología de eventos y decisiones farmacoterapéuticas aplicadas.

	0-30 días				31-60 días				61-90 días				91-120 días			
Paciente	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1						■		■		▧						
2								■	■		▧					
3				■			■		▧							
4				■		■		▧								
5				■		■		▧								
6					■	■		▧								
7			■		■		▧									
8				■	■				▧							
9					■		■		▧							

■	Comienzo síntomas	■	Suspensión tratamiento antidepresivo	▧	Inicio bifosfonatos
---	-------------------	---	--------------------------------------	---	---------------------

Gráfico 3. Dosis de ISRS y resultado de la densitometría ósea a nivel de la 1ª vértebra lumbar a los 0 (t=1), 60 (t=2) y 120 (t=3) días.

Pacientes con fracturas



Pacientes sin fracturas

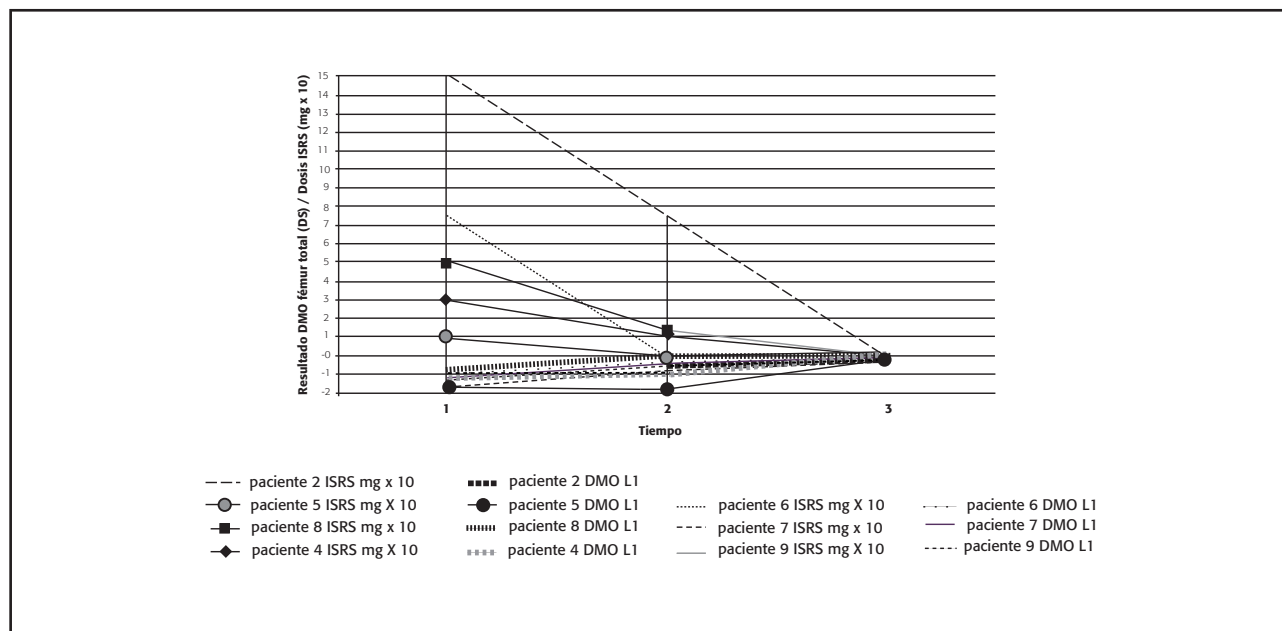
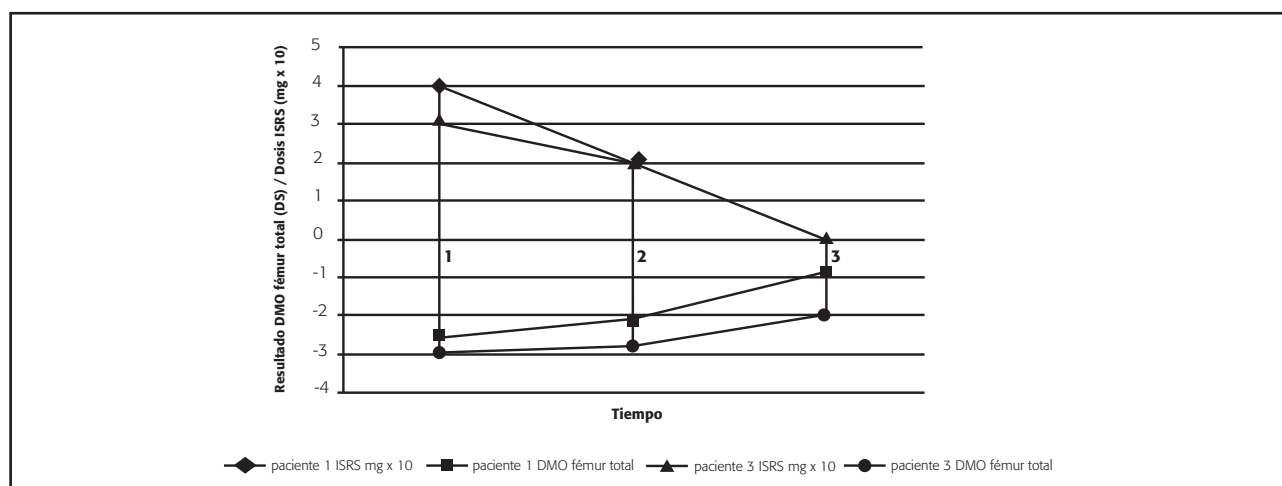
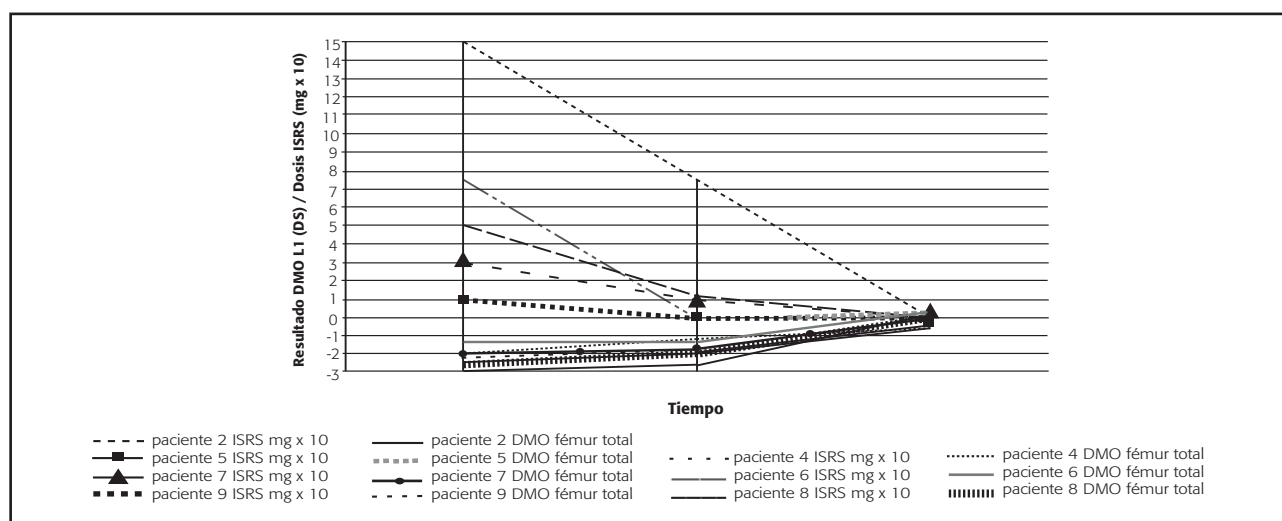


