



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN DR. SALVADOR ZUBIRÁN

Facultad de Medicina



DESMINERALIZACIÓN ÓSEA EN
PACIENTES EVALUADOS PARA
TRASPLANTE HEPÁTICO
ORTOTÓPICO EN EL INSTITUTO
NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y
NUTRICIÓN DR. SALVADOR ZUBIRÁN
DURANTE EL PERIODO 2010-2015

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA

PRESENTA:
ALBERTO PALACIOS ÁVILA

TUTORES DE TESIS:
D.Sc. IVÁN PÉREZ DÍAZ
M.Sc. IGNACIO GARCÍA JUÁREZ

MÉXICO, AGOSTO 2015



INSTITUTO NACIONAL DE
CIENCIAS MÉDICAS
Y NUTRICIÓN
SALVADOR ZUBIRÁN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



INCMNSZ
INSTITUTO NACIONAL
DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN
DR. "SALVADOR ZUBIRÁN"
DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA

Dr. Sergio Ponce de León Rosales
Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" México, D.F.

Dr. Alfonso Gullas Herrero
Profesor Adscrito al Servicio de Medicina Interna
Profesor titular del curso de Medicina Interna
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

Dr. Ignacio García Juárez
Profesor adscrito al servicio de Gastroenterología
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Tutor de tesis

Dr. Iván Pérez Díaz
Profesor adscrito al servicio de Medicina Interna
Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"
Tutor de tesis

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	5
2. MARCO TEÓRICO.....	6
2.1. ANTECEDENTES.....	6
2.1.1. Introducción	
2.1.2. Definiciones	
2.1.3. Epidemiología	
2.1.4. Fisiopatología y factores de riesgo	
2.1.4.1. Hipogonadismo	
2.1.4.2. Deficiencia de Vitamina D	
2.1.4.3. Factores asociados a daño hepático	
2.1.4.4. Alcohol	
2.1.4.5. Corticoesteroides y otros fármacos	
2.1.5. Presentación clínica y diagnóstico	
2.1.5.1. Medición de la densidad mineral ósea	
2.1.5.2. Marcadores bioquímicos de enfermedad ósea	
2.1.6. Tamizaje de osteoporosis en pacientes con enfermedades hepáticas	
2.1.7. Estudios de imagen de columna vertebral	
2.1.8. Enfermedad ósea después del trasplante hepático	
2.1.9. Tratamiento de la enfermedad mineral ósea en pacientes con enfermedad hepática	
2.1.9.1. Requerimientos de calcio y vitamina D	
2.1.9.2. Deficiencia de vitamina D	
2.1.9.3. Tratamiento no farmacológico	
2.1.9.4. Tratamiento farmacológico	
2.1.9.4.1. Bifosfonatos	
2.1.9.4.2. Calcitonina	
2.1.9.4.3. Terapia de reemplazo hormonal	
2.1.9.4.3.1. Manejo del hipogonadismo en hombres con alto riesgo de fracturas	
2.1.9.4.4. Hormona Paratiroidea	
2.1.9.4.5. Denosumab	
2.1.9.5. Tratamiento secuencial combinado	
2.1.9.6. Monitorización del tratamiento	
2.2. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.....	25
2.3. JUSTIFICACIÓN.....	26
3. HIPÓTESIS.....	27
4. OBJETIVOS.....	27

5. METODOLOGÍA.....	27
5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO	
5.2. DESCRIPCIÓN DE LA MANIOBRA DE INTERVENCIÓN	
5.3. UNIVERSO DE ESTUDIO	
5.4. TIPO DE MUESTREO	
5.5. CRITERIOS DE SELECCIÓN	
5.5.1. Criterios de inclusión	
5.5.2. Criterios de exclusión	
5.5. DESCRIPCIÓN DE LAS VARIABLES	
5.7. ESTRATEGIA DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	28
6. RESULTADOS.....	30
6.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES	
6.2. DESMINERALIZACIÓN ÓSEA	
7. DISCUSIÓN.....	36
8. CONCLUSIONES.....	37
9. BIBLIOGRAFÍA.....	38

TÍTULO DEL PROYECTO DE TESIS:

Desmineralización ósea en pacientes evaluados para trasplante hepático ortotópico en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Dr. Salvador Zubirán durante el periodo 2010-2015

1. RESUMEN

Introducción: La osteoporosis es una complicación común en cirrosis hepática. Los factores de riesgo son poco consistentes. No existen recomendaciones estandarizadas para el manejo de osteoporosis en pacientes evaluados para trasplante hepático ortotópico (THO).

Objetivo: Identificar la prevalencia y factores de riesgo asociados a osteoporosis en pacientes protocolizados para THO.

Material y métodos: Estudio observacional, retrospectivo y transversal en pacientes protocolizados para THO en el INNSZ durante 2010 a 2015. Se seleccionaron pacientes con densitometría ósea pre-THO. Se analizaron variables clínicas (edad, género, índice de masa corporal, etiología de cirrosis, puntaje de Child Pugh y MELD, deficiencia de vitamina D, fracturas) y su correlación con el grado de mineralización ósea.

Resultados: De los 152 pacientes protocolizados, 70 contaron con densitometría ósea. La media de edad fue de 48.71 (± 12.37) años, 54.29% fueron mujeres. El VHC fue la etiología más frecuente. 88.13% de los pacientes correspondían al grado B o C de Child Pugh. 98.24% presentaron deficiencia de vitamina D. 61 pacientes (87.1%) presentaron alteraciones de la mineralización ósea; se identificó osteoporosis en 44.29% y osteopenia en 42.86%. El sitio de afección más frecuente fue la columna vertebral. Se identificaron 8 casos de fractura (11.4%) siendo la columna lumbar el sitio más frecuente. No hubo diferencia estadística con respecto a las variables clínicas entre los pacientes con o sin desmineralización ósea.

Conclusiones: En este estudio no se encontró correlación entre los factores de riesgo conocidos para osteoporosis y el grado de desmineralización ósea.

2. MARCO TEÓRICO

2.1. ANTECEDENTES

2.1.1. Introducción

La osteoporosis es la enfermedad ósea más común en humanos. Se caracteriza por una pérdida de la masa ósea, deterioro del tejido óseo, alteración de la arquitectura ósea y un incremento en el riesgo de fracturas. Es una entidad que permanece asintomática hasta la presencia de fracturas. Esta enfermedad puede además ser prevenida y tratada antes de que se desarrollen complicaciones.

La enfermedad ósea metabólica es una complicación común de la enfermedad hepática crónica, se observa en pacientes con alcoholismo, enfermedades colestásicas y en pacientes con cirrosis de diversas etiologías. Este fenómeno se describe en algunas publicaciones como osteodistrofia hepática. Su etiología es multifactorial y poco conocida y se han descrito diversos factores de riesgo que generalmente son poco consistentes en estudios observacionales. Los complejos cambios metabólicos en los pacientes con cirrosis son el principal factor asociado a las alteraciones del metabolismo mineral.

Al igual que en los otros grupos de pacientes en quienes esta entidad se ha descrito de forma más extensa como mujeres postmenopáusicas y pacientes tratados con glucocorticoides, este trastorno también se asocia a fracturas patológicas con un impacto significativo en la calidad de vida e incluso en la supervivencia. (1) La mayoría de las fracturas se presentan después del trasplante hepático (TH vs THO) y es la presencia de osteoporosis pretrasplante el principal factor de riesgo para el desarrollo de fracturas en pacientes post-trasplantados. (2)

2.1.2. Definiciones

De acuerdo a la clasificación de diagnóstico propuesta por la Organización Mundial de la Salud (OMS) la osteoporosis se define con un valor de densidad mineral ósea de la cadera, o columna lumbar menor o igual a -2.5 desviaciones estándar por debajo del valor de densidad mineral ósea de una población de referencia de adultos jóvenes. Osteopenia se define como una densidad mineral ósea entre -2.5 y -1 desviaciones estándar por debajo del valor de densidad mineral ósea de una población de referencia de adultos jóvenes.

El estudio y tratamiento de la osteoporosis en pacientes con enfermedades hepáticas no se ha estandarizado, sin embargo en la mayoría de los estudios analíticos y de intervención se define osteoporosis de acuerdo a los criterios de la OMS.

2.1.3. Epidemiología

La osteoporosis afecta a una gran parte de los seres humanos y su prevalencia aumenta con la edad de la población. De acuerdo a los datos de la National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III) se estima una prevalencia de osteoporosis de 10 millones en población norteamericana y de osteopenia de 33.6 millones. Aproximadamente 50% de las mujeres y 20% de los hombres presentan fracturas asociadas a osteoporosis en algún momento de su vida.

Las fracturas y sus complicaciones son las principales secuelas clínicas de la osteoporosis. Las fracturas más comunes son las vertebrales, de femur proximal y de antebrazo distal. Las fracturas se asocian a desenlaces negativos como síntomas psicosociales, depresión, pérdida de autoestima, limitaciones físicas, cambios cosméticos y en el estilo de vida, e incluso dolor crónico, disfuncionalidad y disminución en la supervivencia.

Las fracturas de cadera se asocian a un aumento en la mortalidad anual de 8.4 hasta 36%. Esta mortalidad es mayor en hombres que en mujeres. De forma adicional, las fracturas de cadera se asocian con un incremento de hasta 2.5 veces en el riesgo de otras fracturas. 20% de los pacientes con fractura de cadera requieren cuidados especializados en casa y solo 40% tienen una recuperación funcional completa.

Las fracturas asociadas a osteoporosis generan múltiples consecuencias económicas. Son responsables de aproximadamente 432 mil hospitalizaciones en los Estados Unidos de forma anual. El costo en este país en cuanto a recursos de salud derivado de esta patología fue de 17 billones de dolares en el 2005. No existen estudios de impacto económico en población latinoamericana.

La prevalencia de osteoporosis en pacientes con hepatopatía crónica reportada en la literatura es hasta del 53%. La osteopenia se reporta entre un 35 a 68%. En la **Tabla 1** se resumen los estudios de prevalencia en pacientes con cirrosis de diferentes etiologías. La prevalencia de fracturas en pacientes con cirrosis hepática se ha reportado hasta en un 67%, existiendo mayor riesgo en mujeres mayores de 60 años tanto de fracturas vertebrales como extravertebrales. (3). En pacientes con cirrosis biliar primaria en etapas avanzadas se reporta una incidencia de osteoporosis de hasta 41% y un riesgo de fracturas de 21%. Un estudio de 486 pacientes con cirrosis de diversas etiologías mostró una mayor incidencia de osteopenia lumbar que en otras localizaciones. (4) La pérdida ósea se ha documentado con mayor incidencia en los primeros meses después de trasplante hepático, con una incidencia de fracturas hasta del de 33%. (5) No existe información sobre la asociación de hepatopatía crónica y osteoporosis en población mexicana.

Tabla 1. Prevalencia de osteoporosis en pacientes con cirrosis hepática.

Estudio	N	Osteoporosis	Osteopenia	Otros datos	Referencia
Hay et al. [1991]	30 CEP	NE	<umbral de fractura 50%		(2)
Crippin et al. [1994]	203 CBP	5%	NE	Sin respuesta con calcio y VD	(6)
Guanabens et al. [1994]	38 CBP	NE	< umbral de fractura 45%	Respuesta de biomarcadores	(7)
Shiomi et al. [1994]	41 CBP				(8)
Lindor et al. [1995]	88 CBP		< umbral de fractura 35%		(9)
Sinigaglia et al. [1997]	32 HH	28%	NE		(10)
Angulo et al. [1998]	81 CEP	8.6%	NE	Sin respuesta a UDCA	(11)
Begur et al. [1998]	23 CBP	52%	NE		(12)
Gallego-Rojo et al. [1998]	32 CV	53%	NE	Correlación con gravedad	(13)
Pereira et al. [1999]	36 CBP, 56 CV	14%	42%	Correlación con gravedad	(14)
Ormarsdóttir et al. [1999]	72 DE	30%	NE		(15)
Springer et al. [2000]	72 CBP	24-32%	NE		(16)
Corazza et al. [2000]	31 CV	21%	NE		(17)
Halmos et al. [2000]	31 CBP				(18)
Pares et al. [2001]	61 CBP	19%	NE		(19)
Menon et al. [2001]	176 CBP	NE	20%		(20)
Newton et al. [2001]	272 CBP	NE	31%	94% mujeres, 63% postmenopausia	(21)
Crawford et al. [2003]	113 CV, CA	31%	40%	100% mujeres, 70% postmenopausia	(22)
Solerio et al. [2003]	133 CBP	NE	35%		(23)
Carey et al. [2003]	207 CV Ca	18.3%	26.7%		(24)
Sokhi et al. [2004]	104 CV CA CBP	11.5%	34.6%		(25)
Guichelaar et al. [2006]	156, CBP	NE	44%	76% postmenopausia	(26)
George et al. [2009]	72 CV CA	NE	68% <-2 T score		(27)
Javed M, et al. [2009]	100 CV	26%	42%	Correlación con evolución	(28)
Loria et al. [2010]	35 CV CA	14%	26%		(29)
Mitchell et al. [2011]	117 CA CV CBP	21.4%	47%		(30)
Wibaux et al. [2011]	99 CV CA	38%	35%		(31)
Mahmoudi et al. [2011]	109 CA CV	14.6%	44%		(32)
Choudhary et al. [2011]	115 CA	41.7%	55.2%		(33)
Alcalde-Vargas et al. [2012]	486 CV CA CC	23%	40%		(4)

2.1.4. Fisiopatología y factores de riesgo

La densidad ósea en adultos en cuanto a magnitud es el resultado de la sustracción del pico máximo de masa ósea logrado entre los 18 y 25 años, menos la pérdida ósea subsecuente. El pico de masa ósea es a su vez determinado por factores genéticos, nutricionales, endocrinológicos, el grado de actividad física y el estado de salud durante el crecimiento. Se han descrito también factores asociados a un incremento en la pérdida ósea después de los 25 años. Para el desarrollo de fracturas frecuentemente se requiere un estímulo traumático, siendo las caídas uno de los mecanismos más importantes. En muchas ocasiones sin embargo, el estímulo traumático puede ser de baja intensidad, generando fracturas que tienen un curso subclínico.

