

Osteoporosis en pacientes con hepatopatías crónicas: una complicación tardía poco conocida

Osteoporosis in patients with chronic liver disease: An unfamiliar late complication

Hernán David García Botina, MD,¹ Nathalia Córdoba Ramírez, MD,¹ Juan Ignacio Marín, MD,² Juan Carlos Restrepo Gutiérrez, MD, MSc PhD.²

¹ Grupo de Gastrohepatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia.

² Grupo de Gastrohepatología, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

Fecha recibido: 21-05-11
Fecha aceptado: 11-10-11

Resumen

La osteodistrofia hepática es una complicación tardía frecuente en las enfermedades hepáticas crónicas; los pacientes comúnmente presentan disminución de la densidad mineral ósea, osteopenia, osteoporosis y fracturas. En la práctica clínica aún no se han implementado estrategias para disminuir su incidencia y evitar comorbilidades y mejorar la calidad de vida. La fisiopatología es pobremente entendida. Existe controversia acerca del uso de pruebas de tamización en esta población, con énfasis a quiénes se deben realizar, en qué momento de su enfermedad y cada cuánto tiempo. Se han encontrado factores de riesgo que son dependientes y no de las hepatopatías, los cuales influyen en la historia natural de la osteodistrofia hepática y deben ser tenidos en cuenta para la tamización, seguimiento y tratamiento. Las recomendaciones para el tratamiento son ampliamente discutidas, pero se centran principalmente en disminución de factores de riesgo, fármacos antirresortivos y suplementos de calcio y vitamina D.

Palabras clave

Osteodistrofia hepática, osteoporosis, enfermedad hepática crónica, densidad mineral ósea, fracturas.

Abstract

Hepatic osteodystrophy is a frequent late complication in chronic liver diseases in which patients usually present bone mineral density reduction, osteopenia, osteoporosis and fractures. Strategies to decrease incidence, avoid comorbidity and improve patient quality of life have yet to be implemented in clinical practice. Hepatic osteodystrophy's pathophysiology is poorly understood. There is controversy about the use of screening tests especially regarding which patients are eligible, at what moment of the disease and with what frequency. Risk factors which are dependent on liver disease and other risk factors which are not liver disease dependent have been identified, all of which affect the natural history of hepatic osteodystrophy and all of which must be taken into account for screening, checkups and treatment. Recommendations for treatment are widely discussed but focus mainly on reduction of risk factors, antiresorptive drugs, calcium supplements and vitamin D.

Key words

Hepatic osteodystrophy, osteoporosis, chronic liver disease, bone mineral density, fractures.

INTRODUCCIÓN

La cirrosis hepática genera una serie de cambios en el organismo de quien la padece, especialmente cuando se desarrolla de manera crónica. El término osteodistrofia hepática se refiere principalmente a osteomalacia y osteoporosis

en presencia de enfermedad hepática crónica (1); se ha encontrado una asociación más frecuente de cirrosis (virus de hepatitis C en un porcentaje del 50%, virus de hepatitis B en un 10%, hepatopatía alcohólica en un 30% y enfermedad autoinmune) con osteoporosis: 12 a 55% en diferentes series (2-4), a diferencia de los hallazgos de osteomalacia

en estos pacientes, que son por lo general infrecuentes (5) y que se reportan vinculados a enfermedades colestásicas tales como la cirrosis biliar primaria (CBP) y la colangitis esclerosante (6).

La fisiopatología de la osteoporosis en pacientes cirróticos no es completamente comprendida, afecta principalmente el hueso trabecular y se caracteriza por densidad mineral ósea (DMO) disminuida, pobre función de los osteoblastos, aumento de la actividad de las células osteoclasticas y niveles bajos de osteocalcina (6). Sin embargo, se sabe que la osteoporosis está relacionada directamente con el tipo, severidad y progresión de la enfermedad hepática.

En pacientes cirróticos se presenta una disminución en los niveles de 25 hidroxivitamina D y 1,25 dihidroxivitamina D, además de una pérdida de la densidad mineral ósea, hecho más frecuente en la espina dorsal.

El diagnóstico de osteoporosis en pacientes cirróticos requiere de una alta pericia clínica, pues en las etapas iniciales no se presenta sintomatología.

PREVALENCIA DE OSTEOPOROSIS EN PACIENTES CON HEPATOPATÍAS CRÓNICAS

La prevalencia de osteoporosis en enfermedades crónicas del hígado se puede resumir en la tabla 1 (5), la cual reúne varios estudios realizados principalmente en pacientes con enfermedades crónicas colestásicas, cirrosis biliar primaria y una serie de pacientes con enfermedades hepáticas mixtas.

Los porcentajes de osteopenia y osteoporosis según la Fundación Europea de Osteoporosis y Enfermedad Ósea, la Fundación Nacional de Osteoporosis de los USA y el WHO (7), al igual que la OMS (8) han establecido y aceptado 4 categorías de diagnóstico (9):

- (T score): normal: Densidad mineral ósea (DMO) no mayor a 1, desviación estándar (DE) por debajo de la T score.
- Masa ósea baja u osteopenia: DMO mayor a 1 pero inferior a 2,5 DE por debajo de la T score.
- Osteoporosis: DMO mayor a 2,5 DE.
- Osteoporosis severa o establecida: DMO mayor a 2,5 DE y 1 ó más fracturas de compresión vertebrales.

Es necesario tener en cuenta que debido a los diferentes criterios densitométricos de osteoporosis utilizados por los distintos estudios, en la tabla 1 se resume la información sobre los estudios con criterios definidos para la osteoporosis (T-score > 2,5 en las mujeres posmenopáusicas, o Z-score > 2 en hombres menores de 50 años de edad y mujeres premenopáusicas).

En pacientes con colestasis crónica, la osteoporosis se ha reportado recientemente en una serie de 185 pacientes españoles de sexo femenino que hasta en un 37%,

la columna lumbar se ve más afectada que el cuello del fémur (10).

En un estudio realizado por Joe George y col, en India en 2009, se encontró disminución de la DMO en 68% de los pacientes con cirrosis analizados, los cuales fueron divididos por grupos según la etiología de la misma y se halló que en el grupo con hepatitis B hubo una prevalencia de 72%, en el de hepatitis C de 100% y en el de alcohol de 56,7%. El estudio también reveló que la pérdida de DMO fue igual para todas las clasificaciones según la puntuación del Child (11). La afectación fue mayor y más severa en el hueso trabecular (espina lumbar), en comparación con el hueso cortical (cuello del fémur). La media de las mediciones densitométricas fue de $-2,28 \pm 1,1$ en espina, $-1,27 \pm 0,74$ en cadera, $-1,3 \pm 0,8$ trocánter; y $0,75 \pm 0,86$ en el cuello femoral (12).