Gráfico 4. Dosis de ISRS y resultado de la densitometría ósea del fémur a los 0 (t=1), 60 (t=2) y 120 (t=3) días.

Pacientes con fracturas



Pacientes sin fracturas



Discusión

a) Depresión, antidepresivos y densidad mineral ósea

Distintos trabajos detectaron que los pacientes deprimidos poseían una disminución significativa de la DMO en relación con los no deprimidos (1, 3, 11).

Uno de los primeros trabajos que evaluó el riesgo de fractura asociado al uso de antidepresivos fue publicado en 1998 (2). Se destacó que los ISRS provocaban fractura de cadera al menos con la misma frecuencia que los antidepresivos tricíclicos, si bien se consideraban con un perfil de efectos adversos mucho más seguro. En trabajos posteriores la asociación fue confirmada y se detectó que tanto los antidepresivos tricíclicos como la fluoxetina (el ISRS más usado en los trabajos de investigación) aumentaban el riesgo de fractura de cadera en los primeros 15 días de su administración, siendo que en el caso del ISRS, ello no disminuía con el transcurso del tratamiento (2, 6, 8).

En un trabajo prospectivo de casi 5 años de duración, se detectó un incremento en el riesgo de fracturas en mujeres que recibían antidepresivos tricíclicos e ISRS, si bien el riesgo era mayor con benzodiazepinas y antiepilépticos, concordante con la biliografía (9).

En el 2007, se publicaron 2 trabajos que analizaban el efecto de los ISRS sobre la densidad ósea y el riesgo de fracturas en mujeres y hombres mayores; observaron que los ISRS aumentaban el riesgo de fracturas al doble en comparación con controles y objetivaron que el efecto era dosis dependiente. Asimismo, precisaron que el uso habitual de ISRS estaba asociado a disminución de la densidad ósea y que el riesgo de fractura por fragilidad ósea con los ISRS era similar al del uso con glucocorticoides (1, 5, 20). Estos hallazgos fueron confirmados por otros estudios de investigación.

La reciente descripción de receptores y transportadores de serotonina en osteoblastos, osteocitos, osteoclastos y fibroblastos del periostio (población que contiene las células precursoras de osteoblastos) (4, 19, 20) determinó la posibilidad que tuvieran un rol en el metabolismo óseo y que las drogas que los utilizan pudiesen afectar el hueso.

b) ISRS y densidad mineral ósea: fisiopatología

Las actividades de las células óseas son reguladas por distintos factores: humorales (hormona paratiroidea, 1.25-dihidroxitamina-D, estrógenos, calcitonina); locales (factores de crecimiento dependientes de insulina, factor de necrosis α , prostaglandinas, factor de diferenciación osteoclástica, entre otros); y algunos neurotransmisores (péptido intestinal vasoactivo, transportador de glutamato/aspartato y transportador de serotonina); los que estarían relacionados con el metabolismo óseo (13, 18).

En el caso de los transportadores de serotonina, fueron estudiados en ratas sanas y otras con inhibición de la recaptación de serotonina (18), pero existen reportes que muestran la asociación entre el uso de ISRS, la disminución de la DMO (3.9% menor en fémur y 5.6% en

vértebras) y fracturas sin caídas o golpes en humanos (13).

La menor DMO debida al uso de ISRS está verificada mediante investigaciones *in vitro* en animales (4, 10, 18, 19). Los osteoblastos y osteocitos expresan un sistema de transporte de serotonina con mecanismos para responder y regular su recaptación. Ésta regula la actividad de la prostaglandina E_2 en osteocitos e induce la proliferación de osteoblastos y la diferenciación de osteoclastos en estudios *in vitro*. En las células maduras, el receptor de serotonina 5HT_{2B} actúa de forma autócrina en la diferenciación osteogénica (16). Los ratones con alteración en el gen del transportador de serotonina tienen reducida su masa ósea y alteraciones en la geometría del hueso (18).

Las investigaciones sobre señalización neurohormonal en el hueso son un área en crecimiento, pero los efectos de los transportadores de serotonina óseos no están dilucidados completamente. Un mecanismo para explicar la asociación entre ISRS y disminución de la densidad ósea (con o sin fracturas) es la reducción de la actividad de osteoblastos como resultado de la inhibición de su transportador (3, 10). Alternativamente, la reducción la tasa de remodelación ósea (actividad osteoclasto/osteoblasto) conduce a una disminución de la formación ósea por osteoblastos la cual se posibilita por los efectos negativos de los ISRS sobre la diferenciación de los osteoclastos (4), reportado *in vitro*.

Otro mecanismo alternativo, complementario y sinérgico, es la asociación entre la disminución de la DMO y la depresión *per se* o las comorbilidades de dicha enfermedad como el uso de tabaco, alcohol, pérdida de peso, menor actividad física. También se suman efectos indirectos sobre el hueso secundarios a alteraciones del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal que determinan alteraciones del metabolismo del cortisol y el *up regulation* de citoquinas proinflamatorias (interleukina 6 -IL 6- y factor de necrosis tumoral α -TNF α -) (1), ambos reportados en pacientes depresivos.