En la **Tabla 2** se describen los factores de riesgo que contribuyen a la presentación de osteoporosis y fracturas. En la **Tabla 3** se describen los factores de riesgo asociados a caídas.

Tabla 2. Factores de riesgo asociados a la presencia de osteoporosis y fracturas

Grupo	Factores de riesgo
Factores asociados al estilo de vida	Alcoholismo, baja ingesta de calcio, insuficiencia de vitamina D, exceso de vitamina A, alto consumo de sal, sedentarismo, inmovilización, tabaquismo, caídas, bajo peso.
Factores genéticos	Fibrosis quística, Ehlers-Danlos, enfermedad de Gaucher, enfermedades por almacenamiento de glucógeno, hemocromatosis, homocisteinuria, hipofosfatasa, hipercalciuria idiopática, síndrome de Marfan, síndrome de Menkes, osteogénesis imperfecta, historia familiar de fractura de cadera, porfiria, síndrome de Riley-Day.
Estados asociados a hipogonadismo	Insensibilidad androgénica, anorexia nervosa, bulimia, hiperprolactinemia, menopausia prematura, falla ovárica prematura, amenorrea, síndrome de Turner, síndrome de Klinefelter.
Trastornos endocrinológicos	Insuficiencia suprarrenal, síndrome de Cushing, adiposidad central, diabetes mellitus, hiperparatiroidismo, tirotoxicosis.
Trastornos gastrointestinales	Enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, colangitis biliar primaria, cirugía de bypass gástrico, malabsorción, cirugía gastrointestinal, enfermedades pancreáticas.
Trastornos hematológicos	Mieloma múltiple, gammopatías monoclonales, enfermedad de células falciformes, hemofilia, leucemia, linfoma, mastocitosis sistémica, talasemia.
Enfermedades reumatológicas	Espondilitis anquilosante, lupus, artritis reumatoide.
Trastornos neurológicos	Epilepsia, enfermedad de Parkinson, enfermedad vascular cerebral, esclerosis múltiple, lesiones medulares.
Condiciones misceláneas	SIDA/VIH, insuficiencia cardíaca congestiva, distrofia muscular, alcoholismo, depresión, enfermedad mineral ósea post-trasplante, amiloidosis, enfermedad renal terminal, sarcoidosis, acidosis metabólica crónica, hipercalciuria, pérdida de peso, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, escoliosis idiopática.
Medicamentos	Aluminio, ciclosporina, tacrolimus, inhibidores de bomba de protones, anticoagulantes, depomedroxiprogesterona, inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina, anticonvulsivantes, glucocorticoides (más de 5 mg/día de prednisona o su equivalente por más de tres meses), tamoxifeno, inhibidores de aromataasa, antagonistas y agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina, tiazolidinedionas, barbitúricos, litio, sobresustitución de hormonas tiroideas, quimioterapia, metotrexate, nutrición parenteral.

El proceso fisiológico que mantiene el equilibrio del tejido óseo consiste en un remodelamiento permanente derivado del balance entre la generación o síntesis de matriz ósea y la destrucción o resorción de este tejido. El proceso es llevado a cabo por los osteoblastos y osteoclastos respectivamente. De esta forma se garantiza la presencia de tejido nuevo de forma permanente y la disponibilidad del calcio requerido para todas las funciones vitales de forma sistémica. La pérdida ósea ocurre cuando éste balance está alterado, resultando en una mayor pérdida que reemplazo óseo. Esta alteración ocurre de forma universal y es favorecida por el envejecimiento. Con el inicio de la menopausia, la tasa de remodelamiento incrementa magnificando el impacto de este desequilibrio en el remodelamiento óseo.

Tabla 3. Factores de riesgo asociados a caídas

Grupo	Factores de riesgo
Factores de riesgo ambientales	Falta de servicios de asistencia en sanitarios, obstáculos en vía pública, alfombras sueltas, pisos resbaladizos, lugares con poca iluminación.
Factores de riesgo individuales	Edad, sexo femenino, medicamentos sedantes (narcóticos, anticonvulsivantes, psicotrópicos), ansiedad y agitación, hipotensión ortostática, arritmias, alteraciones visuales, deshidratación, caídas previas, depresión, disfunción mental, deterioro cognitivo, incontinencia urinaria de esfuerzo, alteraciones de la movilidad, insuficiencia de vitamina D, desnutrición, debilidad muscular.

Se conoce poco de los mecanismos exactos que favorecen la alteración del metabolismo mineral y óseo en pacientes con enfermedades crónicas hepáticas y cirrosis. Se sabe sin embargo, que esta población es especialmente susceptible y que los fenómenos derivados de las complicaciones sistémicas de la insuficiencia hepática en sus diferentes grados intervienen directamente con algunos de los mecanismos responsables de mantener en equilibrio el sistema esquelético.

2.1.4.1. Hipogonadismo

Las alteraciones endocrinológicas juegan uno de los papeles más importante en el desarrollo de osteopenia y osteoporosis. La alteración de las hormonas sexuales y su importancia en la fisiología del tejido óseo es uno de los datos más consistentes en la literatura científica. El hipogonadismo y el estado postmenopáusico son el principal factor de riesgo para la pérdida de densidad mineral ósea en la población general y en pacientes con enfermedades hepáticas.

En pacientes con hepatopatía crónica se ha documentado cierto grado de hipogonadismo primario con disminución en la liberación de gonadotrofinas, y la subsecuente disminución en los niveles de LH, FSH y estradiol. (34) El hipogonadismo es un hallazgo común en hombres y mujeres con enfermedades hepáticas. En hombres con cirrosis causada por hepatitis B o C la testosterona sérica permanece dentro de rangos normales hasta el punto de descompensación hepática, momento en el que se documenta disminución en los niveles de testosterona y aumento en los niveles de estrógenos. (35)

La osteopenia en pacientes con hemocromatosis se asocia con niveles disminuidos de testosterona, sin embargo la sobrecarga de hierro puede ser un factor asociado más importante que la disfunción hepática para el desarrollo de hipogonadismo. En mujeres amenorreicas con cirrosis y en aquellas con enfermedad hepática alcohólica con o sin cirrosis se identifica una disminución en el nivel de FSH, LH y estradiol pero niveles normales de globulina fijadora de hormonas sexuales y de testosterona. (6) En pacientes con cirrosis secundaria a hemocromatosis, se ha identificado una mayor prevalencia de hipogonadismo lo cual, junto con el grado de sobrecarga de hierro correlaciona con la gravedad de la enfermedad ósea. (10) No existe evidencia suficiente que justifique el uso de terapia de reemplazo hormonal en pacientes con hepatopatía sin enfermedad mineral ósea como maniobra preventiva.

2.1.4.2. Deficiencia de Vitamina D

En pacientes con colangitis biliar primaria (CBP) y colangitis esclerosante primaria (CEP) se describen múltiples anomalías del calcio y vitamina D. Se ha reportado una ingesta insuficiente de calcio y vitamina D y una reducción de su absorción en el epitelio intestinal. Así mismo es frecuente encontrar disminución de los niveles séricos de 25(OH)D y cierto grado de alteración en la síntesis cutánea en presencia de ictericia aunque con niveles de 1,25(OH)D generalmente normales en ausencia de enfermedad renal crónica.

Estudios histomorfométricos no han logrado identificar evidencia de osteomalacia en pacientes con hepatopatía crónica.

Un estudio con 63 pacientes candidatos a trasplante hepático demostró una prevalencia de 80.9% de deficiencia de vitamina D. No se identificaron predictores clínicos asociados y la mayoría de los pacientes (63.5%) no recibían suplementación previa a la valoración por el servicio de hepatología. La deficiencia de vitamina D se identificó en 80% de los pacientes con osteopenia y en 100% de los pacientes con osteoporosis. Se identificaron 4 fracturas vertebrales y en todos los casos se documentó deficiencia de vitamina D. (36)

En pacientes con consumo importante de alcohol o cirrosis de etiología alcohólica se ha documentado correlación entre la mineralización ósea y los niveles de vitamina D, osteocalcina y telopéptido y PTH. (22,37,38)

En pacientes con consumo de alcohol también se documentan otras alteraciones metabólicas, como disminución en los niveles de factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF 1) (39), de la proteína 3 ligada a IGF 1, disminución en los niveles de hormona del crecimiento, incremento del índice deoxipiridinolina/creatinina urinario. Estas alteraciones muchas veces se acompañan de deficiencia de vitamina D, la cual tiene una prevalencia del 97 al 100% en este grupo de pacientes.

Aunque se han descrito todos estos factores con más frecuencia en pacientes con osteoporosis y cirrosis, no se ha identificado una correlación lineal con el grado de mineralización ósea. (27,31,25,40,30,41,13)

En pacientes con infección crónica por VHC sin cirrosis se ha documentado un riesgo de osteopenia de 15% y osteoporosis en 6% que no se correlaciona con niveles de vitamina D. (41)

Se han identificado diversos polimorfismos del receptor de vitamina D en pacientes con cirrosis aunque con resultados inconsistentes. Un estudio que incluía pacientes con cirrosis biliar primaria no logró demostrar la relación de los polimorfismos de colágeno 1alfa1 y del receptor de vitamina D con el grado de mineralización ósea. (19) Se ha identificado relación del genotipo VDR con riesgo de fracturas vertebrales en mujeres osteoporóticas con colangitis biliar primaria (16), sin embargo en un estudio de 55 hombres con cirrosis alcohólica no se identificó relación entre el genotipo VDR y el grado de mineralización ósea lumbar. (2)

Otros factores de riesgo incluyen la edad y el sexo, aunque los resultados no son consistentes. Solo en un estudio se ha logrado identificar como factor de riesgo determinante en pacientes con cirrosis de etiología alcohólica y viral. (32) En pacientes evaluados en lista de espera de trasplante hepático no se ha identificado ésta relación. (25,42)

2.1.4.3. Factores asociados a daño hepático

En algunos estudios se describe una correlación entre la osteoporosis con el fenómeno de colestásis en pacientes con cirrosis alcohólica, hepatitis crónica activa y hemocromatosis. El grado de desmineralización ósea es proporcional al daño histológico hepático, la gravedad de la enfermedad y otros factores de riesgo independientes sin existir correlación con el grado de deficiencia de vitamina D, frecuentemente encontrado en éste grupo de pacientes. La relación entre la colestasis y la pérdida ósea es pobremente comprendida y en muchos casos se asocia a la deficiencia del factor de crecimiento similar a la insulina y otros factores de crecimiento responsables de la proliferación de osteoblastos.

Las guías para el manejo de osteoporosis asociada a enfermedad hepática crónica describen a la enfermedad colestásica grave como un factor de riesgo para el desarrollo de desmineralización ósea y la definen como la presencia de bilirrubina sérica por arriba de tres veces del límite superior normal por más de 6 meses. (43)

En algunos estudios con pacientes en protocolo de trasplante y de etiología alcohólica se ha logrado identificar a la hepatopatía más avanzada de acuerdo a las escalas de Child y MELD como un factor proporcional al grado de osteoporosis. (1,4,5,14,31) La asociación entre la etiología y las alteraciones metabólicas no se comprenden del todo, aunque puede involucrar anomalías de la hormona del crecimiento, la osteoprotegerina y los cortocircuitos portosistémicos.(40). En otros estudios también retrospectivos no ha sido posible corroborar el grado de hepatopatía o la etiología como factor determinante para desmineralización ósea. (12,25,29,32)

2.1.4.4. Alcohol

En pacientes sin cirrosis con consumo significativo de alcohol la incidencia de osteoporosis es de 11.7%, y se correlaciona con la cantidad de alcohol consumido, la disminución en los niveles de osteocalcina, vitamina D y el aumento en los niveles de telopeptido. Estos cambios son potencialmente reversibles en pacientes con abstinencia. (37,49) En pacientes de éstas características otro estudio demostró que existe mayor incidencia de osteoporosis femoral, sin diferencia en densidad ósea mineral y sin correlación con niveles de osteocalcina, vitamina D, PTH, testosterona o estradiol. (44)

2.1.4.5. Corticoesteroides y otros fármacos

Los esteroides tienen múltiples efectos a nivel óseo. Aumentan la resorción, disminuyen la tasa de formación y disminuyen la absorción intestinal de calcio. Esto es un punto destacable en pacientes con hepatitis autoinmune y en aquellos con manejo inmunosupresor para trasplante hepático, pues el uso de esteroides se presenta como un factor de riesgo independiente para el desarrollo de osteoporosis. (11,45,46) Otros fármacos involucrados en pérdida ósea son los

anticonvulsivantes, el litio, el tamoxifeno, los inmunosupresores no esteroideos, las benzodiazepinas, los diuréticos de asa y la levotiroxina. (2) Debido a la presencia de comorbilidades y complicaciones en pacientes con enfermedad hepática, el consumo de éstos fármacos se convierte en un factor de riesgo adicional.