Del mismo modo, Menon et al encontraron que hasta 20% de los pacientes de CBP, en una gran serie de la Clínica Mayo presentó osteoporosis (16). Se demostró que la osteoporosis es más frecuente en mujeres con CBP que en mujeres sanas (10, 16, 19). Existe el debate de si la osteoporosis es una complicación específica de la CPB, o simplemente está relacionada con la edad posmenopáusica en las mujeres (17, 18).

En los trastornos no colestásicos como hemocromatosis (25 a 34%) (23, 30) y otras causas de hepatopatías crónicas más frecuentes, secundaria a virus o a la ingesta de alcohol, los datos no son concluyentes (4, 20).

En cuanto a la hepatitis viral crónica y su tratamiento con ribavirina e interferón, se han producido resultados contradictorios, con estudios que no muestran relación significativa (31) a diferencia de otros que muestran prevalencias cercanas al 100% (12).

También se ha buscado la relación entre la terapia antirretroviral contra la hepatitis y el desarrollo de osteopenia sin evidencia concluyente (6, 32-37).

El consumo de alcohol conlleva alteraciones funcionales del hígado, y está directamente implicado en la disminución de la DMO; además, aumenta hasta 2 veces el riesgo de fractura. Se puede definir como consumo de riesgo de la siguiente manera (38):

- Hombres: 280 gr/semana ó 40 gr/día de alcohol puro.
- Mujeres: 168 gr/semana ó 24 gr/día de alcohol puro.
- En un solo día 80 gramos, al menos una vez al mes, aunque no exceda el límite semanal.
- Cualquier consumo en mujeres embarazadas, patologías que desaconsejen su consumo y tratamientos incompatibles con la ingesta de alcohol y menores de 18 años.

En diversos estudios se ha encontrado que un alto porcentaje de pacientes con alcoholismo crónico tiene una impor-

Tabla 1. Prevalencia de osteoporosis y fracturas en pacientes con enfermedad hepática.

| Autor/ Año | Casos n | Edad (Med/Ran) | Fem % | Post menop% | Ospep Diagn | Ostp % | %Fx vert | %Fx Perif | Otras Fx% | Etiología de enfermedad hepática % | | | | | Otra | EHA |
|----------------------------------|---------|----------------|-------|-------------|-------------|--------|----------|-----------|-----------|------------------------------------|-------|--------|-------|-----|------|-----|
| | | | | | | | | | | Alcoh | Viral | Colest | Cript | HMC | | |
| Cirrosis biliar primaria | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Guañabens et al, (13) | 38 | 51 (37-62) | 100 | 63 | DPA | 45 | 13 | NR | 13 | | | 100 | | | | 94 |
| Springer et al, (14) | 72 | 55 (34-81) | 100 | 68 | DPA | 24 | | | | | | 100 | | | | 11 |
| Parés et al, (15) | 61 | 54 ± 1.1 | 100 | 79 | DXA | 21 | 10 | 10 | 13 | | | 100 | | | | 26 |
| Menon et al, (16) | 176 | 53 (29-72) | 83 | 45 | DXA | 20 | | | | | | 100 | | | | 59 |
| Newton et al, (17) | 272 | 62 ± 0,7 | 94 | 63 | DXA | 31 | | | | | | 100 | | | | 54 |
| Solerio et al, (18) | 133 | 53 (21-81) | 100 | 70 | DXA | 35 | | | | | | 100 | | | | 39 |
| Guañabens et al, (19) | 142 | 54 ± 0,8 | 100 | 69 | DXA | 31 | 14 | 11 | 14 | | | 100 | | | | 26 |
| Guichelaar et al, (3) | 156 | 53 ± 0,7 | 86 | 76 | DXA | 44 | 22 | NR | 22 | | | 100 | | | | 100 |
| Guañabens et al, (10) | 185 | 56 (28-79) | 100 | 82 | DXA | 32 | 11 | 12 | 21 | | | 100 | | | | 23 |
| Enfermedad hepática mixta | | | | | | | | | | | | | | | | |
| Diamond et al, (4) | 115 | 50 (20-74) | 37 | 30* | QCT | 16** | 16 | 17 | 28 | 35 | | 22 | | 21 | 22 | 52 |
| Bonkovsky et al, (20) | 133 | 47 (18-80) | 47 | | DPA | 26 | | | | 24 | | 26 | 36 | | 14 | 86 |
| Chen et al, (21) | 74 | 64 ± 1,2 | 0 | | DPA | 20** | 7 | ND | 7 | 12 | 73 | | 14 | | 1 | 100 |
| Monegal et al, (22) | 56 | 50 (32-60) | 32 | 74 | DXA | 26** | 22 | NR | 22 | 24 | 65 | 11 | | | | 100 |
| Sinigaglia et al, (23) | 32 | 52 (31-69) | 12 | | DXA | 28 | | | | | | 100 | | | | 53 |
| Ninkovic et al, (24) | 37 | 51 (32-65) | 46 | 77 | DXA | 39 | 35 | NR | 35 | 16 | 22 | 35 | 11 | | 3 | 13 |
| Ninkovic et al, (25) | 243 | 51 ± 0,7 | 47 | 73 | DXA | 37 | | | | 19 | 30 | 29 | 7 | 2 | | 13 |
| Carey et al, (26) | 207 | 51 (32-68) | 37 | 48 | DXA | 20 | 14 | 10 | 24 | 67 | 33 | | | | 0 | 100 |
| Sokhi et al, (27) | 104 | 54 ± 1,3 | 48 | 70 | DPA | 12 | | | | 15 | 66 | 8 | | | 10 | 100 |
| Guggenbuhl et al, (28) | 38 | 47 ± 1,5 | 0 | | DXA | 34 | | | | | | | | 100 | | NR |
| González-Calvin et al, (29) | 84 | 65 (55-80) | 100 | 100 | DXA | 43 | | | | | | 100 | | | | 100 |
| Valenti et al, (30) | 87 | 51 ± 1,2 | 20 | 47 | DXA | 25 | | | | | | | | 100 | | NR |

HMC: Hemocromatosis. HC: Hepatitis crónica. EHA: Enfermedad hepática avanzada **Osteoporosis Z score < 2,0.

Tomado de Guañabens N, Parés A. Liver and bone. Archives of Biochemistry and Biophysics [serial on the Internet]. 2010; 503.

tante disminución de la DMO, y que hasta un 29% presenta osteoporosis, independientemente del compromiso hepático (39-43).

Se ha visto que posterior a dos años o más de abstinencia hay una mejoría significativa en cuanto a la masa ósea y el consecuente riesgo de fractura (41).

El porcentaje de osteoporosis según los criterios densitométricos antes expuestos se ha reportado en un 24-38% de pacientes con hepatopatías crónicas según lo anotado en la tabla 1 (5). Guichelaar et al informaron sobre una serie de 360 pacientes con enfermedad colestásica avanzada (PBC y colangitis esclerosante primaria) que el 38% de los pacientes tenía osteoporosis, el 39% osteopenia y solo el 23% de los pacientes una masa ósea normal.

