

Los bisfosfonatos en la osteopenia de los enfermos hepáticos

NÚRIA GUAÑABENS-GAY

Servicio de Reumatología. Hospital Clínic. Barcelona. España.

La enfermedad metabólica ósea es una complicación frecuente en los pacientes con una enfermedad crónica del hígado que tiene importantes consecuencias en la salud, ya que aumenta el riesgo de fracturas por fragilidad con un deterioro de la calidad de vida e, incluso, una reducción de la supervivencia. De forma global, puede afirmarse que, aproximadamente, el 23% de los pacientes hepatópatas tiene osteoporosis y que esta prevalencia es más elevada en los pacientes con colestasis crónica (alrededor del 32%)^{1,2}. Además, es importante resaltar que el desarrollo de fracturas es una de las principales complicaciones después del trasplante hepático y que, al producirse con mayor frecuencia durante el primer año, interfiere de forma importante en la recuperación física y psicológica de estos pacientes^{3,4}. En esta revisión se abordarán las medidas terapéuticas en esta afección, con especial referencia a los bisfosfonatos.

¿Qué son los bisfosfonatos?

Son fármacos ampliamente utilizados en la osteoporosis posmenopáusica, que se caracterizan por poseer una marcada capacidad antirresortiva o anticatabólica ósea. Los bisfosfonatos reducen el recambio óseo, disminuyen la frecuencia de activación de las unidades de remodelado y mejoran su balance, al disminuir la resorción ósea llevada a cabo por los osteoclastos. De esta forma, los bisfosfonatos preservan la microarquitectura esquelética, con lo que evitan el adelgazamiento y la desconexión trabecular, reducen la porosidad cortical y prolongan la mineralización ósea secundaria. Los bisfosfonatos actúan sobre los osteoclastos a través de su unión a la matriz ósea mineralizada y promueven, además, su apoptosis. Estos mecanismos de acción conllevan un aumento de la densidad mineral ósea y un efecto antifracturario^{5,6}.

Los bisfosfonatos tienen una marcada afinidad por el tejido óseo, y se unen ávidamente a los cristales de hidroxiapatita en las superficies óseas, particularmente en las zonas con un remodelado activo. Existen distintos bisfosfonatos que se diferencian por su potencia antirresortiva y por su capacidad de unión a la superficie ósea. Numerosos ensayos terapéuticos y metaanálisis han evaluado su distinta capacidad para modifi-

Puntos clave

● La prevalencia de osteopenia y osteoporosis es superior en las pacientes con cirrosis biliar primaria que en la población general. Así, un 30% de éstas presenta esta enfermedad esquelética, que aumenta el riesgo de fracturas por fragilidad.

● Una de las principales complicaciones de los pacientes sometidos a un trasplante hepático es el desarrollo de fracturas durante el primer año después del trasplante. En su desarrollo desempeña un papel primordial la existencia de osteoporosis antes del trasplante.

● Es importante detectar y tratar la osteoporosis asociada a las hepatopatías crónicas, en concreto a la cirrosis biliar primaria, la hepatopatía alcohólica y la enfermedad hepática terminal, pues puede reducir el elevado riesgo de fractura de estos pacientes.

● La primera medida terapéutica que se debe considerar es la administración de suplementos de calcio y la corrección del déficit de vitamina D. Esta estrategia terapéutica contribuye a reducir la pérdida de masa ósea, pero es insuficiente para tratar la osteoporosis, particularmente si ya existen fracturas o su riesgo es muy elevado.

● Los ensayos terapéuticos en la osteoporosis asociada a las enfermedades hepáticas crónicas o al postrasplante hepático son escasos. Sin embargo, la mayoría de los estudios muestran un efecto beneficioso de los bisfosfonatos en la densidad mineral y el recambio óseos. En la actualidad, su eficacia en la reducción del desarrollo de nuevas fracturas es incierta.

● Los bisfosfonatos ensayados en la osteoporosis asociada a las hepatopatías o al postrasplante incluyen el etidronato en administración oral intermitente, el alendronato en administración oral diaria (10 mg) o semanal (70 mg) y el pamidronato en administración intravenosa (distintas dosis y pautas).

car la densidad ósea y reducir la incidencia de fracturas por fragilidad en la osteoporosis posmenopáusicas^{5,6}. Cabe destacar que, además, tienen indicación en la osteoporosis del varón y en la inducida por glucocorticoides.