2.1.5. Presentación clínica y diagnóstico

La National Osteoporosis Foundation propone un abordaje diagnóstico y realiza recomendaciones para tratamiento de la osteoporosis. El primer paso consiste en la elaboración de una historia clínica detallada para identificar factores de riesgo y datos clínicos que sugieran otras comorbilidades como causa de osteoporosis. Permite además identificar datos clínicos sugerentes de fracturas. El siguiente paso consiste en la determinación de la densidad mineral ósea, y la búsqueda de fracturas mediante imagen vertebral en pacientes de riesgo. El riesgo se establece de acuerdo a factores modificables y no modificables como la edad y el sexo, permitiendo recomendaciones categóricas para tamizaje y en otros escenarios mediante herramientas validadas internacionalmente como FRAX, desarrollada por la OMS, la cual calcula el riesgo de fracturas a 10 años y que tiene implicaciones terapéuticas. Esta herramienta se basa en 12 factores de riesgo: edad, género, fracturas por osteoporosis previas, densidad mineral ósea de cuello femoral, índice de masa corporal bajo, uso de glucocorticoides a dosis de 5 mg de prednisona o su equivalente al día por al menos 3 meses, artritis reumatoide, osteoporosis secundaria (diabetes mellitus tipo 1, osteogenesis imperfecta, hipertiroidismo, hipogonadismo, menopausia prematura, desnutrición crónica o malabsorción y enfermedad hepática crónica), historia familiar de fracturas, tabaquismo activo y consumo de alcohol mayor a 3 copas al día.

Se debe además considerar la posibilidad de osteoporosis y el riesgo de fracturas en la presencia de los factores descritos en las tablas 1 y 2. Muchas de éstas condiciones tienen tratamiento específico que impacta en la evolución de la osteoporosis y en la incidencia de complicaciones.

Todas las mujeres postmenopausicas y los hombres mayores de 50 años deben ser evaluados para determinar el riesgo de osteoporosis y la necesidad de medición de la densidad mineral ósea o la realización de estudios de imagen vertebral. Esta recomendación se fundamenta en el hecho de que aunque la osteoporosis es prevenible y tratable, no hay datos de alarma previos a la presentación de las fracturas y la mayoría de las personas no son diagnosticadas a tiempo para recibir tratamiento efectivo durante las fases tempranas de la enfermedad. La realización de tamizaje en poblaciones de riesgo disminuye la presencia de complicaciones y genera un impacto social y económico.

En pacientes con sospecha de osteoporosis de etiología secundaria debe considerarse la realización de estudios de extensión previos al inicio del tratamiento. De acuerdo al escenario clínico puede indicarse la medición de creatinina sérica, calcio, fosforo y magnesio séricos, biometría hemática completa,

pruebas de función hepática, hormona estimulante de tiroides, 25 (OH) vitamina D, hormona paratiroidea (PTH), testosterona, gonadotropinas y calcio urinario de 24 horas. En pacientes seleccionados suele requerirse la determinación de electroforesis de proteínas séricas o urinarias, inmunofijación de proteínas séricas y medición de cadenas ligeras, niveles de hierro sérico y ferritina, homocisteína, triptasa y cortisol urinario libre e histamina.

En pacientes con fracturas recientes, múltiples fracturas o una densidad mineral ósea muy baja deben evaluarse etiologías secundarias y siempre descartarse la deficiencia de vitamina D como causa de hiperparatiroidismo secundario.

No existe ningún marcador bioquímico que evalúe el metabolismo del calcio, la vitamina D, la presencia de colestasis o el grado de función sintética hepática, que se correlacione con el grado de osteopenia por lo que la densidad mineral ósea debe ser medida directamente. Los biomarcadores bioquímicos estudiados con más frecuencia evalúan la tasa de formación y resorción ósea. Los niveles séricos de propéptidos de procolágeno del colágeno tipo 1, la osteocalcina, y la fosfatasa alcalina ósea son marcadores de la formación. La excreción urinaria de enlaces cruzados de piridina, específicamente la piridolina y desoxipiridolina son marcadores de resorción. Debido a que éstos marcadores son afectados por los cambios en el metabolismo de colágeno y de otras vías bioquímicas en la enfermedad hepática crónica, no son valorables en éste grupo de pacientes.

2.1.5.1. Medición de la densidad mineral ósea

La medición de la densidad mineral ósea de la cadera y la columna vertebral mediante densitometría ósea con absorciometría de rayos X de doble energía (Dual Energy X-ray Absorptiometry o DXA) es el estudio de elección para confirmar el diagnóstico de osteoporosis. Predice el riesgo de fracturas y ayuda a monitorizar la evolución de los pacientes. La densidad mineral ósea se expresa en términos absolutos de gramos de mineral por centímetro cuadrado escaneado (g/cm²).

El resultado de la medición de la densidad mineral ósea se compara con la densidad mineral ósea de una población de referencia pareada en edad, sexo y etnicidad, lo que se conoce como Z-score. De igual forma, se hace una comparación con una población de adultos jóvenes del mismo sexo, lo que se conoce como T-score. La determinación de Z-score y T-score es el resultado de la diferencia entre la densidad mineral ósea medida en el paciente y la de la población de referencia dividida entre la desviación estándar (SD) de la población de referencia.

El diagnóstico de osteopenia y osteoporosis se basa en los criterios de clasificación propuestos por la OMS. Estos criterios son descritos en la **Tabla 4**.

La medición de la densidad mineral ósea es el elemento principal para el diagnóstico y el manejo de la osteoporosis. Se ha demostrado que correlaciona

con la resistencia ósea y es un predictor de fracturas en el futuro. El riesgo de fracturas incrementa potencialmente y en una correlación inversamente proporcional al grado de mineralización ósea.

Tabla 4. Definición de Osteopenia y osteoporosis basada en la densidad mineral ósea de acuerdo a la OMS

Clasificación	Densidad mineral ósea	T-score
Normal	Dentro de 1 SD de una población de referencia de adultos jóvenes	T-score de -1 o mayor
Osteopenia	Entre 1.0 y 2.5 SD de una población de referencia de adultos jóvenes	T-score entre -1 y -2.5
Osteoporosis	2.5 SD o más por debajo de una población de referencia de adultos jóvenes	T-score menor o igual a -2.5
Osteoporosis establecida o grave	2.5 SD o más por debajo de una población de referencia de adultos jóvenes	T-score menor o igual a -2.5 con una o más fracturas

En mujeres pre menopaúsicas, hombres menores de 50 años y niños no es posible aplicar la clasificación diagnóstica de la OMS. En este grupo poblacional el diagnóstico de osteoporosis no puede hacerse en base a solamente criterios densitométricos. La Sociedad Internacional para Densitometría Clínica (ISCD) propone el uso del Z-score como criterio diagnóstico. Los pacientes con un Z-score de -2 o menor son clasificados con “densidad mineral ósea baja para la edad cronológica” o “por debajo del rango esperado para la edad” y aquellos con un valor de Z-score mayor a -2 se clasifican “dentro del rango esperado para la edad”.

Las guías para el manejo de osteoporosis asociada a enfermedad hepática crónica toman en cuenta los criterios de la OMS para el diagnóstico de osteoporosis en este grupo de pacientes. Se recomienda el análisis de T-score en columna y cadera como criterio para el diagnóstico. (47)

La decisión de realizar una evaluación de la densidad mineral ósea se basa en el perfil de riesgo individual de fracturas y en la evaluación de salud esquelética. No está indicada la realización de estudios de medición de densidad mineral ósea si el resultado no modificará el tratamiento de los pacientes.

La U.S. Preventive Services Task Force recomienda el estudio de todas las mujeres mayores de 65 años y hombres mayores de 70 años independientemente de los factores de riesgo clínicos. Deberan ser evaluadas, las mujeres jóvenes postmenopáusicas o mujeres en la transición menopausica, así como los hombres entre 50 y 69 años con factores de riesgo clínicos para la presencia de fracturas (pubertad retardada, hipogonadismo, hipertiroidismo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, uso de glucocorticoides, agonistas de la GnRH, consumo de alcohol o tabaco o causas de osteoporosis secundarias). Otras indicaciones incluyen a adultos que se presentan con fracturas después de los 50 años y adultos con enfermedades como artritis reumatoide o que tomen medicamentos

asociados a pérdida ósea o a densidad mineral ósea baja (glucocorticoides en dosis de prednisona 5 mg o su equivalente por al menos tres meses).

La Sociedad de Endocrinología sugiera la medición de densidad ósea de antebrazo mediante DXA en hombres en quienes no puede interpretarse la densidad mineral ósea de la columna o cadera o en aquellos hombres con hiperparatiroidismo o aquellos que reciben tratamiento con terapia de deprivación androgénica por cáncer de próstata. (Se desconoce si las recomendaciones de tamizaje y tratamiento de osteoporosis recomendadas por los grupos de estudio son aplicables y útiles en pacientes con enfermedad hepática. (48)

2.1.5.2. Marcadores bioquímicos de enfermedad ósea

Existe una relación entre el intercambio óseo y el riesgo de fracturas independientemente del grado de mineralización ósea. Los marcadores de intercambio óseo pueden dividirse en dos grupo: marcadores de resorción y marcadores de formación.

Los principales marcadores de formación ósea son los polipéptidos de procolágeno del colágeno tipo 1, la osteocalcina y la isoenzima de la fosfatasa alcalina. El último es menos útil en enfermedades hepáticas. Los marcadores de resorción ósea más frecuentemente usados son la excreción urinaria de deoxipiridinolina, piridinolina y el N-telopéptido tipo colágeno tipo 1. Éstos marcadores se expresan generalmente en relación con la creatinina urinaria.

Como se ha descrito previamente, los marcadores séricos de recambio óseo solo han probado ser efectivos para diagnóstico y seguimiento de pacientes sin enfermedades hepáticas. Los niveles de estos marcadores se afectan por el grado de fibrosis hepática y ninguno ha sido estudiado en pacientes con hepatopatía crónica por lo que no pueden ser recomendados para evaluar la pérdida ósea y el riesgo de fracturas en pacientes cirróticos. (47)

2.1.6. Tamizaje de osteoporosis en pacientes con enfermedades hepáticas

Basado en los factores de riesgo para osteopenia hepática, se recomienda la medición de la densidad mineral ósea en hombres y mujeres con enfermedades hepáticas que cumplan las características descritas en la **Tabla 5**.

Tabla 5. Indicación de tamizaje para osteoporosis en pacientes con enfermedades hepáticas

Todos los pacientes con colestásis crónica (bilirrubina >3 mg/dL por más de 6 meses)

Todos los pacientes con cirrosis

Pacientes precirróticos con otros factores de riesgo para osteoporosis ([Tabla 1](#))

Todos los pacientes candidatos potenciales a trasplante hepático

Hay et al. [2009]

2.1.7. Estudios de imagen de columna vertebral

La presencia de una fractura vertebral es consistente con el diagnóstico de osteoporosis, incluso en ausencia de diagnóstico por medición de densidad mineral ósea. La mayoría de las fracturas vertebrales son asintomáticas y generalmente son subdiagnosticadas por muchos años. La realización de imágenes de columna vertebral es la única forma de diagnosticar estas fracturas. El hallazgo de una fractura vertebral no reconocida puede cambiar el criterio de clasificación diagnóstica, modifica el riesgo de lesiones subsecuentes y las decisiones de tratamiento.

La presencia de una fractura vertebral única incrementa el riesgo de fracturas futuras hasta 5 veces y el riesgo de fracturas de cadera u otras fracturas hasta 2 a 3 veces. La imagen vertebral puede realizarse mediante radiografía de columna lumbar o torácica lateral o mediante la evaluación de fractura vertebral lateral (VFA) disponible en aparatos modernos de DXA.

Debido a que las fracturas vertebrales son prevalentes en individuos de edad avanzada y la mayoría no produce síntomas agudos, las pruebas de imagen vertebral se recomiendan como pruebas de tamizaje en: mujeres mayores de 65 años y hombres mayores de 70 años con T-score menor a -1.5; mujeres mayores de 70 años y hombres mayores de 80 años independientemente del valor de T-score; mujeres postmenopáusicas y hombres mayores de 50 años con fracturas de bajo impacto; mujeres postmenopáusicas y hombres entre 50 y 69 años si se ha documentado pérdida histórica de estatura mayor a 1 1/2 pulgadas o más (3.81 cm), pérdida prospectiva de estatura mayor a 0.8 pulgadas (2.03 cm) o uso reciente o actual de glucocorticoides.

No existen recomendaciones específicas para el tamizaje de fracturas vertebrales en pacientes con enfermedades hepáticas crónicas.

2.1.8. Enfermedad ósea después del trasplante hepático

El diagnóstico de osteopenia u osteoporosis debe considerarse en cualquier paciente con enfermedad hepática avanzada y ciertamente en todos los candidatos a trasplante hepático.