Otras series muestran porcentajes que van desde 12% a 55%, en los cuales hay variedad en cuanto a edad, etiología y severidad de enfermedad hepática, estado nutricional e hipogonadismo (1-4).

Muchos de los pacientes con enfermedad hepática terminal son candidatos a recibir trasplante (44), este último se ha relacionado desde hace algunas décadas con la aparición de osteoporosis y el aumento en el riesgo de fracturas, especialmente lumbares (1, 5), esto se presenta principalmente durante los primeros meses postrasplante, periodo que se caracteriza por pérdida significativa de la masa corporal, por factores tales como el uso de inmunosupresores, glucocorticoides, lo cual se revisará más adelante. Se ha comprobado que al cabo de 3 meses la DMO disminuye alrededor del 6%. Tras un seguimiento adecuado la DMO lumbar alcanza valores de referencia 2 años después de la cirugía; sin embargo, la DMO femoral puede tardar hasta 5 años en recuperar los valores de referencia.

El trasplante es una causa adicional de osteoporosis y fracturas, en particular durante los primeros meses después de la cirugía, un periodo que se asocia con una alta tasa de pérdida ósea (5, 10, 45).

PREVALENCIA DE FRACTURAS EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA CRÓNICA

La prevalencia de fracturas en pacientes con enfermedad hepática crónica ha sido analizada en algunos estudios, que se presentan en la tabla 1. Se ha observado un rango de prevalencia de 7-35% (4, 5, 16, 19). En un estudio realizado recientemente por Parés y Guañabens se incluyeron 170 pacientes con cirrosis biliar primaria y se observó que la prevalencia de fracturas vertebrales fue de 11,2%, de no vertebrales de 12,2% y de fracturas en general de 20,8% (10). En la enfermedad alcohólica la prevalencia ha sido escasamente evaluada. En un estudio realizado a 76 hombres con cirrosis alcohólica se encontraron fracturas en 36% de ellos (22). En efecto, se ha relacionado el consumo de alcohol con la aparición de fracturas. En un metanálisis se evaluó la presentación de fracturas osteoporóticas en pacientes que no consumían alcohol, frente a aquellos que bebían más de 2 copas por día, y se encontró que en estos últimos había mayor riesgo de fracturas de cadera y de disminución de la DMO (46). Las fracturas vertebrales son frecuentes en

pacientes en estadios terminales de cirrosis y después del trasplante, mayoritariamente en los próximos 6-12 meses (22, 24, 41) con una incidencia del 22-65% (16). Las más altas tasas de fracturas se encuentran en aquellos pacientes inmunosuprimidos con enfermedades colestásicas (5).

FISIOPATOLOGÍA DE LA OSTEODISTROFIA HEPÁTICA

El sistema óseo hace parte de uno de los principales del organismo. Posee componentes celulares activos y matriz ósea. Tiene funciones clave, entre las cuales destacan proporcionar protección y soporte a las partes blandas y órganos como los pertenecientes al sistema cardiovascular; ser anclaje del sistema muscular, permitiendo de ese modo el movimiento corporal; servir de reservorio de iones como el calcio, fósforo, y actuar como depósito activo de la médula ósea, cumpliendo un papel protagónico en la hematopoyesis (47) (figura 1).

El mantenimiento de la regulación ósea depende de la correcta integración de la densidad ósea y la calidad del hueso, entendida esta última como arquitectura, recambio, acúmulo de lesiones y mineralización.

La ruptura en el equilibrio de la regulación ósea llevará a fragilidad e incremento del riesgo de fracturas, que es sustentado en las estadísticas que indican que la probabilidad de que una persona de 50 años desarrolle una fractura de cadera, es de 14% para las mujeres y de 5-6% para los hombres (48), así como el desarrollo de algún tipo de deformidad vertebral en un 25% de las mujeres posmenopáusicas (49).

Los osteoclastos son células multinucleadas cuyos progenitores son los monocitos circulantes y cumplen la importante función de la degradación de la matriz ósea. Los osteoblastos son células originadas del mesénquima, involucradas en la producción de proteínas de la matriz esquelética y en la mineralización de la estructura ósea luego de la acción de los osteoclastos. Por lo tanto las actividades osteoclástica y osteoblástica deben permanecer en estrecho equilibrio para conservar la masa ósea constante. Se cree que factores liberados por los osteoclastos representan la señal activadora de la acción de los osteoblastos. En contraparte, los osteoblastos liberan sustancias como RANK-L y factor estimulante de colonias de monocitos (M-CSF) que se encargan de estimular la acción osteoclástica, siendo RANK-L la principal citoquina involucrada, ya que al unirse a su receptor RANK en el osteoclasto permite la diferenciación y activación de esta célula (50). Los osteoblastos también segregan osteoprotegerina (OPG), un receptor señuelo que impide la unión RANK.- RANK-L (51). Es importante mencionar las hormonas, citoquinas y vitaminas que también actúan en este microambiente de los osteoblastos y los osteoclastos para regular los diferentes aspectos de la mineralización y la resorción ósea.