Medidas generales en la prevención y el tratamiento de la osteopenia en los enfermos con una hepatopatía crónica

Es conveniente reducir al mínimo, y dentro de lo posible, los factores que contribuyen a la pérdida de masa ósea: básicamente suprimir la ingesta de alcohol y el consumo de tabaco. Así, la deshabitación alcohólica se asocia a una recuperación parcial de la masa ósea en alcohólicos crónicos⁷. La dosis de glucocorticoides debe ajustarse a la mínima necesaria. También se aconseja la mayor actividad física posible y la realización de ejercicios dirigidos a mejorar la mecánica de la columna vertebral. Se debe prescribir una dieta equilibrada y, en cualquier caso, deben aportarse suplementos de calcio (1.000-1.500 mg/día) y de vitamina D (260 µg de 25-hidroxivitamina D cada 2 semanas o la dosis necesaria para mantener concentraciones séricas normales de este metabolito). Debe tenerse especial precaución en pacientes que reciben resinas como colestiramina, ya que su administración puede reducir la absorción intestinal de la vitamina D. Los suplementos de esta vitamina están especialmente indicados en los casos de colestasis crónica y de hepatopatía terminal. A pesar de que se recomiendan suplementos de calcio y vitamina D, no se dispone de datos que prueben la eficacia de estos suplementos para aumentar la masa ósea, pero por lo menos se evita el factor añadido relacionado con su carencia, el hiperparatiroidismo secundario y, en casos más graves, un trastorno de la mineralización ósea. En los pacientes trasplantados es pertinente, además, reducir al máximo tolerable la dosis de glucocorticoides y de otros fármacos inmunosupresores.

Tratamientos específicos en los enfermos con una hepatopatía crónica

A excepción de la cirrosis biliar primaria y, ocasionalmente en otras enfermedades, no se han realizado estudios consistentes para determinar la eficacia de distintas terapias en la osteoporosis asociada a las enfermedades hepáticas. Además, generalmente, los estudios incluyen a un número muy reducido de pacientes, por lo cual es muy difícil establecer pautas terapéuticas definitivas, y en ningún caso se ha podido demostrar una clara acción antifracturaria.

No existe unanimidad sobre el momento apropiado de iniciar el tratamiento. Parece, sin embargo, totalmente razonable la actitud de tratar a los pacientes con una densidad mineral ósea baja y fracturas por fragilidad, para reducir el riesgo de nuevas fracturas. También sería apropiado tratar a los pacientes con colestasis crónica, es decir, los que tiene mayor riesgo de osteoporosis, cuando presentan una osteopenia, con una densidad ósea inferior a -1 o a -1,5 en la escala T y más de un factor de riesgo para el desarrollo de osteoporosis, aunque el punto de corte en la escala densitométrica no está consensuado. Asimismo, es pertinente administrar el tratamiento antes del trasplante a los pacientes con una hepatopatía crónica terminal y osteoporosis.

Los fármacos ensayados en el tratamiento de la osteopenia y la osteoporosis del enfermo hepático incluyen fármacos anti-resortivos, como el tratamiento hormonal (estrógenos en la mujer o testosterona en el varón), el raloxifeno y la calcitonina, o bien el fluoruro sódico, un fármaco estimulador de la formación ósea no aprobado en la actualidad en la práctica clínica.

Centrando el tema en la utilización de los bisfosfonatos (tabla 1), en las enfermedades hepáticas existen datos poco concluyentes, básicamente por el escaso número de estudios y los pocos pacientes tratados. No obstante, en pacientes con cirrosis biliar primaria y osteopenia u osteoporosis, se ha demostrado que el etidronato, administrado de forma cíclica (400 mg durante 14 días en períodos de 3 meses), junto con el calcio y la vitamina D, puede prevenir la pérdida de masa ósea a los 2 años de tratamiento. Estos resultados se han obtenido en 2 estudios prospectivos realizados por nuestro grupo, que comparaban este bisfosfonato de desarrollo antiguo con fluoruro sódico o alendronato^{8,9}. En un tercer estudio realizado por Lindor et al¹⁰, con una duración de 1 año, no se encontraron diferencias con la administración de placebo en la densidad mineral ósea, aunque los marcadores del recambio óseo disminuyeron en el grupo tratado.