Los efectos de los ISRS en el hueso, debido a alteraciones en su densidad o arquitectura, han sido investigados solamente en ratas tratadas con fluoxetina (5, 6). Dicho ISRS redujo significativamente las trabéculas óseas. *In vitro* se determinó que la fluoxetina inhibe la formación de osteoblastos y reduce la diferenciación de osteoclastos; estos hallazgos sugieren que la reducción en la actividad de osteoblastos o de la tasa de remodelamiento debida a la inhibición del transportador de serotonina sería el mecanismo por el cual los ISRS influyen en la densidad ósea. La fluoxetina se asoció con mayor incidencia de fracturas de fémur en comparación con paroxetina durante las dos primeras semanas de tratamiento (7, 8). El incremento de fracturas debidas a fluoxetina fue mayor en las primeras 6 semanas de tratamiento, pero se mantiene en las semanas posteriores (Ver Tabla 2).

c) Antirretrovirales y densidad mineral ósea: fisiopatología

Múltiples estudios reportaron alta prevalencia de disminución en la mineralización ósea en pacientes VIH+

(14), aunque estudios longitudinales no validaron dichos hallazgos. La disminución mineral ósea en pacientes VIH+ se reporta en estadios avanzados, o con altas cargas virales o cantidades bajas de CD4. Sería secundaria a causas heterogéneas: virales, del metabolismo de la vitamina D y por algunos antirretrovirales reportados.

En relación con el virus (14), su proteína gp120 activa el *up regulation* del receptor para el ligando NF- κ B, el cual es una citokina secretada por las células T y osteoblastos que estimulan la diferenciación de los osteoclastos. La proteína viral Vpr también aumenta dicho ligando junto con los glucocorticoides endógenos y reduciría la osteocalcina (marcador de formación) mediante la activación del TNF α .

Estudios *in vitro* hallaron que algunos inhibidores de proteasa (ritonavir, indinavir, nelfinavir) disminuyen la 25-hidroxilasa hepática y la actividad de la 1- α -hidroxilasa de los macrófagos con degradación del calcitriol y afectación del metabolismo de la vitamina D.

Los inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos son el grupo principal de drogas usado en las terapias antirretrovirales. Por estudios *in vitro* han demostrado la inducción a nivel mitocondrial de alteraciones en su ADN, del ADN polimerasa y morfológicas (15). Dicho efecto altera la actividad de las enzimas de la cadena respiratoria y aumenta la producción de ácido láctico. También los inhibidores no nucleosídicos de la transcriptasa reversa mostraron efectos adversos debidos a la toxicidad mitocondrial que incluyeron neuropatías, miopatías y acidosis láctica (12). Existe evidencia, *in vitro* y en ratones, que la zidovudina aumenta la formación de osteoclastos mediante el *up regulation* de receptores NF- κ B y generando disminución de la mineral ósea (14).

En relación con los inhibidores de proteasa (14), se evidenció que inhiben la diferenciación de osteoblastos (indinavir, tenofovir), de osteoclastos (ritonavir) o que potencian la actividad osteoclástica (ritonavir, saquinavir, nelfinavir). La osteoporosis se asoció con este tipo de drogas y fue reportada en el 3-23% según las cohortes, sin evidencia de asociación con la duración del tratamiento. Se publicaron casos de osteopenia en el 22% de los pacientes, pero actualmente se cuestiona la implican-

cia de los inhibidores de proteasa en la disminución ósea acorde con nuevos hallazgos y el estadio clínico en que dichas drogas son prescriptas.

d) Aspectos farmacológicos implicados en la disminución de la densidad mineral ósea y fracturas de los casos reportados

Los pacientes presentaron clínica de afectación osteorradicular luego de ser medicados con ISRS. Tenían carga viral indetectable hacía 7 años promedio, planes antirretrovirales sin inhibidores de proteasa, sin comorbilidades clínicas relevantes ni relacionadas con el metabolismo fosfocálcico, todas características que descartan la influencia del VIH como causante de los cuadros óseos acorde con los reportes. La sintomatología comenzó, en promedio, a las 5 semanas de instaurados los ISRS acorde con los reportes y se detectó disminución de la DMO en rango de osteopenia en columna lumbar y fémur (los casos de fracturas se clasifican como debidos a osteoporosis).

Es una limitación del presente trabajo no tener registro de la DMO anterior al uso de ISRS, pero acorde con la estabilidad clínico-bioquímica sostenida, la respuesta por suspensión del ISRS y la evidencia científica reportada, se verifica una asociación (no causante primaria) entre el antidepresivo y la sintomatología correlativa con los hallazgos en estudios. No se reportan interacciones entre los ISRS y los antirretrovirales utilizados.