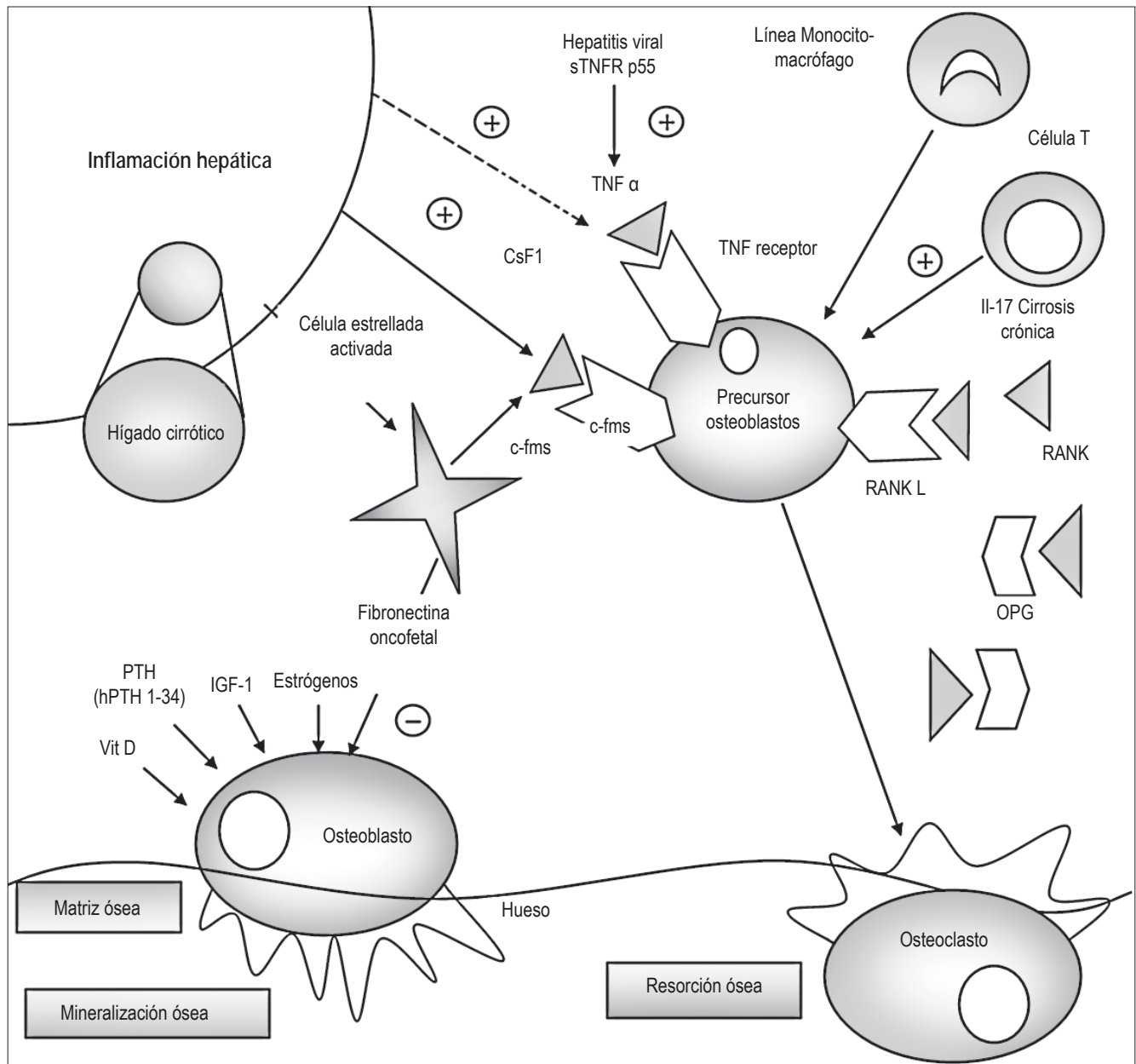


Figura 1. Fisiopatología de la osteodistrofia hepática. Las flechas continuas representan las vías establecidas, las flechas discontinuas representan las vías acerca de las cuales no se tiene la suficiente evidencia. Los precursores de los osteoclastos son activados por citoquinas proinflamatorias como el TNF α , cuyos niveles se incrementan en los pacientes con hepatitis viral y enfermedad hepática alcohólica. El factor estimulante de colonias 1 (Csfl) se une a su receptor c-fms para inducir la osteoclastogénesis. Se ha demostrado aumento de los niveles Csfl en pacientes con enfermedad hepática colestásica, lo que podría ser inducido por la inflamación de este órgano. IL-17 es una citoquina producida por un subconjunto de los linfocitos T (células Th 17), que se incrementa en pacientes con enfermedad hepática asociada de alcohol y, potencialmente, induce la pérdida de hueso. RANKL es un regulador clave de la función de los osteoclastos, que se une a su receptor RANK para inducir la osteoclastogénesis. OPG es un receptor señuelo que inhibe RANKL. El eje de la RANKL-RANK-OPG puede o no tener un papel importante en la pérdida ósea asociada con la enfermedad crónica del hígado. La vitamina D, la PTH, el IGF-I, y fibronectina oncofetal afectan la formación de osteoblastos. La fibronectina oncofetal producida por las células estrelladas activadas suprime los osteoblastos y la formación ósea en pacientes con cirrosis biliar primaria. La secreción intermitente de HPTH 1-34 estimula la función de los osteoblastos, pero no ha sido estudiada en pacientes con enfermedad hepática (50). Modificado de Nakhbandi A, Schalk W. Current understanding of osteoporosis associated with liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6(11): 660-70. Review.

OSTEOPOROSIS Y FACTORES DE RIESGO

Como se había enunciado anteriormente, la osteoporosis se define como “una enfermedad sistémica del esqueleto, caracterizada por una baja masa ósea y un deterioro en la microarquitectura del tejido óseo, que comportan un aumento en la fragilidad del hueso y el consecuente incremento del riesgo de fracturas” (48). Esta definición también la adopta la OMS. El significado clínico corresponde a las fracturas que surgen como consecuencia de la afección y su morbilidad y mortalidad (52).

La etiología de la osteopatía en los pacientes con enfermedad hepática crónica no se ha clarificado todavía. Distintos autores han propuesto que en la aparición de la osteodistrofia hepática pueden intervenir diversidad de factores. Entre ellos, destacan el estado nutricional, el alcoholismo activo, el ejercicio físico, tóxicos como el tabaco, enfermedades como la diabetes, las fracturas en la edad adulta y la gravedad clínica de la hepatopatía. El estado nutricional se puede evaluar mediante la medición de pliegues cutáneos y la jerarquía de gravedad de la cirrosis por medio de la clasificación de Child-Pugh (11). El resto de variables se determinan gracias a la realización de la historia clínica a los pacientes en estudio (53).

Existen ciertos factores de riesgo para el desarrollo de la osteoporosis, que son independientes de la densidad mineral ósea, nombrados en la tabla 2 (1).

Tabla 2. Factores de riesgo para la osteoporosis, independientes de la DMO.

| |
|--|
| Fractura por fragilidad anterior |
| Terapia con glucocorticoides orales (> 5 mg durante 3 meses) |
| Índice de masa corporal (< 19 kg/m ²) |
| Consumo de alcohol (> 3 unidades/día) |
| Historia materna de fractura de cadera |
| Edad |

Otros factores recientemente descritos y que han tomado importancia son (54):

- Artritis reumatoidea, la cual puede presentarse en un contexto de autoinmunidad tal como en la hepatitis autoinmune.
- Diabetes mellitus tipo 2, de presentación común en pacientes con hígado graso enmarcados en el síndrome metabólico.

Estos factores se encuentran generalmente en los pacientes con enfermedad hepática crónica, además de otros adicionales e incluyen la mala nutrición, el consumo excesivo de alcohol, el hipogonadismo, y el uso de corticosteroides (1).

En el estudio realizado por Joe George y col (12) se encontró que la baja actividad física, pobre exposición al sol, deficiencia de vitamina D y bajos niveles de IGF 1 estaban relacionados con la disminución de la DMO y mayor probabilidad de fracturas en pacientes con enfermedades crónicas.

En un estudio de 76 hombres que bebían alcohol, más de 216 gramos/día durante más de 24 años, solo el 22% tenía histología hepática anormal, y 30% tenía fracturas vertebrales por compresión, aunque solo el 4% era sintomático. El consumo de alcohol acumulado en los hombres también ha sido inversamente proporcional a la densidad mineral ósea (45).