El alendronato aumenta la masa ósea en la cirrosis biliar primaria, de forma parecida a lo que acontece en la osteoporosis por otras causas. Así, en un estudio publicado recientemente, en el que se comparó la administración durante 2 años de alendronato (10 mg/día) frente a etidronato (400 mg durante 14 días en períodos de 3 meses) en pacientes con cirrosis biliar primaria, se observó un aumento notable de la densidad mineral ósea lumbar y femoral en los pacientes que recibieron alendronato⁹, a diferencia del etidronato, que únicamente fue capaz de impedir la disminución de la masa ósea. Ambos fármacos se asociaron a suplementos de calcio y vitamina D. Ningún paciente desarrolló nuevas fracturas vertebrales, y 3 pacientes (2 tratados con alendronato y 1 con etidronato) desarrollaron fracturas periféricas. No se observaron efectos secundarios relevantes y el potencial efecto adverso del alendronato para producir esofagitis no se detectó en ningún caso. Resultados preliminares de un estudio que compara la eficacia del alendronato diario (10 mg) o en administración semanal (70 mg) en pacientes con cirrosis biliar primaria y osteopenia u osteoporosis sugieren que la administración semanal se asocia a una mayor eficacia para aumentar la densidad ósea y a una mejor tolerancia y adherencia¹¹. Cabe destacar que ningún paciente de estas series, tratado con etidronato o con alendronato, desarrolló alteraciones de la función hepática.

Tabla 1. Bisfosfonatos ensayados en la osteoporosis asociada a la hepatopatía y al postrasplante

Fármaco	Vía	Pauta
Etidronato	Oral	Intermitente
Alendronato	Oral	Diaria, 10 mg
Alendronato	Oral	Semanal, 70 mg
Pamidronato	Intravenosa	Variable

Por tanto, parece razonable la administración de estos fármacos en los pacientes hepáticos con osteopenia importante u osteoporosis, siempre que se consideren adecuadamente las contraindicaciones y se sigan las normas adecuadas de administración, de forma similar a la buena práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusia.

Tratamientos específicos en los enfermos con una hepatopatía crónica terminal y en el trasplante hepático

En los pacientes con enfermedad hepática crónica terminal, así como en pacientes receptores de un trasplante hepático, se ha evaluado la eficacia de 2 bisfosfonatos: etidronato y pamidronato. En 2 estudios realizados en pacientes trasplantados, se ha evaluado la eficacia de la administración cíclica de etidronato. Su administración se asoció a un aumento de la densidad ósea cuando se administraba a trasplantados con masa ósea baja, asociado a calcio y durante más de 1 año¹²; sin embargo, otro estudio no controlado no demostró una reducción de la pérdida de masa ósea ni de la incidencia de fracturas por fragilidad¹³.

El pamidronato, un bisfosfonato que se administra por vía parenteral y que tiene una marcada capacidad antirresortiva, se ha analizado en 3 estudios que aportan resultados contradictorios respecto a la eficacia de este compuesto sobre la pérdida de masa ósea y, lo que es más importante, la reducción de la tasa de fracturas. En el primer estudio, que incluyó a 13 pacientes con osteopenia, la administración de pamidronato disódico cada 3 meses, antes, y durante 9 meses, después del trasplante, mostró una cierta disminución de la incidencia de fracturas en comparación con un grupo no tratado¹⁴. En un segundo estudio, se comparó la eficacia de 30 mg de pamidronato disódico cada 3 meses, además del calcio (1 g/día) y vitamina D (1.000 U/día), durante 2 años, frente a un grupo retrospectivo que no había recibido pamidronato. Se observó un aumento significativo de la densidad ósea lumbar y femoral a los 2 años de tratamiento, si bien debe tenerse en cuenta que existió un período muy largo entre el trasplante y el tratamiento (mediana de 2 a 3 años)¹⁵. En el tercer estudio, que incluyó a 99 pacientes sometidos a trasplante que antes de la intervención recibieron, de forma aleatoria, 60 mg de pamidronato o fueron controles, no se pudo demostrar ningún efecto favorable de este bisfosfonato sobre la densidad mineral ósea ni en la tasa de nuevas fracturas en el primer año después del trasplante. Un dato curioso de este estudio fue la ausencia de pérdida de masa ósea lumbar y una baja tasa de nuevas fracturas (8%) en el grupo no tratado, así como una clara disminución de la densidad ósea femoral que no se previno con el pamidronato¹⁶. Estos estudios con pamidronato han incluido pocos pacientes o bien no se han diseñado de forma oportuna para detectar la pérdida de masa ósea y la capacidad de reducir el riesgo de nuevas fracturas, por lo cual se requiere un estudio con una metodología y un diseño adecuados para contestar a estas preguntas. De hecho, en España, se ha finalizado recientemente un estudio prospectivo y controlado con placebo, que analiza el efecto de 90 mg de pamidronato administrado inmediatamente tras el trasplante y a los 3 meses, sobre la densidad mineral ósea y la tasa de fracturas en el primer año después del trasplante. Los resultados de este