A pesar de su incidencia, la osteopenia hepática es frecuentemente subestimada por la presentación de otras complicaciones más frecuentes y asociadas a mayor morbilidad y mortalidad presentes en la enfermedad hepática avanzada y en el periodo post-trasplante. Es frecuente el subdiagnóstico en muchos de los centros especializados en este grupo de pacientes. La mayoría de los receptores de trasplante hepático pierden densidad mineral ósea en los primeros 3 a 6 meses después del trasplante y es justo el periodo de mayor riesgo para el desarrollo de fracturas. (2)

2.1.9. Tratamiento de la enfermedad mineral ósea en pacientes con enfermedad hepática

Se han descrito múltiples intervenciones en la población general que se asocian a reducción del riesgo de fracturas. Estas intervenciones incluyen la ingesta adecuada de calcio y vitamina D, participación permanente en planes de mantenimiento de peso y medidas de fortalecimiento muscular, suspensión del uso de tabaco, identificación y tratamiento del alcoholismo y el tratamiento de otros factores de riesgo asociados a fracturas. En pacientes con enfermedades hepáticas estas recomendaciones son igualmente aplicables.

2.1.9.1. Requerimientos de calcio y vitamina D

El consumo adecuado de calcio es necesario para la adquisición de una masa ósea pico adecuada y para el mantenimiento de la salud ósea. El esqueleto contiene 99% de la reserva de calcio corporal; cuando la aportación exógena de calcio es inadecuada, el tejido óseo es resorbido para mantener una adecuada concentración sérica de calcio. La National Osteoporosis Foundation (NOF) y el Institute of Medicine (IOM) de Estados Unidos recomienda el consumo de calcio en hombre entre 50 y 70 años de al menos 1000 mg al día y en mujeres mayores de 51 años y hombres mayores de 71 años de al menos 1200 mg al día. El consumo mayor de 1200 a 1500 mg no ofrece un beneficio adicional y se asocia a un riesgo en el desarrollo de enfermedad cardiovascular y urolitiasis.

La vitamina D representa un papel principal en la asociación de calcio, la salud ósea, el funcionamiento muscular y el riesgo de caídas. La NOF recomienda el consumo de 800 a 1000 UI de vitamina D al día en adultos mayores de 50 años. El Institute of Medicine Dietary Reference Intakes de Estados Unidos recomienda el consumo de 600 UI en personas menores de 70 años y de 800 UI en mayores de 71 años.

En un estudio retrospectivo no se identificó una diferencia significativa en el grado de mineralización ósea en pacientes con colangitis biliar primaria con o sin suplemento de calcio. Aunque la efectividad de la suplementación de calcio en pacientes con hepatopatía no se ha probado, la ingesta diaria adecuada es esencial para mantener un adecuado recambio óseo en cualquier individuo.

2.1.9.2. Deficiencia de vitamina D

Algunos pacientes presentan factores de riesgo adicionales al daño hepático para el desarrollo de deficiencia de vitamina D. Los factores de riesgo principales son los trastornos malabsortivos como la enfermedad celíaca, enfermedad renal crónica, consumo de fármacos antiepilépticos, enfermedades crónicas, exposición limitada a luz solar y obesidad.

El consumo de vitamina D requerido para corregir la deficiencia es variable entre distintos individuos. Los suplementos de vitamina D se recomiendan en dosis

suficientes y con dosis de mantenimiento para mantener un nivel de al menos 30 ng/mL. No se ha determinado la dosis diaria suficiente para mantener esta meta, sin embargo la mayoría de los pacientes con deficiencia requieren dosis mayores de 800 a 1000 UI por día. El límite superior de seguridad para la ingesta de vitamina D es de 4000 UI por día. (49)

Los adultos con deficiencia de vitamina D pueden ser tratados con 50,000 UI de vitamina D o vitamina D3 una vez por semana o la dosis diaria equivalente por 8 a 12 semanas para mantener un nivel de 25(OH)D de aproximadamente 30 ng/mL. Éste régimen debe ser seguido por manejo de mantenimiento de al menos 1500 a 2000 UI al día. Los individuos con síndromes malabsortivos, o que reciben tratamiento con fármacos que afectan el metabolismo de la vitamina D pueden requerir dosis mayores para mantener la meta de tratamiento. (50)

La vitamina D no ha probado ser efectiva en el tratamiento de osteopenia asociada a enfermedad hepática. En la **Tabla 6** se describen los estudios clínicos que evalúan el suplemento de calcio y vitamina D en pacientes con osteopenia hepática.

Tabla 6. Suplementos de calcio y vitamina D en pacientes con osteodistrofia hepática

Estudio	n	Características	Resultados
Herlong et al. 1982 (51)	12	CBP, 25(OH)D 100 mcg/d por 1 año	Incremento en los niveles séricos de 25(OH)D. Sin efecto en densidad mineral ósea
Matloff et al. 1982 (52)	8	CBP, 25(OH)D + Ca por 1 año	No se logró prevenir la pérdida ósea
Morbarhan et al. 1984 (53)	18	CHAN, VD2 (50000 UI) 2-3/7 por 6-11 meses	Mejoría del grado de mineralización ósea en paciente con cirrosis alcohólica
Shiomi et al. 1999 (8)	76	CV, Calcitriol vs no tratamiento por 1 año	Calcitriol previene la pérdida ósea en estos pacientes
Camisasca et al. 1994 (54)	25	CBP, Ca + Calcitonina vs Ca + placebo por 1 año	El calcio tiene un efecto transitorio. La calcitonina es inefectiva
Crippin et al. 1994 (55)	203	CBP, Ca oral por 1 año	No efecto con suplementación
Eastell et al. (56)	105	CBP, Ca + Vit D2 por 2 años	No efecto

CBP Colangitis biliar primaria., CV Cirrosis viral, CHAN cirrosis por alcohol, 25(OH)D 25 hidroxicolecalciferol, VD2 Vitamina D2, Ca Calcio

2.1.9.3. Tratamiento no farmacológico

El soporte nutricional constante con mantenimiento del peso y la realización de ejercicios de fortalecimiento muscular reducen el riesgo de caídas y fracturas. Permiten una mejoría en la agilidad, fuerza, postura y balance. Algunos de los ejercicios asociados a mantenimiento del son caminar, correr, Tai Chi, uso de escaleras, danza y tenis. Los ejercicios asociados a fortalecimiento muscular son el entrenamiento con pesas y otros ejercicios de resistencia.

La prevención de caídas y la identificación de factores de riesgo para las mismas son un importante tratamiento adyuvante. Distintas estrategias han demostrado disminuir caídas, estas incluyen la práctica del Tai Chi, la evaluación de seguridad en casa, descontinuar fármacos psicotrópicos, la corrección de déficit visuales y el uso de protectores mecánicos de cadera. La rehabilitación mejora la funcionalidad, la capacidad física y disminuye el riesgo de caídas.

Todos los pacientes con osteoporosis o factores de riesgo para pérdida de la densidad mineral ósea deben incluirse en programas para suspensión del consumo de tabaco y recibir recomendaciones para evitar el consumo excesivo de alcohol.

2.1.9.4. Tratamiento farmacológico

El tratamiento farmacológico debe considerarse después del inicio de todas las medidas no farmacológicas descritas previamente. El inicio de tratamiento en población general se recomienda en mujeres postmenopáusicas y hombres mayores de 50 años en cualquiera de los escenarios descritos en la **Tabla 7**.

Tabla 7. Recomendaciones para inicio de tratamiento farmacológico en mujeres postmenopáusicas y hombres mayores de 50 años con osteoporosis

Fractura vertebral o de cadera (clínicamente aparente o identificada en imagen vertebral) independientemente del valor de T-score de densidad mineral ósea.

T-score menor o igual a -2.5 en cuello femoral o columna lumbar o total.

Osteopenia (T-score entre -1 y -2.5 en cuello femoral o columna lumbar) con un riesgo de fractura de cadera a 10 años >3% o una probabilidad de fractura mayor asociada a osteoporosis >20% basado en el algoritmo de la OMS.

Los fármacos aprobados como opciones farmacológicas para la prevención y tratamiento de osteoporosis en postmenopausia son los bifosfonatos, la calcitonina, los estrógenos, los agonistas/antagonistas estrogénicos, los análogos de hormona paratiroidea y el inhibidor RANKL denosumab.

Los beneficios en la disminución del riesgo de fracturas de los fármacos aprobados por la FDA se han estudiado en mujeres con osteoporosis postmenopáusica. Existe información limitada en casos de osteoporosis inducida por glucocorticoides y en hombres. De igual forma, la evidencia de disminución de riesgo de fracturas en pacientes con osteopenia también es limitada.

2.1.9.4.1. Bifosfonatos

Todos los bifosfonatos están indicados para la prevención y tratamiento de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. Alendronato, risedronato y ácido zoledrónico (no ibandronato) están indicados también en el tratamiento de osteoporosis en hombres y osteoporosis asociada a uso de glucocorticoides.

Los principales efectos adversos asociados al uso de bifosfonatos incluyen alteraciones gastrointestinales y el riesgo de enfermedad ulcerosa, deterioro de la función renal y osteonecrosis mandibular. (56)

La información disponible del uso de bifosfonatos en pacientes hepatópatas es muy limitada y se reduce a pacientes con colangitis biliar primaria. En la **Tabla 8** se describen dichos estudios. La eficacia de los bifosfonatos para el tratamiento y prevención de la osteopenia hepática aún no se ha probado.

En pacientes con varices esofágicas se evita el uso de bifosfonatos orales por el riesgo de ulceración de la mucosa del esófago o estómago. Puede considerarse el uso de pamidronato o ácido zoledrónico en pacientes con osteoporosis, especialmente en el periodo pretrasplante. Estudios preliminares sugieren que la terapia pretrasplante con bifosfonatos intravenosos puede reducir el riesgo de fracturas en el periodo post-trasplante.

Tabla 8. Estudios clínicos sobre el uso de bifosfonatos en pacientes con osteopenia y colangitis biliar primaria

Estudio	n	Características	Resultados
Wolffhagen F, et al. 2003 (57)	12	Etidronato por 2 semanas. Seguimiento a 1 año	Previene la pérdida ósea en pacientes con CBP tratados con glucocorticoides
Guanabens N, et al. 1997 (58)	23	Etidronato cada 3 meses por 2 años vs fluoruro	Etidronato ciclico es más efectivo y mejor tolerado que el fluoruro
Guanabens N, et al. 2003 (59)	26	Alendronato vs etidronato por 2 años	Alendronato es más efectivo que el etidronato ciclico
Reeves H, et al. 2003 (60)	13	Pamidronato pre y post-trasplante	Prevención de fracturas post-trasplante

2.1.9.4.2. Calcitonina

La calcitonina está indicada en el tratamiento de mujeres con postmenopausia mayor a 5 años. Disminuye 30% el riesgo de fracturas vertebrales en pacientes con fracturas vertebrales previas. No se ha demostrado reducción del riesgo de fracturas no vertebrales.

Un estudio prospectivo de 25 pacientes osteopénicos con colangitis biliar primaria no mostró ningun efecto benéfico después de 6 meses de tratamiento. (61) Con la administración secuencial de 1,25(OH)D, calcitonina y carbonato de calcio oral en pacientes con colangitis biliar primaria se ha demostrado mejoría en los niveles de mineralización ósea, aunque este efecto se ha observado con la administración de calcio y vitamina D solos. (62)

2.1.9.4.3. Terapia de reemplazo hormonal

La terapia hormonal/estrogénica está indicada en el tratamiento y prevención de osteoporosis, el alivio de síntomas vasomotores y de síntomas por atrofia vulvovaginal asociados a menopausia. Se ha documentado una disminución de 34% en el riesgo de fracturas vertebrales y de 23% en otras fracturas osteoporóticas. De forma secundaria se ha reportado un incremento en el riesgo de infarto al miocardio, enfermedad vascular cerebral, cáncer de mama invasivo y tromboembolismo venoso durante el tratamiento por cinco años con estrógeno equino conjugado y medroxiprogesterona. (63)

De forma histórica la terapia de reemplazo hormonal se ha evitado en pacientes hepatópatas debido al riesgo potencial de progresión de la colestasis, sin embargo parece que su uso es seguro y que es también eficaz en pacientes postmenopáusicas con colangitis biliar primaria, demostrando un incremento en la densidad mineral ósea lumbar sin efectos hepáticos significativos. En pacientes con hepatitis autoinmune y menopausia temprana también es una terapia efectiva.

El modulador selectivo de receptores estrogénicos raloxifeno está indicado para prevención y tratamiento de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas. Disminuye el riesgo de fracturas vertebrales aproximadamente 30% en pacientes con fractura vertebral previa y 55% en pacientes sin historia de fractura vertebral. No se ha documentado reducción de riesgo de fracturas no vertebrales. Su uso está indicado para la reducción del riesgo de cáncer de mama invasivo en mujeres postmenopáusicas con osteoporosis. Se ha documentado un incremento en el riesgo de tromboembolismo venoso.

2.1.9.4.3.1. Manejo del hipogonadismo en hombres con alto riesgo de fracturas

En pacientes con riesgo alto de fracturas que reciben tratamiento con testosterona se sugiere la adición de bifosfonatos o teriparatida. El uso de testosterona se recomienda en pacientes con riesgo limítrofe de fracturas con niveles séricos de testosterona por debajo de 200 ng/dL en más de una determinación, siempre y cuando existan síntomas de insuficiencia androgénica o hipogonadismo orgánico. Si el manejo con testosterona no mejora los síntomas después de 3 a 6 meses se recomienda su suspensión.

Otra indicación para el uso de testosterona en hombres con alto riesgo de fractura es en aquellos pacientes con niveles séricos por debajo de 200 ng/dL sin indicaciones estándar de terapia con testosterona pero que presentan contraindicaciones para el uso de los otros fármacos aprobados para osteoporosis.