Reducción de los niveles séricos de testosterona que ocurre en forma activa en los pacientes alcohólicos y con cirrosis, probablemente también contribuye a la osteoporosis. Bajos niveles de vitamina D también se han reportado en un tercio de los alcohólicos con una baja DMO, y se ha demostrado en un estudio que suplementar la vitamina D mejora la densidad mineral ósea en la muñeca en algunos pacientes (55).

El hipogonadismo de larga data en los hombres está asociado con aumento de la remodelación y reducción de la formación ósea, que es reversible con el reemplazo hormonal adecuado (1). En el hipogonadismo, los niveles de testosterona libre van aumentando hasta en un 75% de los pacientes con cirrosis que necesitan el trasplante, pero no está relacionado con la etiología de la cirrosis (56, 57).

DIAGNÓSTICO

La densitometría ósea es el procedimiento preciso para establecer el diagnóstico de la osteoporosis (58).

Los pacientes con enfermedad hepática crónica deben ser evaluados para descartar osteoporosis y osteopenia, especialmente aquellos con los siguientes factores de riesgo: consumo crónico de alcohol, tabaquismo, menopausia temprana, índice de masa corporal (IMC) < 19 kg/m², hipogonadismo masculino, amenorrea secundaria por más de 6 meses, hemocromatosis, historia familiar de fracturas y de osteoporosis, tratamiento con glucocorticoides 5 mg/d por más de 3 meses (5).

Sin embargo, existe controversia sobre el momento indicado para pedir una densitometría ósea y algunos autores han llegado al consenso que se debe realizar esta prueba cuando el paciente tenga fracturas previas, tenga exposición a los glucocorticoides y antes de trasplante hepático. Además, parece apropiada la evaluación de la DMO en cirrosis biliar primaria, colestasis crónica, cirrosis y en individuos que presenten los factores de riesgo mencionados con anterioridad, o que se les haya realizado trasplante (19).

Otro tema de discusión surge al definir la frecuencia de las mediciones de la DMO, ya que se recomienda que sea cada uno o dos años en pacientes con colestasis crónica con factores de riesgo, pacientes tratados con glucocorticoides y en trasplante de hígado; y mediciones cada tres años en pacientes que hayan tenido resultados normales en las pruebas y también en aquellos que tengan bajo riesgo de desarrollar osteoporosis (5).

La Asociación Americana de Gastroenterología presentó unas guías que sugieren que la densidad mineral ósea debería ser medida a todos los pacientes con diagnóstico de cirrosis biliar primaria, o pacientes con bilirrubinas tres veces por encima del límite superior. En un estudio realizado en la clínica Mayo se encontró que 26% de los pacientes con colangitis esclerosante primaria requerían de trasplante hepático y que además cumplían los criterios para osteoporosis, por lo cual a este grupo de pacientes se les indicó una evaluación de la mineralización periódicamente (1, 3).

Las pruebas de tamización se deben realizar con el objetivo de prevenir la aparición o recurrencia de fracturas (59), puesto que estas se asocian con una disminución en la calidad de vida. Además de la densitometría ósea de espina lumbar y fémur, están indicadas radiografías lumbares y dorsales para descartar las fracturas vertebrales, mediciones de calcio sérico, hormona paratiroidea, fósforo y vitamina D. También sería importante realizar pruebas de función renal y mediciones de PTH en pacientes con complicaciones crónicas de la cirrosis como el síndrome hepatorenal tipo 2, condición que podría empeorar la mineralización ósea.

La medición de los marcadores bioquímicos de recambio óseo puede ser útil para supervisar la respuesta individual al tratamiento para la osteoporosis, tales como fosfatasa alcalina, osteocalcina sérica, péptido sérico de procolágeno tipo I (Formación), N telopéptido, C telopéptido, desoxipiridinolina (Resorción) (60). Sin embargo, hay poca información acerca de su modificación en la enfermedad hepática crónica, dado que el grado de fibrosis hepática puede interferir con los niveles de estos marcadores (59, 61). La biopsia ósea solo está indicada cuando se sospechan trastornos en la mineralización, condiciones poco comunes en enfermedad del hígado (62).

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Dentro de las medidas destinadas a prevenir la pérdida de la DMO y la aparición de osteoporosis se encuentran en primera instancia la disminución de los factores de riesgo, como el alcohol, el índice de masa corporal, el consumo de tabaco, entre otros. También está recomendado el ejercicio

físico en pacientes que no estén contraindicados por otras patologías.

En un estudio realizado en el hospital de Basurto (Bilbao) con 75 hombres cirróticos, el 82,3% de los participantes presentaban pérdida ósea en la columna lumbar y el 17,7% en ambos cuellos femorales; el porcentaje de grasa fue de 28,92% en los no osteopénicos y 27,69% en los sujetos osteopénicos; igualmente, el porcentaje de grasa fue levemente menor para el grupo de osteopenia (9). Aunque este estudio concluyó que los porcentajes de grasa y el estado nutricional no se relacionan con la pérdida de masa ósea, en la literatura existen estudios que apoyan la relación entre pobre estado nutricional y disminución de la DMO.

Es importante dar a los pacientes suplementos de calcio (1000 a 1500 mg/dL) y vitamina D (260 mgr de hidroxivitamina D durante dos semanas) o vitamina D3 oral (800 U/día ó 5000 U/semana), o incluso las dosis requeridas para mantener los niveles normales cuando es posible realizar mediciones periódicas (5). Sin embargo, no se han realizado estudios que propongan una dosis particular como suplemento de vitamina D y calcio en pacientes con hepatopatías crónicas; un esquema más sencillo sería el de 800 UI de vitamina D y 1 gramo de calcio cada día.

En un estudio realizado con 25 pacientes que presentaban cirrosis alcohólica y que además tenían niveles séricos de vitamina D bajos, se suplementó con hidroxivitamina D3 y hubo un aumento de la DMO en comparación con la medición inicial. En otro estudio de 76 pacientes con cirrosis, el uso de 1 alfa 25 hidroxivitamina D3 resultó en un breve incremento de la DMO en la espina lumbar, pero no se tienen datos sobre si el suplemento realmente disminuye el riesgo de fracturas. En pacientes con mala absorción se pueden requerir dosis más altas (63, 64).