Conclusiones

Los ISRS alteraron la densidad mineral ósea en pacientes VIH+ tratados con antirretrovirales, con casos de fracturas. Su mecanismo pudo ser secundario al efecto del ISRS en el hueso bloqueando vías serotoninérgicas, como a la acción sinérgica con inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores no declaran conflictos de interés ■

Referencias bibliográficas

- Halbreich U, Rojansky N, Halbreich U, Rojansky N, et al. Decreased bone mineral density in medicated psychiatric patients. *Psychosom Med* 1995; 57: 485-491.
- Schweiger U, Deuschle M, Körner A, Lammers CH, Schmider J, Gotthardt U, et al. Low lumbar bone mineral density in patients with major depression. *Am J Psychiatry*. 1994; 151: 1691-1693.
- Whooley MA, Kip KE, Cauley JA, Ensrud KE, Nevitt MC, Browner WS. Depression, falls and risk of fracture in older women. *Arch Intern Med* 1999; 159: 484-490.
- Battaglini R, Fu J, Ersoy U, Joe M, Sedaghat L, Stashenko P. Serotonin regulates osteoclast differentiation through its transporter. *J Bone Miner Res* 2004; 19: 1420-1431.
- Gustafsson BI, Thommesen L, Stunes AK, Tommeras K, Westbroek I, Waldum HL, et al. Serotonin and fluoxetine modulate bone cell function in vitro. *J Cell Biochem* 2006; 98: 139-151.
- Hubbard R, Farrington P, Smith C, Smeeth L, Tattersfield A. Exposure to tricyclic and selective serotonin reuptake inhibitor antidepressants and the risk of hip fracture. *Am J Epidemiol* 2003; 158: 77-84.
- Liu B, Anderson G, Mittmann N, To T, Axcell T, Shear N. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors or tricyclic antidepressants and risk of hip fractures in elderly people. *Lancet* 1998; 351: 1303-7.
- Richards JB, Papaioannou A, Adachi JD, Joseph L, Whitson HE, Prior JC, et al. Effect of selective serotonin reuptake inhibitors on the risk of fractures. *Arch Intern Med* 2007; 167: 188-194.
- Schneeweiss S, Wang PS. Association between SSRI use and hip fractures and the effect of residual confounding bias in claims database studies. *J Clin Psychopharmacol* 2004; 24: 632-638.
- Ensrud KE, Blackwell T, Zhang XW, Wren KM. Central nervous system active medications and risk for fractures in older women. *Arch Intern Med* 2003; 163: 949-957.
- Furlan PM, Ten Have T, Cary M, Zemel B, Wehrli F, Katz IR, et al. The role of stress-induced cortisol in the relationship between depression and decreased bone mineral density. *Biol Psychiatry* 2005; 57: 911-7.
- Warden SJ, Bliziotis MM, Wren KM, Eshleman AJ, Turner CH. Neural regulation of bone and the skeletal effects of serotonin (5-hydroxytryptamine). *Mol Cell Endocrinol* 2005; 242: 1-9.
- Westbroek I, van der Plas A, de Rooij KE, Klein-Nulend J, Nijweide PJ. Expression of serotonin receptors in bone. *J Biol Chem* 2001; 276 (31): 28961-8.
- Amorosa V, Tebas P. Bone disease and HIV infection. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 108-14.
- Benbrik E, Chariot P, Bonavaud S, Ammi-Saïd M, Frisdal E, Rey C, et al. Cellular and mitochondrial toxicity of zidovudine (AZT), didanosine (ddI) and zalcitabine (ddC) on cultured human muscle cells. *Journal of Neurological Sciences* 1997; 149: 19-25.
- Tebas P, Powderly WG, Claxton S, Marin D, Tantisiriwat W, Teitelbaum SL, et al. Accelerated bone mineral loss in HIV-infected patients receiving potent antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14: F63-F67.
- Anderson IM. Meta-analytical studies on new antidepressants. *Br Med Bull* 2001; 57: 161-78.
- Bliziotis MM, Eshleman A, et al. Neurotransmitter action in osteoblasts: expression of a functional system for serotonin receptor activation and reuptake. *Bone* 2001; 29: 477-486.
- Bliziotis MM, Eshleman A, Zhang XW, Wren KM. Serotonin transporter and receptor expression in osteocytic MLO-Y4 cells. *Bone* 2006; 39: 1313-1321.
- Miller RE, Shahmanesh M. Polyphenotypic expression of mitochondrial toxicity caused by nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *Antiviral Therapy* 8; 3: 253-257.