En pacientes con hemocromatosis e hipogonadismo secundario, el uso de testosterona se asocia a un incremento en la mineralización ósea. Existen sin embargo algunas consideraciones en pacientes con enfermedad hepática debido a que el aumento en la globulina fijadora de testosterona puede sobreestimar los

niveles de testosterona total, por lo que se recomienda en estos casos la medición de testosterona libre.

El reemplazo con testosterona a niveles normales en hombres con cirrosis implica el riesgo teórico de incremento en la incidencia de hepatocarcinoma. No existen estándares de manejo para pacientes con hipogonadismo y enfermedad hepática. Si se documenta evidencia de hipogonadismo y osteoporosis las ventajas y potenciales riesgos de la suplementación hormonal deben discutirse ampliamente con el paciente. La vía de elección es la transdérmica ya que se evita la exposición hepática asociada a formulaciones orales.

2.1.9.4.4. Hormona Paratiroidea

El análogo de hormona paratiroidea, teriparatida se encuentra aprobado por la FDA para el tratamiento de la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas y en hombres con riesgo alto de fracturas. También se encuentra indicado en el manejo de osteoporosis inducida por glucocorticoides y en osteoporosis por hipogonadismo. Reduce el riesgo de de fracturas vertebrales 65% y de fracturas no vertebrales 53% después de un promedio de 18 meses de tratamiento. Las principales consideraciones médicas son la intolerancia gastrointestinal y el riesgo demostrado en animales para el desarrollo de osteosarcoma. El efecto de la PTH recombinante no se ha estudiado en pacientes con enfermedad hepática.

2.1.9.4.5. Denosumab

Denosumab es un inhibidor del Ligando del Receptor Activador de Factor Nuclear kappa-B (RANKL) aprobado para el tratamiento de osteoporosis en mujeres postmenopausicas, disminuye el riesgo de fracturas vertebrales un 68% y de fracturas de cadera 40%. También se encuentra indicado como medida preventiva en hombres con alto riesgo de fracturas, mujeres con cáncer de mama y hombres que reciben tratamiento para cáncer de próstata con incremento del riesgo de fractura. Su principal efecto adverso es la hipocalcemia, también se ha asociado al desarrollo de celulitis, osteonecrosis mandibular y fracturas atípicas de fémur.

2.1.9.5. Tratamiento secuencial combinado

El tratamiento secuencial con terapia anabólica seguida de un agente antiresorbtivo es actualmente el manejo de elección. En pacientes con osteoporosis severa se puede considerar la combinación de teriparatida con agentes antiresorbtivos.

El tratamiento no farmacológico debe considerarse de forma indefinida en cuanto a duración. Todos los fármacos no bifosfonatos que se suspenden por intolerancia pierden efecto después de su suspensión. Los bifosfonatos tienen un efecto residual después de suspenderse. Actualmente se recomienda que la duración del tratamiento con bifosfonatos no sea mayor de 3 a 5 años. Se recomienda la

vigilancia del apego al manejo farmacológico como maniobra para disminuir el riesgo de fracturas. La duración del tratamiento debe ser individualizada.

Se recomienda en el caso de osteoporosis en hombres el uso de alendronato, risedronato, ácido zoledrónico y teriparatide. En pacientes con cáncer de próstata que reciben terapia de deprivación androgénica se recomienda el uso de denosumab. La selección del tratamiento farmacológico debe individualizarse y se debe considerar la presencia de comorbilidades, la historia de fracturas, datos compatibles con reflujo gastroesofágico y síndrome malabsortivos. En hombres con fractura reciente de cadera se recomienda el tratamiento con ácido zoledrónico.

De acuerdo a las guías de manejo de pacientes con osteoporosis y enfermedad hepática crónica, además de las medidas no farmacológicas y la suplementación de calcio y vitamina D, el manejo farmacológico depende del grado de mineralización ósea. En pacientes con osteopenia o en aquellos con densidad mineral ósea normal se sugiere no iniciar tratamiento farmacológico específico y realizar un seguimiento a los 2 años con densitometría ósea.

En pacientes con criterios diagnósticos de osteoporosis deben realizarse pruebas de función tiroidea, medición de calcio y fósforo, perfil hormonal (estradiol, FSH, LH), testosterona y radiografías de columna lumbar y torácica. En mujeres con hipogonadismo el tratamiento de primera elección es con terapia de reemplazo hormonal. En pacientes sin hipogonadismo o con intolerancia o fallo a terapia de reemplazo hormonal se sugiere el manejo con bifosfonatos, calcitriol o calcitonina. Se sugiere el seguimiento en 2 años con densitometría ósea.

2.1.9.6. Monitorización del tratamiento

La evaluación clínica incluye además de la revisión médica periódica, la determinación seriada de la densidad mineral ósea y en algunos escenarios el uso de marcadores bioquímicos. La medición de estatura anual es una de las maniobras más importantes ya que permite identificar fracturas vertebrales. La medición seriada de densidad mineral ósea mediante DXA es el estándar de oro para el seguimiento de pacientes con osteoporosis. La medición de la densidad ósea trabecular puede usarse como seguimiento en hombres y mujeres, sin embargo no se ha estandarizado su uso.

La supresión de marcadores bioquímicos de recambio óseo después de 3 a 6 meses de manejo con terapia antiresorbtiva y un incremento de marcadores después de 1 a 3 meses de terapias anabólicas se ha asociado como predictor de una mayor respuesta en la densidad mineral ósea. La estandarización es complicada debido a la variabilidad biológica y a los métodos de medición. Estas mediciones no son aplicables a pacientes con enfermedades hepáticas crónicas.

El seguimiento mediante imágenes vertebrales depende de la presentación clínica. La repetición de estudios está indicada cuando se sospecha una nueva fractura

vertebral o si se documenta disminución en la estatura, lumbalgia no abordada, cambios posturales o deformidad vertebral en radiografía de tórax.

En hombres, se sugiere la monitorización de densidad mineral ósea cada 1 a 2 años mediante DXA para evaluar la respuesta al tratamiento. Sí los valores de densidad mineral ósea tienen tendencia a presentar una meseta se sugiere la reducción de los intervalos de frecuencia de medición.

En pacientes con enfermedades hepáticas el seguimiento de la progresión clínica mediante mediciones seriadas depende del nivel basal y de la presencia de otros factores de riesgo. Se recomienda una medición de la densidad mineral ósea cada 2 años. Como en otros escenarios, se recomienda la realización seriada de radiografías de columna torácica y lumbar aunque la frecuencia de las mismas no está estandarizada. (2)

2.2. DEFINICIÓN DEL PROBLEMA

Las enfermedades hepáticas crónicas son una de las principales causas de morbi-mortalidad a nivel mundial. En nuestro país, la cirrosis hepática representa la segunda causa de muerte en la población económicamente activa (16 a 65 años). En estados avanzados de daño hepático, el TH es la única maniobra terapéutica que ha demostrado un impacto en la supervivencia y en el pronóstico de las complicaciones derivadas de la insuficiencia hepática, como el sangrado variceal por hipertensión portal, la ascitis y la encefalopatía hepática. El TH es un procedimiento que se realiza cada vez con más frecuencia en todo el mundo.

En nuestro país, en los últimos 10 años, se realizaron aproximadamente 100 trasplantes por año. Aunque esta es una de las tasas de TH por millón de habitantes mas bajas de Latinoamérica (<1 TH/ppm) existe una tendencia en cuanto a una mayor disponibilidad y una mejoría significativa del pronóstico a largo plazo de los pacientes trasplantados.

El aumento en la supervivencia de los pacientes requiere un mayor conocimiento del manejo de estos pacientes de forma integral y en la identificación y manejo de las complicaciones derivadas del procedimiento y el manejo farmacológico adyuvante.

La osteoporosis es la enfermedad ósea más frecuente a nivel mundial. Se han descrito algunos factores de riesgo asociados a esta patología y se conoce que los factores hormonales y metabólicos asociados al envejecimiento juegan un papel determinante. La principal complicación derivada de la osteoporosis son las fracturas. El desarrollo de fracturas deriva en una disminución en calidad de vida, funcionalidad y supervivencia.

No se ha encontrado una asociación definitiva que explique el riesgo en estos pacientes, aunque se sugiere un complejo mecanismo multifactorial que involucra colestasis, hipogonadismo, factores nutricionales y farmacológicos.

Se conoce mediante estudios observacionales que los pacientes con hepatopatía crónica sometidos a trasplante hepático ortotópico tienen un riesgo mayor de osteoporosis y fracturas durante los primeros 3 a 6 meses post-trasplante, sin embargo, tampoco se han descrito factores de riesgo definitivos que puedan ser modificables. La presentación de fracturas en ésta población invariablemente se asocia a un aumento de la morbilidad, un impacto económico significativo y una disminución de la supervivencia.

En pacientes con osteoporosis sin daño hepático, sobre todo en población postmenopáusica, se han descrito maniobras terapéuticas y de tamizaje que permiten la detección oportuna de osteoporosis y la disminución en la incidencia de las complicaciones. No existe actualmente información consistente que permita identificar qué pacientes con enfermedades hepáticas crónicas se encuentran en mayor riesgo de osteoporosis y en quienes el tamizaje pudiera ser una opción costo efectiva. Tampoco se han identificado medidas terapéuticas que disminuyan significativamente el riesgo de fracturas en esta población. Las recomendaciones de abordaje y tratamiento son derivadas de la información existente en otras poblaciones y ninguna de estas recomendaciones ha sido validada en este subgrupo de pacientes.

2.3. JUSTIFICACIÓN

Debido a que en nuestro país el TH es una maniobra que se ha estudiado con mayor acercamiento solo en los últimos diez años y a que existen muy pocos centros y especialistas con experiencia en esta área, la evidencia científica sobre las complicaciones y el manejo de las mismas en nuestra población es muy limitada. Por este motivo tampoco es posible estandarizar recomendaciones que tengan un impacto significativo.

La realización del presente estudio se justifica por un lado en la ausencia de información sobre la complicación mineral ósea previamente descrita y a los factores de riesgo asociados no solo en nuestra población si no de forma global. Por otro lado, al ser el centro mexicano con más experiencia en este procedimiento se dispone de información potencialmente significativa.

El conocimiento de la presentación clínica, los factores de riesgo asociados y la presencia de complicaciones, podrán ser comparados con la información existente en la literatura médica y ayudarán eventualmente a generar mayor conocimiento y otras líneas de investigación que deriven en medidas de estandarización para tamizaje, diagnóstico y tratamiento no solo en los pacientes protocolizados para TH si no en la extensa población de pacientes que padecen cirrosis hepática y otras enfermedades hepáticas crónicas.

3. HIPÓTESIS

Los pacientes con cirrosis hepática sometidos a protocolo de TH ortotópico tendrán una alta prevalencia de osteoporosis y osteopenia que correlaciona la edad, el sexo y el grado de daño hepático.

4. OBJETIVOS

Identificar la prevalencia y factores de riesgo clínicos asociados a osteoporosis, osteopenia y fracturas en pacientes con cirrosis hepática sometidos a protocolo de TH.

5. METODOLOGÍA

5.1. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio de tipo observacional retrospectivo y transversal.

5.2. MANIOBRA DE INTERVENCIÓN

Debido a que se trata de un estudio de prevalencia, no se realizará ninguna maniobra de intervención en la población sometida al estudio.

5.3. UNIVERSO DE ESTUDIO

Pacientes que fueron sometidos a un protocolo de THO en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" durante el periodo de enero de 2010 a mayo de 2015

5.4. TIPO DE MUESTREO

No probabilístico por conveniencia.

5.5. CRITERIOS DE SELECCIÓN

5.5.1. Criterios de inclusión

Pacientes mayores de 18 años sometidos a protocolo de THO que contaran con el estudio de densitometría ósea y datos demográficos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán" en el periodo de enero de 2010 a mayo de 2015.

5.5.2. Criterios de exclusión

Pacientes que se les haya realizado el protocolo de THO que no cuenten con un reporte de densitometría ósea o aquellos con medición de la densidad mineral ósea solo en el periodo post-THO.

5.6. ESTRATEGIAS DE ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se revisaron los expedientes de los pacientes sometidos a protocolo de THO en el periodo de enero de 2010 a mayo de 2015. Se seleccionaron los pacientes en quienes se realizó determinación de densidad mineral ósea antes del THO.

Las variables demográficas a estudiar (**Tabla 9**) fueron la edad al momento de la medición de la densidad mineral ósea, el sexo y el índice de masa corporal. Las variables clínicas evaluadas fueron la etiología de cirrosis o indicación de TH en caso de pacientes sin cirrosis y la gravedad clínica al momento de la evaluación pre-trasplante de acuerdo a las escalas de Child Pugh y MELD.

Se recabaron los datos correspondientes al análisis de T-score de columna lumbar y cadera mediante densitometría ósea; se registraron los niveles séricos de vitamina D y la presencia de fracturas documentadas en estudios de imagen de columna lumbar, vertebral o de pelvis ósea (radiografía o tomografía).

Se documentó si existe o no manejo con suplementación de calcio, vitamina D o tratamiento definitivo para osteoporosis.

Se realizó la descripción de la población en estudio de acuerdo a la gravedad clínica de la cirrosis. Posteriormente se realizó la medición de prevalencia de desmineralización ósea en esta población, especificando el grado de acuerdo a la clasificación de la OMS.

Se realizaron comparaciones univariadas de las características demográficas, clínicas y bioquímicas entre los sujetos con y sin alteraciones de la densidad mineral ósea.