El reemplazo hormonal ha sido pobremente estudiado en pacientes con hepatopatías crónicas dado que se considera que los niveles altos de etinilestradiol puede empeorar la condición de base, sobre todo en mujeres cuya fibrosis hepática está avanzada. Aunque varios estudios demuestran que el reemplazo hormonal puede usarse de manera segura en este grupo de pacientes. Preferiblemente se debe utilizar por vía subdérmica pues se reduce a un mínimo la carga que el hígado enfermo tiene que recibir, la dosis recomendada es de 50 mcg/día. Se recomienda que la duración del tratamiento sea de 5 a 10 años, aunque en la actualidad no se tienen guías que recomienden un tiempo específico de tratamiento. No se ha estudiado de manera acuciosa la relación con la DMO y los pocos estudios existentes demuestran un incremento en la mineralización ósea. El reemplazo con testosterona ha demostrado beneficio en cuanto a la DMO en pacientes hombres con hipogonadismo, pero no se ha estudiado en pacientes con hepatopatías crónicas (5,

59, 61). Aunque se desconoce el porcentaje de pacientes cirróticos con hipogonadismo, se cree que es alto, en especial en etapas tardías de la enfermedad. Se sabe que los niveles elevados de testosterona pueden aumentar el riesgo de hepatocarcinoma, por lo cual el reemplazo se debe hacer evaluando el riesgo-beneficio de cada paciente. Se prefiere al igual que con los estrógenos la vía subdérmica.

El uso de bisfosfonatos es ampliamente utilizado en el tratamiento de la osteoporosis con resultados favorables sobre la DMO y sobre la disminución del riesgo de fracturas vertebrales y no vertebrales. No se han realizado estudios donde se compare la efectividad de los tipos de bifosfonatos. El alendronato puede ser usado a dosis de 10 a 70 mg dosis semana, pero hay que tener en cuenta que puede causar ulceración esofágica por lo que se debe usar con precaución en pacientes con hipertensión portal que pueden desarrollar várices esofágicas; esta complicación no se ha reportado con el uso de risedronato. El etidronato cíclico se ha usado con seguridad por varios años sin complicaciones. El uso de bisfosfonatos toma importancia en el tratamiento de prevención de osteoporosis en pacientes que reciben glucocorticoides para su enfermedad de base; hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, etc., en donde han demostrado el mejoramiento de la DMO, al igual que en pacientes pre y postrasplante. El ácido zoledrónico, un potente bifosfonato, dado al plazo de 7 días postrasplante y luego a los 1, 3, 6 y 9 meses reduce de manera significativa la pérdida aguda de masa ósea (1, 65).

Estos fármacos deben tomarse 2 horas antes del desayuno, evitando el consumo inmediato de otros medicamentos o suplementos como el calcio, el cual se une a este y lo inactiva. El uso a dosis bajas o pulsátiles de paratohormona (PTH) contribuye a la formación y remodelación ósea, aunque no se ha estudiado en pacientes con hepatopatías crónicas (5, 59, 61).

La calcitonina se ha usado en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis con el objetivo de prevenir las fracturas vertebrales y el aumento de la mineralización con resultados no del todo satisfactorios. La aplicación de calcitonina por vía intramuscular o subdérmica no se ha evaluado en pacientes con hepatopatías crónicas, por lo cual su uso no es recomendado; se limita a una última opción cuando los medicamentos antirresortivos no surten efecto o están contraindicados. Las recomendaciones de la Sociedad Americana de Gastroenterología sobre la osteoporosis en desórdenes hepáticos respalda los tratamientos mencionados anteriormente (64).

CONCLUSIONES

- Osteodistrofia hepática es un término poco usado en la práctica clínica diaria, se refiere a la presencia de osteo-

penia o osteoporosis en pacientes afectados por hepatopatías crónicas; la prevalencia se sitúa alrededor de 12 a 55% según los diferentes estudios analizados, además, esta relacionada con el tipo, evolución y severidad de las mismas.

- Se encontró que en pacientes con infección por virus hepatotropos la prevalencia de osteoporosis fue hasta del 100% y en cirrosis alcohólica de 56,7%.
- La fisiopatología de la osteoporosis en pacientes cirróticos no es completamente entendida, afecta principalmente el hueso trabecular y se caracteriza por disminución en la densidad mineral ósea, pobre función de los osteoblastos, aumento de la actividad de las células osteoclásticas y niveles bajos de osteocalcina.
- En pacientes cirróticos se presenta una disminución en los niveles de 25 hidroxivitamina D y 1,25 dihidroxivitamina D, lo cual puede conllevar a osteomalacia.
- No se tienen unos criterios densitométricos específicos para el diagnóstico de osteodistrofia hepática.
- No se han reportado diferencias en la prevalencia de osteoporosis y fracturas según la clasificación Child Pugh.
- Un periodo crítico en la disminución de la densidad mineral ósea es el que transcurre luego del trasplante hepático, pues se da de manera acelerada, debido, entre otras causas, al uso de inmunosupresores de manera prolongada y pérdida significativa de la grasa corporal, factores de riesgo importantes en el desarrollo de osteoporosis.
- La prevalencia de fracturas en pacientes con hepatopatías crónicas varía de 7 a 35%.
- El consumo de alcohol disminuye notoriamente la DMO y aumenta el riesgo de fracturas 2 veces, pero se ha observado que posterior a dos años o más de abstinencia hay una mejoría significativa en cuanto a la masa ósea y el consecuente riesgo de fracturas.
- Las fracturas vertebrales son frecuentes en pacientes en estadios terminales de cirrosis y después del trasplante, ya que interactúan factores de la enfermedad como altos niveles de citoquinas proinflamatorias y el uso de fármacos como glucocorticoides.
- En la fisiopatología juega un papel importante la desregulación del equilibrio entre la formación y resorción ósea, influenciado por la inflamación y fibrosis hepática (Interleuquinas, fibronectina oncofetal, factor de necrosis tumoral); además de factores asociados a la enfermedad tales como colestasis, consumo crónico de alcohol, uso de medicamentos inmunosupresores, entre otros.
- La densitometría ósea es el procedimiento de elección para realizar el diagnóstico y seguimiento de la osteopatía hepática, la cual debe ser realizada en pacientes

con factores de riesgo asociados (IMC < 19 kg/m², alcoholismo, menopausia temprana, fracturas previas, hipogonadismo, entre otros). También se recomienda la medición en pacientes antes y después del trasplante hepático.

- Actualmente se discute si el seguimiento debe realizarse cada uno o dos años en pacientes con factores de riesgo y cada tres años si las pruebas iniciales fueron normales o presentan bajo riesgo.
- También está indicada la realización de radiografías lumbares y dorsales para descartar las fracturas vertebrales, mediciones de calcio sérico, hormona paratiroidea, fósforo y vitamina D.
- La medición de marcadores biológicos de recambio óseo no está estandarizado, pero se puede usar según el juicio del médico tratante.
- Todos los pacientes requieren de educación acerca de los cambios en el estilo de vida.
- Todos los pacientes deberían recibir diariamente 1-1,2 gramos de calcio elemental y 400-800 UI de vitamina D. La deficiencia de vitamina D debería ser corregida aumentando los niveles séricos de 25 hidroxivitamina D a 25-30 ng/mL.
- En mujeres con hipogonadismo o menopausia antes de los 45 años, la terapia de reemplazo hormonal (se prefiere por vía subdérmica) previene la aparición de osteoporosis.
- En hombres con hipogonadismo se recomienda el uso de testosterona.
- Los bifosfonatos deben considerarse en los pacientes con osteoporosis conocida, con fracturas vertebrales, o en aquellos a los que no se pueda suspender el uso de corticosteroides después 3 meses de tratamiento. Son aprobados por la administración de drogas y comidas de los Estados Unidos (Food and Drug Administration, FDA), para el tratamiento y prevención de fracturas por lo cual pueden ser usados de manera segura en pacientes con hepatopatías crónicas (se debe tener especial precaución en pacientes con hipertensión portal).
- El uso de paratohormona es aprobado por la FDA, aunque su eficacia no se ha evaluado en pacientes con distrofia hepática.