estudio contribuirán a elucidar la eficacia de este bisfosfonato endovenoso en la prevención de la osteoporosis asociada al trasplante hepático.

Sumario

Para la prevención y el tratamiento de la osteopenia o de la osteoporosis en los hepatópatas crónicos es aconsejable un buen aporte nutricional, la supresión de factores de riesgo adicionales de osteoporosis, así como la administración de suplementos de calcio y vitamina D. En los pacientes sometidos a trasplante es capital mantener la dosis de los fármacos inmunosupresores al mínimo imprescindible. A pesar de que se han ensayado numerosos fármacos utilizados en la osteoporosis posmenopáusia, no existe un tratamiento específico de la osteoporosis, si bien se ha demostrado que los bisfosfonatos, especialmente el alendronato, aumentan la masa ósea en pacientes con colestasis crónica. La eficacia de los bisfosfonatos en pacientes trasplantados, aunque prometedora, no está todavía suficientemente comprobada. El reducido número de pacientes incluidos en los escasos ensayos terapéuticos ha sido un factor determinante para no poder demostrar su eficacia en la disminución de la incidencia de fracturas.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

1. Diamond T, Stiel D, Lunzer M, Wilkinson M, Roche J, Posen S. Osteoporosis and skeletal fractures in chronic liver disease. *Gut*. 1990;31:82-7.
2. Guañabens N, Parés A, Ros I, Caballería LI, Pons F, Vidal S, et al. Severity of cholestasis and advanced histological stage but not menopausal status are the major risk factors for osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol*. 2005;42:573-7.
3. Leidig-Bruckner G, Hosch S, Dodidou P, Ritschel D, Conradt C, Klose C, et al. Frequency and predictors of osteoporotic fractures after cardiac or liver transplantation: a follow-up study. *Lancet*. 2001;357:342-7.
4. Monegal A, Navasa M, Guañabens N, Peris P, Pons F, Martínez de Osaba MJ, et al. Bone disease after liver transplantation. A long-term prospective study of bone mass changes, hormonal disorders and histomorphometric characteristics. *Osteoporos Int*. 2001;12:484-92.
5. Watts NB. Bisphosphonates for treatment of osteoporosis. En: Favus MJ, editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*. 5th ed. Washington: The American Society for Bone and Mineral Research; 2003; p. 336-41.
6. Rosen CJ. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2005;353:595-603.
7. Peris P, Parés A, Guañabens N, Del Río L, Pons F, Martínez de Osaba MJ, et al. Bone mass improves in alcoholics after two years of abstinence. *J Bone Miner Res*. 1994;9:1607-12.
8. Guañabens N, Parés A, Monegal A, Peris P, Pons F, Álvarez L, et al. Etidronate versus fluoride for treatment of osteopenia in primary biliary cirrhosis: Preliminary results after 2 years. *Gastroenterology*. 1997;113:219-24.
9. Guañabens N, Parés A, Ros I, Álvarez L, Pons F, Caballería LI, 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.
10. Lindor KD, Jorgensen RA, Tiegs RD, Khosla S, Dickson ER. Etidronate for osteoporosis in primary biliary cirrhosis: A randomized trial. *J Hepatol*. 2000;33:878-82.
11. Guañabens N, Vázquez, I, Álvarez F, Pons F, Caballería LI, Cerdá D, et al. El alendronato semanal es más eficaz y mejor tolerado que el alendronato diario para el tratamiento de la osteopenia de la cirrosis biliar primaria. *Reumatol Clín*. 2005;1:28-9.
12. Valero MA, Loinaz C, Llorrodera L, León M, Moreno E, Hawkins F. Calcitonin and bisphosphonates treatment in bone loss after liver transplantation. *Calcif Tissue Int*. 1995;57:15-9.
13. Riemens SC, Oodstrijk A, Van Doormaal JJ, Thijn CJP, Drent G, Piers DA, et al. Bone loss after liver transplantation is not prevented by cyclical etidronate, calcium and alphacalcidol. *Osteoporos Int*. 1996;6:213-8.