Para el análisis de las variables, se utilizó el programa estadístico informático IBM SPSS Statistics 21.0 para OS X.

Tabla 9. Análisis y descripción de las variables de estudio

Variable	Tipo de variable	Descripción	
Sexo	Cualitativa nominal		1= Hombre 2= Mujer
Edad	Cuantitativa discreta, continua	Representada en valores enteros correspondiente a los años cumplidos al momento de la evaluación de TH y de la realización de la densitometría ósea.	18, 19, 20...
Índice de masa corporal	Cuantitativo continuo	Derivado de la asociación entre la masa y la talla del sujeto de estudio. Calculada mediante la división del peso entre el valor de la talla elevado al cuadrado. Expresada en kg/m ² . Se toma en cuenta la medición durante el periodo de evaluación pre-trasplante.	Variable continua
Estado nutricional	Cualitativa nominal	Evaluación y clasificación de acuerdo al índice de masa corporal propuesta por la Organización Mundial de la Salud.	1= Bajo peso. IMC menor a 18.4. 2 = Normal. IMC entre 18.5 y 24.99. 3 = Sobrepeso. IMC entre 25 y 29.9. 4 = Obesidad grado I. IMC entre 30 y 35 kg/m ² . 5 = Obesidad grado II. IMC entre 35 y 39.9 kg/m ² . 6. Obesidad grado III. IMC mayor a 40 kg/m ² .
Etiología de cirrosis hepática	Cualitativa nominal	Causa directa descrita en la historia clínica atribuida al diagnóstico de cirrosis o a la justificación de TH en pacientes sin cirrosis.	1 = Cirrosis por alcohol. 2 = Cirrosis por infección crónica por virus de hepatitis C. 3 = Colangitis biliar primaria. 4 = Cirrosis secundaria a hepatitis autoinmune. 5 = Cirrosis secundaria a síndrome de sobreposición de colangitis biliar primaria y hepatitis autoinmune. 6 = Colangitis esclerosante primaria. 7 = Cirrosis criptogénica o asociada a esteatohepatitis no alcohólica. 8 = Otras causas.
Clasificación de Child Pugh	Cualitativa ordinal	Cada paciente se clasifica en alguno de tres grupos (A, B o C) de acuerdo al puntaje estandarizado.	1 = Grado A (5-6 puntos) 2 = Grado B (7-9 puntos) 3 = Grado C (10- 15 puntos)
Puntaje de escala de MELD (The Model for End-Stage Liver Disease)	Cuantitativa discreta	Calculado en base a dos parámetros bioquímicos (bilirrubina sérica, creatinina sérica e INR) y parámetros clínicos (etiología colestásica y requerimientos de diálisis) Es expresada en valores enteros.	
Niveles séricos de 25-hidroxicolecalciferol (Vitamina D)	Cuantitativa continua	Determinación de niveles séricos 25OH vitamina D cuantificados en...	
Puntaje de Child Pugh	Cuantitativa discreta	Puntaje obtenido directamente del análisis de variables clínicas y bioquímicas. Ascitis, encefalopatía, coagulopatía y nivel sérico de albúmina.	5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15
Hepatocarcinoma como indicación de TH	Cualitativa nominal	Diagnóstico documentado en el expediente de hepatocarcinoma como indicación de TH que puede o no estar asociado a otra etiología de cirrosis hepática.	0 = Sin diagnóstico de hepatocarcinoma. 1 = Diagnóstico de hepatocarcinoma
Patología colestásica	Cualitativa nominal	Presencia de enfermedades con predominio de afección colestásica como indicación de TH. Se refiere al diagnóstico de colangitis, biliar primaria, colangitis esclerosante primaria o síndrome de sobreposición.	0 = Etiología no colestásica 1 = Etiología colestásica
Deficiencia de vitamina D	Cualitativa ordinal	Clasificación de acuerdo a los niveles séricos de 25OH vitamina D. Se considera un nivel mayor a 30 como normal.	0 = Sin deficiencia (Nivel >30) 1 = Deficiencia leve (Nivel entre 20-30) 2 = Deficiencia grave (Valor <20)
Mineralización ósea de columna vertebral	Cuantitativa continua	Comparación de la densidad ósea medida en columna vertebral con una población de referencia joven pareada por sexo y etnia. El valor se representa con las desviaciones estándar de ésta diferencia. La medición es previa al TH.	
Mineralización ósea de cadera	Cuantitativa continua	Comparación de la densidad ósea medida en cadera con una población de referencia joven pareada por sexo y etnia. El valor se representa con las desviaciones estándar de ésta diferencia. La medición es previa al TH.	
Osteoporosis previa a TH	Cualitativa ordinal	Se basa en los criterios diagnósticos de la OMS, la cual clasifica a los pacientes en 3 escenarios (densidad ósea normal, osteopenia y osteoporosis) Se basa en las desviaciones estándar de la diferencia de densidad mineral ósea comparada con una población de referencia. Los criterios diagnósticos aplican a cualquiera de las regiones anatómicas evaluadas.	0 = Densidad mineral ósea normal 1 = Osteopenia 2 = Osteoporosis
Desmineralización ósea de columna vertebral	Cualitativa nominal	Se refiere a los sujetos en estudio que cumplan los criterios de clasificación de la OMS de osteopenia u osteoporosis en la evaluación de columna vertebral independientemente de la medición en cadera.	0 = Sin desmineralización ósea de columna vertebral. 1 = Desmineralización ósea de columna vertebral.
Desmineralización ósea cadera	Cualitativa nominal	Se refiere a los sujetos en estudio que cumplan los criterios de clasificación de la OMS de osteopenia u osteoporosis en la evaluación de cadera, independientemente de la medición en columna vertebral.	0 = Sin desmineralización ósea de cadera. 1 = Desmineralización ósea de cadera.
Fracturas	Cualitativa nominal	Fracturas en columna vertebral o cadera documentadas por imagen radiológica antes del TH (tomografía computada, resonancia magnética o radiografía simple)	0 = Sin fracturas 1 = Fractura
Localización anatómica de fractura	Cualitativa nominal	Clasificación anatómica por grupos de acuerdo a la descripción imagenológica de la fractura.	1 = Columna lumbar 2 = Columna torácica 3 = Cadera 4 = Otras localizaciones
Tratamiento	Cualitativa nominal	Descripción del manejo médico de las complicaciones minerales y óseas en caso de que éste se lleve a cabo.	0 = Sin tratamiento 1 = Suplemento o reposición de calcio y vitamina D 2 = Bisfosfonatos 3 = Calcitonina 4 = Otros

6. RESULTADOS

6.1. CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES

Se revisaron los datos de 152 pacientes que fueron sometidos a protocolo de TH entre enero de 2010 y mayo de 2015. 70 pacientes (46.05%) cumplieron el criterio de inclusión. En la **Gráfica 1** se describe el procedimiento de selección.

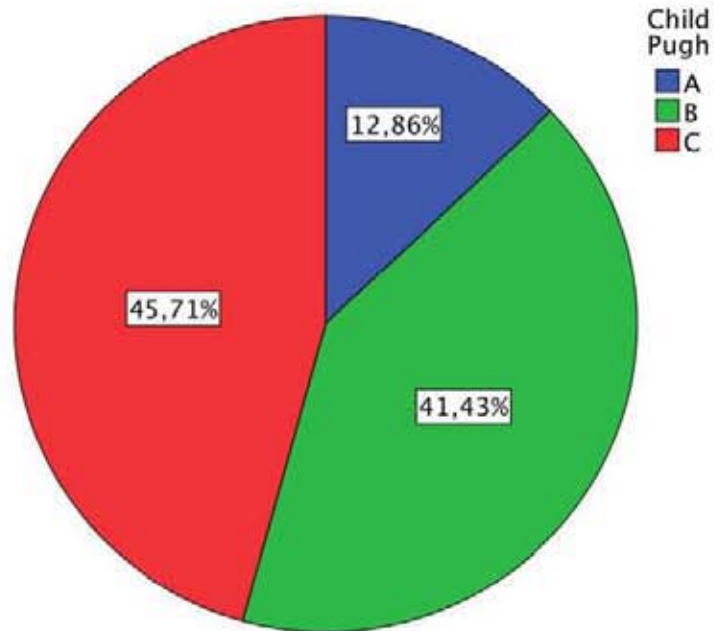


La media de edad de nuestra población fue de 48.71 años SD (± 12.37) Rango (25-69). 54.28% de nuestra población fueron mujeres (**Gráfica 2**). De acuerdo a la gravedad de la cirrosis al momento de la evaluación de acuerdo a la escala de Child Pugh, 9 pacientes (12.85%) correspondieron a el estadio A, 29 pacientes (42.42%) al estadio B y 32 pacientes (45.71%) al estadio C. (**Gráfica 3**) Con respecto al puntaje de MELD, la media fue de 20.09 SD (± 5.11) Rango (7-32).

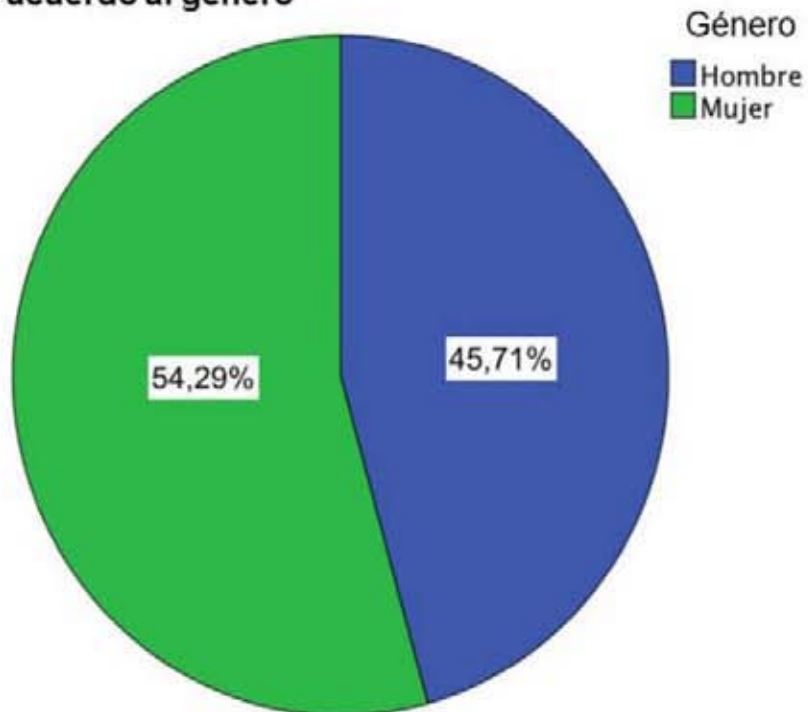
La etiología de la cirrosis hepática o indicación de THO más frecuente fue la infección por virus de hepatitis C con 27 pacientes (38.57%), seguida de la CBP y el síndrome de sobreposición (14.28% y 12.85% respectivamente). (**Gráfica 4**) Las patologías colestásicas (CBP, CEP, sobreposición) correspondieron a un 32.4% de los casos. Llama la atención que en 12 casos (17.1%) la indicación fue hepatocarcinoma.

De acuerdo a la clasificación del estado nutricional, la mayoría de los pacientes se encontraron con peso normal (52.8%) o sobrepeso (23%). La media de índice de masa corporal fue de 24.52 kg/m² SD (± 3.92) Rango (9.4-35.42). (**Gráfica 5**) Los niveles de vitamina D se encontraron en 57 pacientes (81.42%). De estos pacientes, 56 (98.24%) tuvieron cierto grado de deficiencia con una media de 13.70 SD (± 6.89) Rango (4-33.1). Las características de los sujetos de estudio se resumen en la **Tabla 10**.