REFERENCIAS

1. Collier J. Bone Disorders in Chronic Liver Disease. *Hepatology* 2007; 46: 1271-8.
2. Gallejo F, Gonzalez J, Muñoz M, Mundi J, Fernandez R, Perez R, et al. Bone mineral density, serum insulin like growth factor I and bone turnover markers in viral cirrhosis. *Hepatology* 1998; 28: 695-9.
3. Guichelaar M, Kendall R, Schmoll J, Malinchoc M, Hay J. Bone mineral density before and after OLT; long-term follow-up and predictive factors 2006; 12:1390-402.
4. Diamond T, Stiel D, Lunzer M, Wilkinson M, Roche J, Posen S. Osteoporosis and skeletal fractures in chronic liver disease. *Gut* 1980; 31: 82-7.
5. Guañabens N, Parés A. Liver and bone. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 2010; 503: 84-94.
6. Wariaghli G, Mounach A, Achemlal L, Benbaghdadi I, Aouragh A. Osteoporosis in chronic liver disease: a case-control study. *Rheumatology International*. 2010; 30: 893-9.
7. Kanis J, editor. Osteoporosis y sus consecuencias. 1 ed. Londres 1996.
8. Valdivia G, Szot J. Epidemiología de la osteoporosis. *Boletín de la escuela de medicina* 1999; 28(1-2).
9. Escalante M, Vicario F, Cubas L, Goiría J, Zuleta M, Cabarcos A, et al. Nutrición, enfermedad ósea y cirrosis alcohólica. *An Med Interna (Madrid)* [serial on the Internet]. 2002; 19.
10. Guanabens N, Cerda D, Monegal A, Pons F, Caballeria L, Peris P, et al. Low Bone Mass and Severity of Cholestasis Affect Fracture Risk in Patients With Primary Biliary Cirrhosis. *Gastroenterology* 2010; 138 (7): 2348-56.
11. Conn H. A peek at the Child-Turcotte classification. *Hepatology*. 1981;1:673-7.
12. George J, Ganesh H, Acharya S, Bandgar T, Shivane V, Karvat A. Bone mineral density and disorders of mineral metabolism in chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15(28): 3516-22.
13. Guanabens N, Pares A, Navasa M. Cyclosporin A increases the biochemical markers of bone remodeling in primary biliary cirrhosis *J Hepatol* 1994; 21: 24-8.
14. Springer J, Cole D, Rubin L, Dudek C, Harewood L. Vitamin D-receptor genotypes as independent genetic predictors of decreased bone mineral density in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2000; 118: 145-51.
15. Pares A, Guanabens N, Alvarez L, Osaba M, Oriola R. Collagen type Ia1 and vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mass in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2001; 33: 554-60.
16. Menon K, Angulo P, Weston S, Dickson E, Lindor K. Bone disease in primary biliary cirrhosis: independent indicators and rate of progression. *J Hepatol* 2001; 35: 316-23.
17. Newton J, Francis R, Prince M, James O, Bassendine D, Jones R. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis revisited *Gut* 2001; 49: 282-7.
18. Solerio E, Isaia G, Innarella R, Farina S, Borghesio E, Framarin L. Osteoporosis: still a typical complication of primary biliary cirrhosis? *Dig Liver Dis* 2003; 35(5): 339-46.
19. Guanabens N, Pares A, Ros I, Caballeria L, Pons F, Vidal S. Severity of cholestasis and advanced histological stage but not menopausal status are the major risk factors for osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 2005; 42(4): 573-7.