14. Reeves HL, Francis RM, Manas DM, Hudson M, Day CP. Intravenous bisphosphonate prevents symptomatic osteoporotic vertebral collapse in patients after liver transplantation. *Liver Transpl Surg.* 1998;4:404-9.
15. Dodidou P, Bruckner T, Hosch S, Haas M, Klar E, Sauer P, et al. Better late than never? Experience with intravenous pamidronate treatment in patients with low

bone mass or fractures following cardiac or liver transplantation. *Osteoporos Int.* 2003;14:82-9.

16. Ninkovic M, Love S, Tom BDM, Bearcroft PWP, Alexander GJM, Compston JE. Lack of effect of intravenous pamidronate on fracture incidence and bone mineral density after orthotopic liver transplantation. *J Hepatol.* 2002;37:93-100.

Bibliografía recomendada

Leslie WD, Bernstein CN, Leboff MS. AGA Technical review on osteoporosis in hepatic disorders. *Gastroenterology.* 2003;125:941-66.

Se trata de una guía de práctica clínica, elaborada por un comité de la Asociación Americana de Gastroenterología, que analiza la prevalencia y hace especial referencia a los ensayos terapéuticos referidos a la enfermedad metabólica ósea asociada a las enfermedades crónicas del hígado y al postrasplante hepático.

Guañabens N, Parés A, Ros I, Álvarez L, Pons F, Caballería LI, 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.

Ensayo en pacientes con cirrosis biliar primaria y masa ósea baja que se aleatorizaron a tratamiento con etidronato cíclico o con alendronato 10 mg/día, durante 2 años. El alendronato aumentó la densidad mineral ósea y redujo los marcadores de recambio óseo de forma consistente, mientras que el etidronato mantuvo la densidad ósea. El reducido número de pacientes no permitió obtener datos fiables sobre su repercusión en la incidencia de fracturas. Ambos fármacos fueron bien tolerados, sin repercusiones en la función hepática. Cabe destacar que se consideraron las contraindicaciones habituales de su administración y las normas para su toma adecuada.

Collier JD, Ninkovic M, Compston JE. Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. *Gut.* 2002;50 Suppl 1:i1-9.

En esta guía de práctica clínica elaborada por un grupo reducido de expertos británicos, se revisan los datos de prevalencia, los factores de riesgo y los mecanismos implicados en la osteoporosis asociada a las enfermedades crónicas del hígado. Además, se evalúan distintas pautas terapéuticas y se proponen estrategias para su prevención y tratamiento

Reeves HL, Francis RM, Manas DM, Hudson M, Day CP. Intravenous bisphosphonate prevents symptomatic osteoporotic vertebral collapse in patients after liver transplantation. *Liver Transpl Surg.* 1998;4:404-9.

Ensayo en que se administra pamidronato intravenoso inmediatamente después del trasplante hepático y cada 3 meses durante el primer año, exactamente hasta los 9 meses después del trasplante. Tiene problemas metodológicos al no ser aleatorizado e incluye un reducido número de pacientes. Sin embargo, su valor estriba en que es el primer estudio que sugiere que la administración de un bisfosfonato endovenoso puede reducir el desarrollo de fracturas en el período de mayor riesgo, durante el primer año después del trasplante.