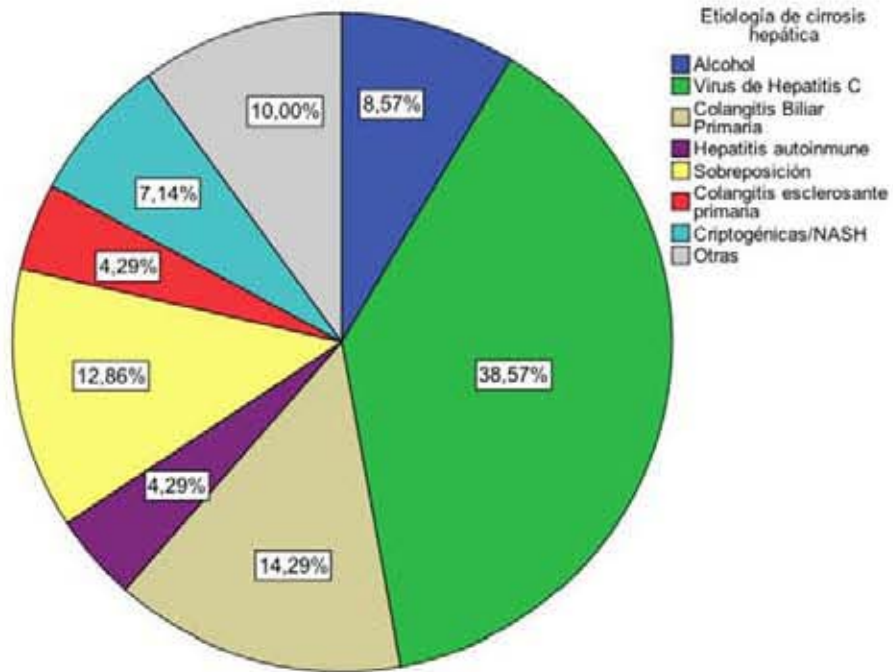
Gráfica 3. Proporción de la población de estudio de acuerdo el grado de Child-Pugh



Gráfica 2. Proporción de la población de estudio de acuerdo al género



Gráfica 4. Etiología de cirrosis hepática en la población de estudio



Gráfica 5. Estado nutricional de la población de estudio

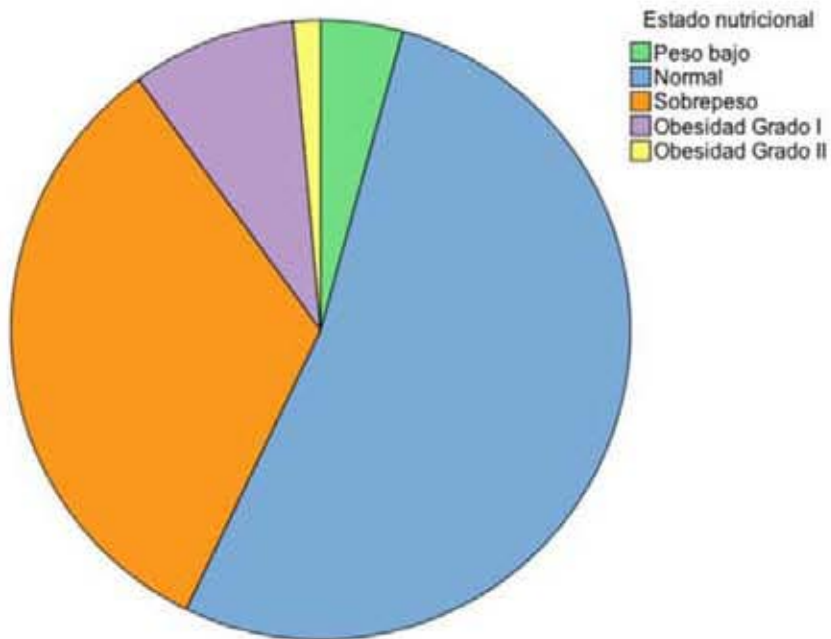


Tabla 10 Características de la población de estudio

Variables	Child A	Child B	Child C	Valor p
Genero				
H/M	4 (5.71%)	14 (2.00%)	14 (2.00%)	
Mujeres	5 (7.14%)	15 (21.41%)	18 (25.74%)	
Total	9 (12.85%)	29 (41.42%)	32 (45.71%)	0.94
Etiología				
Alcohol	0 (0.00%)	3 (4.28%)	3 (4.28%)	
VHC	6 (8.57%)	12 (17.14%)	9 (12.85%)	
CBP	1 (1.42%)	2 (2.85%)	7 (1.00%)	
HAI	0 (0.00%)	1 (1.42%)	2 (2.85%)	
CBP + HAI	1 (1.42%)	4 (5.71%)	4 (5.71%)	
CEP	0 (0.00%)	2 (2.85)	1 (1.42%)	
Criptogénicas	0 (0.00%)	1 (1.42%)	4 (5.71%)	
Otras	1 (1.42%)	4 (5.71%)	2 (2.85%)	
Total	9 (12.85%)	29 (41.42%)	32 (45.71%)	0.78
Estado Nutricional				
Peso bajo	0 (0.00%)	2 (2.85%)	1 (1.42%)	
Normal	4 (5.71%)	12 (17.14%)	21 (3.00%)	
Sobrepeso	4 (5.71%)	11 (15.71%)	8 (11.42%)	
Obesidad G I	1 (1.42%)	3 (4.28%)	2 (2.85%)	
Obesidad G II	0 (0.00%)	1 (1.42%)	0 (0.00%)	
Total	9 (12.85%)	29 (41.42%)	32 (45.71%)	0.62
Deficiencia de vitamina D				
Sin deficiencia	0 (0.00%)	0 (0.00%)	1 (1.42%)	
Defic leve	0 (0.00%)	2 (2.85%)	5 (7.14%)	
Defic grave	7 (1.00%)	17 (24.28%)	25 (35.71%)	
Total	7 (1.00%)	19 (27.14%)	31(44.28%)	0.13
Densidad mineral ósea				
Normal	1 (1.42%)	6 (8.57%)	2 (2.85%)	
Osteopenia	7 (1.00%)	11 (15.71%)	12 (17.14%)	
Osteoporosis	1 (1.42%)	12 (17.14%)	18 (25.71%)	

Total	9 (12.85%)	29 (41.42%)	32 (45.71%)	0.064
Fracturas				
Sin fracturas	9 (12.85%)	25 (35.71%)	28 (41.42%)	
Fracturas	0 (0.00%)	4 (5.71%)	4 (5.71%)	
Total	9 (12.85%)	29 (41.42%)	32 (45.71%)	0.76

6.2 DESMINERALIZACIÓN ÓSEA

61 pacientes (87.1%) tuvieron cierto grado de desmineralización ósea, 31 pacientes (44.29%) presentaron osteoporosis y 30 pacientes (42.86%) osteopenia de acuerdo a los criterios diagnósticos de la OMS. (**Gráfica 6**) El sitio de afección más frecuente fue la columna con 60 casos (85.7%) con una media de valor de T-score de -2.17 SD (± 1.48) Rango (-6.8 a 1.5). En ésta región anatómica 31 pacientes (44.3%) tuvieron osteopenia y 29 pacientes (41.4%) tuvieron osteoporosis.

Por otro lado, 42 pacientes (60.0%) presentaron algún grado de desmineralización en cadera con una media de T-score de -1.18 SD (± 1.07) Rango (-3.5 a 2) Del total de pacientes, 33 (47.1%) presentaron osteopenia y 9 pacientes (12.9%) osteoporosis. En la **Tabla 11** se describen las diferencias clínicas entre los pacientes con y sin enfermedad ósea.

Entre los pacientes con osteoporosis se encontró una prevalencia de 98.36% de deficiencia de vitamina D, encontrándose en niveles menores a 20 ng/mL en 80% de los casos.

En nuestro grupo de estudio se identificaron 8 pacientes con fracturas mediante estudios de imagen de columna vertebral o pelvis. Esto representa un 11.4% de la población. 4 pacientes (50%) se presentaron con fracturas en columna lumbar, 2 pacientes (25%) con fracturas en columna dorsal y 2 pacientes (25%) con fractura de pelvis. Cuando se realiza el análisis estadístico no se identifican diferencias entre los grupos con o sin fracturas de acuerdo a los factores de riesgo.

Entre los pacientes con deficiencia de vitamina D, solo 53% reciben tratamiento con suplementos de Calcio y o vitamina D, a dosis variables y no estandarizadas. De los 31 pacientes con osteoporosis, 51% recibían suplemento de calcio y vitamina D y solo 9% recibían tratamiento específico para osteoporosis con bifosfonatos o calcitriol. De los 8 casos donde se documentaron fracturas, solo 6 (62.5%) recibían tratamiento con calcio y vitamina D y solo 1 paciente (12.5%) recibía tratamiento específico con bifosfonatos.

Tabla 11. Valor de T-score de acuerdo al grado de mineralización ósea y a las variables

Variable	Sin osteoporosis		Osteopenia		Osteoporosis		p
Edad	44.89 ($\pm 11-46$)		51.74 (± 11.52)		46.73 (± 13.12)		
	Cadera	Columna	Cadera	Columna	Cadera	Columna	
Sexo							
Hombres	-0.42 (SD ± 0.35)	-0.22 (SD ± 0.45)	-0.36 (SD ± 0.92)	-1.38 (SD ± 0.49)	-1.89 (SD ± 1.27)	-3.14 (SD ± 1.80)	
Mujeres	-0.44 (SD ± 0.30)	-0.98 (SD ± 1.24)	-0.94 (SD ± 0.70)	-1.54 (SD ± 0.39)	-1.80 (SD ± 0.80)	-3.42 (SD ± 1.08)	
Etiología							
Colestásicas	-0.66 (SD ± 0.11)	-0.73 (SD $\pm 0-20$)	-1.53 (SD ± 0.84)	-1.53 (SD ± 0.37)	-2.14 (SD ± 0.66)	-3.4 (SD ± 0.65)	
No colestásicas	0.31 (SD ± 0.30)	-0.60 (SD ± 1.25)	-0.58 (SD ± 0.81)	-1.45 (SD ± 0.47)	-1.71 (SD ± 1.18)	-3.19 (SD ± 1.75)	
IMC							
Bajo peso	-0.60 (SD ± 0.0)	0.60 (SD ± 0.00)	0.30 (SD ± 0.00)	-1.90 (SD ± 0.00)	-2.8 (± 0.00)	-6.6 (± 0.00)	
Peso normal	-0.47 (SD ± 0.34)	-1.75 (± 0.67)	-0.92 (SD ± 0.71)	-1.56 (SD 0.42)	-2.26 (SD ± 0.64)	-3.36 (SD ± 1.34)	
Sobrepeso	-0.35 (SD ± 0.33)	-1.12 (SD ± 1.27)	0.67 (SD ± 0.78)	-1.44 (SD ± 0.36)	-1.73 (SD ± 0.67)	-3.4 (± 0.43)	
Obesidad	0 casos	0 casos	0.13 (± 1.41)	-1.03 (SD ± 0.64)	-0.83 (SD ± 0.80)	-2.73 (SD ± 0.30)	
Vitamina D							
Normal	0 casos	0 casos	0 casos	0 casos	-1.70 (SD ± 0.00)	-2.8 (SD ± 0.00)	
Deficiencia	0 casos	0 casos	-1.17 (SD ± 0.61)	-1.60 (SD ± 0.21)	-2.10 (SD ± 0.65)	-3.33 (SD ± 0.80)	
Grave (<30)	-0.50 (± 0.30)	-0.48 (SD ± 0.5)	-0.76 (SD ± 0.92)	-1.54 (SD ± 0.38)	-1.89 (SD ± 1.08)	-3.32 (SD ± 1.59)	

7. DISCUSIÓN

Los resultados de prevalencia de enfermedad mineral ósea, son consistentes con lo reportado en estudios previos. Llama la atención el hallazgo de una mayor prevalencia de osteoporosis que osteopenia (44.29 versus 42.86%), lo cual se ha identificado en población con enfermedades hepáticas crónicas. (31)

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos con o sin alteraciones minerales óseas de acuerdo a los factores de riesgo estudiado. En algunos estudios de población postmenopáusica se ha encontrado una correlación entre la edad y el sexo con el grado de mineralización ósea, sin embargo esta asociación no se ha corroborado en pacientes con cirrosis hepática u otras enfermedades crónicas, lo cual se replica en nuestro estudio. La explicación más probable en este caso recae en el grupo de edad estudiado ya que los pacientes mayores de 70 años generalmente se excluyen para la evaluación de THO. El promedio de edad de los pacientes evaluados fue de 48.71 años y se espera que los factores de riesgo asociados a la desmineralización ósea sean diferentes a aquellos pacientes de edad avanzada.

Otro hallazgo de nuestro estudio consistente con la literatura es la falta de relación de la mineralización ósea con la etiología de la cirrosis hepática. La principal etiología de nuestra población fue la infección por virus de hepatitis C, la cual es la principal indicación de trasplante en la mayoría de los centros, sin embargo no existió diferencia estadística del grado de mineralización ósea entre los subgrupos de estudio de acuerdo a la etiología. Cuando se realizó el análisis entre los grupos con etiologías asociadas a mayor colestasis (CBP, CEP, sobreposición) tampoco se logro identificar diferencia con significancia estadística.

Los factores nutricionales evaluados en este estudio, específicamente el índice de masa corporal, tampoco mostraron relación con la presencia de osteopenia u osteoporosis. Llama la atención que la mayoría de nuestros pacientes se encontraron dentro del grupo de peso normal o sobrepeso. Un importante factor a considerar en éste y otros estudios donde se busca la correlación entre el IMC y el grado de mineralización ósea es que, esta escala no se ha estandarizado en población con enfermedades hepáticas crónicas.

La deficiencia de vitamina D fue casi universal en nuestra población de estudio. La prevalencia reportada en estudios previos es mayor al 80% (30,31,36) y llega a ser cercana al 100% en pacientes con osteopenia u osteoporosis. En éste estudio se encontró una prevalencia similar sin encontrar correlación lineal entre los niveles séricos y el grado de mineralización ósea, lo cual también es consistente con los estudios previos (27,31,25,40,30,41,13).

Uno de los datos más importantes arrojados en éste estudio es el subdiagnóstico de osteoporosis y osteopenia en pacientes con cirrosis y otras enfermedades crónicas. A pesar de que la medición de la densidad mineral ósea en estos

pacientes forma parte del protocolo de estudio pre-trasplante, al no ser una recomendación estandarizada, no es posible su realización de forma universal. Este hallazgo también se ha descrito en otros estudios observacionales en donde se describe una gran prevalencia de subdiagnóstico de osteopenia en población con hepatopatía crónica no evaluados para THO. Esto deberá corroborarse en nuestra población mediante estudios posteriores.

Debido a que en este grupo de pacientes no se identifican los factores de riesgo tradicionales para el desarrollo de osteoporosis u osteopenia, es cuestionable el aplicar las medidas de tamizaje y tratamiento de acuerdo a las recomendaciones de la OMS para población general. La mayoría de los estudios tampoco muestra correlación entre el grado de hepatopatía y colestasis con la presentación de osteodistrofia hepática, por lo que las recomendaciones basadas en los niveles de bilirrubina (2) son también cuestionables.