20. Bonkovsky H, Hawkins M, Steinberg K, Hersh T, Galambos J, Henderson J, et al. Prevalence and prediction of osteopenia in chronic liver disease. *Hepatology* 1990; 12: 273-80.
21. Chen C, Wang S, Jeng F, Lee S. Metabolic bone disease of liver cirrhosis: Is it parallel to the clinical severity of cirrhosis? *J Gastroenterol Hepatol* 1996; 11: 417-21.
22. Monegal A, Navasa M, Guanabens N, Peris P, Pons F, Martínez de Osaba M. Osteoporosis and bone mineral metabolism disorders in cirrhotic patients referred for orthotopic liver transplantation. *Calcif Tissue Int* 1997; 60: 148-54.
23. Sinigaglia L, Fargion S, Fracanzani A, Binelli L, Battafarano N, Varenna M, et al. Bone and joint involvement in genetic hemochromatosis: role of cirrhosis and iron overload. *J Rheumatol* 1997; 24: 1809-13.
24. Ninkovic M, Skingle S, Bearcroft P, Bishop N, Alexander G, Compston J. Incidence of vertebral fractures in the first three months after orthotopic liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12: 931-5.
25. Ninkovic M, Love S, Tom B, Alexander G, Compston J. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic liver disease prior to liver transplantation. *Calcif Tissue Int* 2001; 69(6): 321-6.
26. Carey E, Balan V, Kremers W, Hay J. Osteopenia and Osteoporosis in Patients With EndStage Liver Disease Caused by Hepatitis C and Alcoholic Liver Disease: Not Just a Cholestatic Problem. *Liver Transpl* 2003; 9(11): 1166-73.
27. Sokhi R, Anantharaju A, Kondaveeti R, Creech S, Islam K, Van Thiel D. Bone Mineral Density among Cirrhotic Patients Awaiting Liver Transplantation. *Liver Transpl* 2004; 10(5): 648-53.
28. Guggenbuhl P, Deugnier Y, Boisdet J, Rolland Y, Perdriger A, Pawlotsky Y, et al. Bone mineral density in men with genetic hemochromatosis and HFE gene mutation. *Osteoporos Int* 2005; 16(12): 1809-14.
29. Gonzalez J, Mundi J, Casado F, Abadia A, Ibanez J. Bone Mineral Density and Serum Levels of Soluble Tumor Necrosis Factors, Estradiol, and Osteoprotegerin in Postmenopausal women with Cirrhosis after Viral Hepatitis. *Clin Endocrinol Metab* 2009; 94(12): 4844-50.
30. Valenti L, Varenna M, Fracanzani A, Rossi V, Fargion S, Sinigaglia L. Association between iron overload and osteoporosis in patients with hereditary hemochromatosis. *Osteoporos Int* 2009; 20(4): 549-55.
31. Nanda K, Ryan E, Murray B, Brady J, McKenna M, Nolan N, et al. Effect of chronic hepatitis C virus infection on bone disease in postmenopausal women. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7(8): 894-9.
32. Yenice N, Gumrah M, Mehtap O, Kozan A, Turkmen S. Assessment of bone metabolism and mineral density in chronic viral hepatitis. *Turk J Gastroenterol* 2006; 17: 260-6.
33. Schiefke I, Fach A, Wiedmann M, Aretin A, Schenker E, Borte G, et al. Reduced bone mineral density and altered bone turnover markers in patients with non-cirrhotic chronic hepatitis B or C infection. *World J Gastroenterol* 2005; 11: 1843-7.
34. Hofmann W, Kronenberger B, Bojunga J, Stamm B, Herrmann E, Bucker A, et al. Prospective study of bone mineral density and metabolism in patients with chronic hepatitis C during pegylated interferon alpha and ribavirin therapy. *J Viral Hepat* 2008; 15(11): 790-6.
35. Solis J, Castellano G, Fernandez I, Munoz R, Hawkins F. Decreased bone mineral density after therapy with alpha interferon in combination with ribavirin for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2000; 33: 812-7.
36. Schnitzler C, Solomon L. Bone changes after alcohol abuse. *S Afr Med J* 1984; 66(19): 730-4.
37. Lalor B, France M, Powell D, Adams P, Counihan T. Bone and mineral metabolism and chronic alcohol abuse. *QJ Med* 1986; 59(229): 497-511.
38. González J. Tipos de intervención en el consumo de riesgo de alcohol. *Revista de la Sociedad Española de Salud Laboral en la Administración Pública* 2003; 1: 1-6.
39. Peris P, Parés A, Gunañabens N, Pons F, Martínez de Osaba M, Caballería J, et al. Reduce spinal and femoral bone mass and deranged bone mineral. *Alcohol and Alcoholism* 1992; 27(6): 619-25.
40. Gonzalez J, García A, Bellot V, Muñoz M, Raya E, Salvatierra D. Mineral metabolism, osteoblastic function and bone mass in chronic alcoholism. *Alcohol and Alcoholism* 1993; 28(5): 571-9.
41. Peris P, Parés A, Gunañabens N, Del Río R, Pons F, Martínez de Osaba M, et al. Bone mass improves in alcoholics after two years of abstinence. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1607-12.
42. Peris P, Gunañabens N, Parés A, Pons F, Del Río R, Monegal A, et al. Vertebral fractures and osteopenia in chronic alcoholic patients. *Calcif Tissue Int* 1995; 57(2): 111-4.
43. Malik P, Gasser R, Kemmler G, Moncayo R, Finkenstedt G, Kurz M, et al. Low bone mineral density and impaired bone metabolism in young alcoholic patients without liver cirrhosis: a cross-sectional study. *Alcohol Clin Exp Res* 2009; 33: 375-81.
44. Hígado AE. Ed. Tratamiento de las enfermedades hepáticas y biliares. 1 ed. Berenguer J, Bruguera M, editors. Barcelona: ELBA, S.A.; 2007.
45. Peris P, Guanabens N, Pares S, Pons F, Monegal A. Vertebral fracture and osteopaenia in chronic alcoholic patients. *Calcif Tissue Int* 1995; 57: 111-4.
46. Berg K, Kunins H, Jackson J, Nahvi S, Chaudhry A, Harris K, et al. Association between alcohol consumption and both osteoporotic fracture and bone density. *Am J Med* 2008; 121(5): 406-18.
47. Lafita J. Fisiología y fisiopatología ósea. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* 2003; 26: 7-15.
48. Bouillon R, Fujita T, Burckhardt P, Switzerland C, Christiansen C, Fleisch H. Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis. En *Osteoporosis Eff*, editor. *Osteoporosis International*; Copenhagen: Am J Med 2003; p. 646-50.
49. Klibanski A, Adams L, Bassford T, Blair S, Boden S, Dickersin K, et al. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. *NIH Consens Statement Online*; 2000 [cited 2010

- noviembre 1 de 2010] <http://consensus.nih.gov/2000/Osteoporosis111html.htm>].
50. Nakchbandi A, Schalk W. Current understanding of osteoporosis associated with liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 660-70.
 51. Caetano Lopes J, Canhao H, Fonseca J. Osteoimmunology- the hidden immune regulation of bone. *Autoimmun Rev* 2009; 8: 250-5.
 52. WHO. Prevention and management of osteoporosis. In: Geneva, editor. Switzerland: Report of a WHO scientific group; 2003.
 53. Escalante M, Franco R, Cubas L, Goiría J, Zulueta M. Cirrosis alcohólica y osteodistrofia hepática: ¿cuáles son los principales factores implicados? *Gaceta Médica de Bilbao* 2003; 100(2): 47-9.
 54. Hippisley J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of fracture scores. *BMJ* 2009; 339: 1-17.
 55. Mobarhan SA, Russell RM, Recker RR, Posner DB, Iber FL, Miller P. Metabolic bone disease in alcoholic cirrhosis: a comparison of the effects of vitamin D2, 25 hydroxyvitamin D or supportive treatment. *Hepatology* 1984; 4: 266-73.
 56. Guichelaar M, Malinchoc M, Sibongo J, Clarke B, Hay J. Immunosuppressive and postoperative effects of orthotopic liver transplantation on bone metabolism. *Liver Transpl* 2004; 10: 638-47.
 57. Kaymakoglu S, Okten A, Cakalogu Y, Boztas G, Besisik F, Tascioglu C. Hypogonadism is not related to the etiology of liver cirrhosis. *J Gastroenterol* 1995; 30: 745-50.
 58. Parés A, Guañabens N. Osteoporosis in Primary Biliary Cirrhosis: Pathogenesis and Treatment. *Clin Liver Dis* 2008; 12: 407-24.
 59. Gasser R. Cholestasis and metabolic bone disease a clinical review. *Wien Med Wochenschr* 2008; 19: 553-7.
 60. Fauci A, Braunwald E, Kasper D, Hauser S, Longo D. Harrison, principios de medicina interna. 2009.
 61. Collier J, Ninkovic M, Compston J. Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. *BMJ* 2002; 50: 1-19.
 62. Szulc P, Delmas P. Biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. *American Society of Bone and Mineral Research* 2008: 174-9.
 63. Shiomi S, Masaki K, Habu D, Takeda T, Nishiguchi S, Kuroki T, et al. Calcitriol for bone loss in patients with primary biliary cirrhosis. *Journal of Gastroenterology*. 1999; 34(2): 241-5.
 64. Association AG. Osteoporosis in Hepatic Disorders. *J Gastroenterol* 2003; 125: 937-40.
 65. Woo S, Hande K, Richardson P. Osteonecrosis of the Jaw and Bisphosphonates. *N Engl J Med* 2005; 353: 99-102.