Se requieren más estudios para identificar si existen otros factores de riesgo en éste grupo de pacientes y si el realizar tamizaje de forma universal en pacientes con hepatopatía crónica tendría un impacto en el desarrollo de complicaciones. Sin embargo existe información suficiente para justificar la estandarización del tamizaje de osteodistrofia hepática en pacientes en protocolo de THO. El seguimiento de los pacientes a partir de este estudio, permitirá identificar la prevalencia de desmineralización ósea en pacientes post-trasplantados.

El grado de subdiagnóstico también deriva en la falta de tratamiento específico, lo cual podría disminuir el riesgo de complicaciones subsecuentes. A pesar de que no existe correlación entre los niveles de vitamina D y el grado de mineralización ósea, la presentación universal de esta deficiencia, requiere que mediante otros estudios se evalúe si la suplementación en todos estos pacientes tendría un impacto en la presencia de complicaciones. La realización de tamizaje a todos los pacientes en protocolo de THO también podría permitir que los pacientes con alteraciones de la mineralización ósea se identifiquen de forma más temprana y reciban tratamiento específico.

8. CONCLUSIONES

Los pacientes evaluados para THO en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” presentan una prevalencia de osteopenia y osteoporosis similar a la reportada en la literatura médica. No se identificó correlación entre el grado de mineralización ósea y las variables demográficas, clínicas evaluadas en este estudio. Esto es consistente con la información disponible en otros estudios observacionales. Existe una prevalencia considerable de subdiagnóstico y falta de tratamiento específico de las alteraciones de la mineralización ósea y sus complicaciones en esta población.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. González-Reimers E, Alvisa-Negrín J, Santolaria-Fernandez F, et al. Prognosis of osteopenia in chronic alcoholics. *Alcohol* 2011;45:227-38.
2. Hay JE, Guichelaar MJ. Evaluation and Management of Osteoporosis in Liver Disease. *Clin Liver Dis* 2009;9:747-766
3. AGA Technical Review on Osteoporosis in Hepatic Disorders. *Gastroenterology* 2003;125:941–966
4. Alcalde-Vargas A, Pascasio-Acevedo JM, Gutiérrez-Domingo I, et al. Prevalence and characteristics of bone disease in cirrhotic patients under evaluation for liver transplantation. *Transplant Proc* 2012;44:1496-8.
5. Monegal Osteoporos Int. 2001;12(6):484-92
6. Crippin JS, Jorgensen RA, Dickson ER, et al. Hepatic osteodystrophy in primary biliary cirrhosis: effects of medical treatment. *Am J Gastroenterol.* 1994 Jan;89(1):47-50.
7. Guañabens N, Pares A, Navasa M, et al. Cyclosporin A increases the biochemical markers of bone remodeling in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol.* 1994 Jul;21(1):24-8.
8. Shiomi S, Kuroki T, Masaki K, et al. Osteopenia in primary biliary cirrhosis and cirrhosis of the liver in women, evaluated by dual-energy X-ray absorptiometry. *J Gastroenterol* 1994;29:605–609.
9. Lindor KD, Janes CH, Crippin JS, et al. Bone disease in primary biliary cirrhosis: does ursodeoxycholic acid make a difference? *Hepatology* 1995;21:389–392.
10. Sinigaglia L, Fargion S, Fracanzani AL; et al. Bone and joint involvement in genetic hemochromatosis: role of cirrhosis and iron overload. *J Rheumatol* 1997;24:1809–1813
11. Angulo P, Therneau TM, Jorgensen A, et al. Bone disease in patients with primary sclerosing cholangitis: prevalence, severity and prediction of progression. *J Hepatol.* 1998 Nov;29(5):729-35
12. Bagur A, Mautalen C, Findor J, Sorda J, Somoza J. Risk factors for the development of vertebral and total skeleton osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis. *Calcif Tissue Int* 1998;63:385–390.
13. Gallego-Rojo FJ, Gonzalez-Calvin JL, Munoz-Torres M, et al. Bone mineral density, serum insulin-like growth factor I, and bone turnover markers in viral cirrhosis. *Hepatology* 1998;28:695–699.
14. Pereira SP, Bray GP, Pitt PI, et al. Non-invasive assessment of bone density in primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1999 Mar;11(3):323-8.
15. Ormarsdóttir S, Ljunggren O, Mallmin H, Brahm H, Loof L. Low body mass index and use of corticosteroids, but not cholestasis, are risk factors for osteoporosis in patients with chronic liver disease. *J Hepatol* 1999;31:84–90.
16. Springer JE, Cole DE, Rubin LA, Cauch-Dudek K, et al. Vitamin D-receptor genotypes as independent genetic predictors of decreased bone mineral density in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology.* 2000 Jan;118(1):145-51.

17. Corazza GR, Trevisani F, Di Stefano M, De Notariis S, Veneto G, Cecchetti L, Minguzzi L, Gasbarrini G, Bernardi M. Early increase of bone resorption in patients with liver cirrhosis secondary to viral hepatitis. *Dig Dis Sci* 2000;45:1392–1399.
18. Halmos B, Szalay F, Cserniczky T, et al. Association of primary biliary cirrhosis with vitamin D receptor BsmI genotype polymorphism in a Hungarian population. *Dig Dis Sci* 2000;45:1091–1095.
19. Pares A, Guanabens N, Alvarez L, et al. Collagen type I alpha1 and vitamin D receptor gene polymorphisms and bone mass in primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 2001;33:554–560.
20. Menon KV, Angulo P, Weston S, et al. Bone disease in primary biliary cirrhosis: independent indicators and rate of progression. *Journal of Hepatology* 2001;35(3):316-23.
21. Newton J, Francis R, Prince M, et al. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis revisited. *Gut* 2001;49:282–287.
22. Crawford BAL, Kam C, Donaghy AJ, McCaughan GW. The heterogeneity of bone disease in cirrhosis: A multivariate analysis. *Osteoporos Int* 2003;14:987-94
23. Solerio E, Isaia G, Innarella R, et al. Osteoporosis: still a typical complication of primary biliary cirrhosis? *Dig Liver Dis*. 2003;35:339–46.
24. Carey E, Balan. Metabolic bone disease in patients with liver disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2003;5:71-7.
25. Sokhi RP, Anantharaju A, Kondaveeti R, et al. Bone Mineral Density among Cirrhotic Patients Awaiting Liver Transplantation. *Liver Transpl* 2004;10:648–653
26. Guichelaar MM, Kendall R, Malinchoc M, Hay JE. Bone mineral density before and after OLT: long-term follow-up and predictive factors. *Liver Transpl*. 2006; 12:1390-402.
27. George J, Ganesh HK, Acharya S, et al. Bone mineral density and disorders of mineral metabolism in chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2009 July 28; 15(28): 3516-3522.
28. Javed M, Saeed A, Khan IM, et al. Frequency of osteoporosis in patients with cirrhosis due to hepatitis B and hepatitis C: A study of 100 cases. *J Ayub Med Coll Abbottabad* 2009;21(3):51-3.
29. Loria I, Albanese C, Giusto M, et al. Bone disorders in patients with chronic liver disease awaiting liver transplantation. *Transplantation Proceedings*, 42, 1191–1193 (2010)
30. Mitchell R, McDermid J, Ma MM, Chik CL. MELD score, insulinlike growth factor 1 and cytokines on bone density in end-stage liver disease. *World J Hepatol* 2011;3:157-63.
31. Wibaux C, Legroux-Gerot I, Dharancy S, et al. Assessing bone status in patients awaiting liver transplantation. *Joint Bone Spine* 78 (2011) 387–391.
32. Mahmoudi A, Sellier N, Reboul-Marty J, et al. Bone mineral density assessed by dual-energy X-ray absorptiometry in patients with viral or alcoholic compensated cirrhosis. A prospective study. *Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology* (2011) 35, 731—737.
33. Choudhary NS, Tomar M, et al. Hepatic osteodystrophy is common in patients with noncholestatic liver disease. *Dig Dis Sci* 2011;56:3323-7.

34. Bell H, Raknerud N, Falch JA, et al. Inappropriately low levels of gonadotrophins in amenorrheic women with alcoholic and non-alcoholic cirrhosis. *Eur J Endocrinol* 1995;132:444–9
35. Pignata S, Daniele B, Galati MG, et al. Oestradiol and testosterone blood levels in patients with viral cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:283-5
36. Venu M, Martin E, Saeian K, et al. High prevalence of vitamin A and D deficiency in patients evaluated for liver transplantation. *Liver Transpl* 2013;19(6):627-33.
37. Alvisa-Negrin J, González-Reimers E, Santolaria-Fernandez F, et al. Osteopenia in Alcoholics: Effect of Alcohol Abstinence *Alcohol & Alcoholism* Vol. 44, No. 5, pp. 468–475, 2009.
38. Bai XL, Liang TB, Wu LH; et al. Elevation of intact parathyroid hormone level is a risk factor for low bone mineral density in pretransplant patients with liver diseases *Transplant Proc* 2007;39:3182–5.
39. Cemborain A, Castilla-Cortazar I, Garcia M, Quiroga J, Muguerza B, Picardi A, Santidrian S, Prieto J. Osteopenia in rats with liver cirrhosis: beneficial effects of IGF-I treatment. *J Hepatol* 1998; 28:122–131.
40. Diamond T, Stiel D, Mason R, et al. Serum vitamin D metabolites are not responsible for low turnover osteoporosis in chronic liver disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:1234–1239
41. Eshraghian A, Alireza S. Systematic Review: Endocrine Abnormalities in Patients with Liver Cirrhosis. *Arch Iran Med.* 2014; 17(10):713 – 721
42. Maccabruni A, Zaramella M, Pedrotti L, et al. Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism 2014; 11(2): 99-104 99
43. Collier JD, Ninkovic M, Compston JE. Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. *Gut* 2002;50(Suppl 1):i1-i9.
44. Kim MJ, Shim MS, Kim MK, et al. Effect of Chronic Alcohol Ingestion on bone Mineral density in Males without liver cirrhosis. *The Korean Journal of Internal Medicine* 2003;18:174-180
45. Cohen A, Shane E. Osteoporosis after solid organ and bone marrow transplantation. *Osteoporosis Int* 2003;14:617–30.
46. Leuschner M, Maier KP, Schlichting J, et al. Oral budesonide and ursodeoxycholic acid for treatment of primary biliary cirrhosis: results of a prospective double-blind trial. *Gastroenterology* 1999;117:918–925.)
47. Collier JD, Ninkovic M, Compston JE. Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. *Gut* 2002;50(Suppl 1):i1-i9.
48. The Endocrine Society's Clinical Guidelines. Osteoporosis in Men: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012;97(6):1802-22.
49. National Research Council. Dietary Reference Intakes for Calcium and Vitamin D. Washington, DC: The National Academies Press, 2011.
50. Looker AC, Pfeiffer CM, Lacher DA, Schleicher RL, Picciano MF, Yetley EA. Serum 25-hydroxyvitamin D status of the U.S. population: 1988-1994 compared to 2000-2004. *Am J Clin Nutr* 2008;88:(6):1519-27
51. Herlong H, Recker R. Bone disease in primary biliary cirrhosis: histologic features and response to 25-hydroxyvitamin D. *Gastroenterol* 1982;83:103-8

52. Matloff D, Kaplan M, Neer RM, et al. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: effects of 25-hydroxyvitamin D3 treatment. *Gastroenterol* 1982;83:97-102
53. Mobarhan S, Russell R, Recker RR, et al. Metabolic bone disease in alcoholic cirrhosis: a comparison of the effect of vitamin D2, 24-hydroxyvitamin D, or supportive treatment. *Hepatology* 1984;4:226-73
54. Camisasca M, Crosignani A, Battezzati PM, et al. Parenteral calcitonin for metabolic bone disease associated with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1994;20:633-7
55. Crippin J, Jorgensen R, Dickson ER, et al. Hepatic osteodystrophy in primary biliary cirrhosis: effects of medical treatment. *Am J Gastroenterol* 1994;89:47-50
56. Eastell R, Devogelaer JP, Peel NF, et al. Prevention of bone loss with risedronate in glucocorticoid-treated rheumatoid arthritis patients. *Osteoporos Int*. 2000;11(4):331-37
57. Wolfhagen F, van Buuren H, den Ouden JW, et al. Cyclical etidronate in the prevention of bone loss in corticosteroid-treated primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2268-74
58. Guanabens N, Pares A, Monegal A, et al. Etidronate versus fluoride for treatment of osteopenia in primary biliary cirrhosis: preliminary results after 2 years. *Gastroenterology* 1997;113:219-24
59. Guanabens N, Pares A, Ros I, et al. Alendronate is more effective than etidronate for increasing bone mass in osteopenic patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol* 2003;98:2268-74
60. Reeves H, Francis R, Manas DM, et al. Intravenous bisphosphonate prevents symptomatic osteoporotic vertebral collapse in patients after liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1998;4:404-9.
61. Camisasca M, Crosignani A, Battezzati PM, et al. Parenteral calcitonin for metabolic bone disease associated with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1994;20:633-7
62. Floreani A, Zappala F, Naccarato R, et al. A 3-year pilot study with 1,25-dihydroxyvitamin D, calcium, and calcitonin for severe osteodystrophy in primary biliary cirrhosis. *J Clin Gastroenterol* 1997;24:239-44
63. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al; Writing Group for the Women's Health Initiative Investigators. Risk and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women. *JAMA* 2002;288(3):331-33