

## Enfermedad metabólica ósea en la colestasis crónica

JUAN DE LA REVILLA NEGRO Y JOSÉ LUIS CALLEJA PANERO

Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Universitario Clínica Puerta de Hierro. Madrid. España.



### Puntos clave

- La osteoporosis es la principal complicación extrahepática de las enfermedades colestásicas crónicas.
- Cuando se diagnostica la enfermedad colestásica crónica debe realizarse la densitometría ósea lumbar y femoral e iniciarse las medidas de prevención.
- Las estrategias generales de prevención se basan en la eliminación de los factores de riesgo.
- Los fármacos empleados para prevenir la osteoporosis son el calcio, la vitamina D y el tratamiento hormonal sustitutivo en mujeres y varones con hipogonadismo o en mujeres posmenopáusicas.

La enfermedad ósea desarrollada en las colestasis crónicas, la cirrosis biliar primaria (CBP) y la colangitis esclerosante primaria (CEP) se denomina *osteodistrofia hepática*. En ella se incluyen la osteopenia/osteoporosis y, de modo mucho menos frecuente, la osteomalacia<sup>1</sup>. La Organización Mundial de la Salud define la *osteoporosis* como una enfermedad ósea sistémica y progresiva que se caracteriza por la pérdida de masa ósea y las alteraciones microarquitecturales del tejido óseo, con un incremento de la fragilidad ósea y de la susceptibilidad a las fracturas. Para su diagnóstico, se utiliza la densitometría ósea de columna lumbar y de cuello femoral, y la osteopenia se define como un *T-score* entre -1 y -2,5 desviaciones estándar (DE), mientras que si está por debajo de -2,5 DE indica osteoporosis. La osteoporosis grave hace referencia a la presencia de datos densitométricos de osteoporosis con fracturas por fragilidad asociadas<sup>2</sup>. La *osteomalacia* se caracteriza por un defecto en la mineralización ósea y suele asociarse a alteraciones en el metabolismo de la vitamina D. Ambas entidades se manifiestan clínicamente de forma similar, por lo que el diagnóstico diferencial se realiza mediante el estudio histomorfométrico de una biopsia ósea<sup>3</sup>.

## Epidemiología y fisiopatología de la osteoporosis en la colestasis crónica

La prevalencia de osteoporosis en los pacientes con CBP oscila en diferentes estudios entre un 14,3%<sup>4</sup> y un 32-35%<sup>5</sup>, mientras que para la CEP puede llegar a un 40% en estadios avanzados pretrasplante hepático. La prevalencia de fracturas en la CBP oscila entre un 6 y un 35% en diferentes estudios. Sin embargo, hay publicaciones que incluso no encuentran relación estadística entre presentar una CBP y tener un riesgo incrementado de desarrollar osteoporosis<sup>6-8</sup> o fracturas<sup>9</sup> por fragilidad, en comparación con la población general, ajustadas por sexo y edad.

La patogenia de la osteoporosis en la CBP no se conoce bien. Algunos estudios consideran un aumento de la resorción ósea, mientras que otros indican un defecto en la formación de la

matriz ósea. El déficit de calcio y vitamina D relacionado con la colestasis crónica se traduce en un hiperparatiroidismo secundario que estimularía la actividad de los osteoclastos e incrementaría el recambio óseo. Por otra parte, la hiperbilirrubinemia y el déficit de ciertos factores tróficos (IGF-1) que se producen en la cirrosis tienen un efecto negativo en la función osteoblástica y en la formación de masa ósea (recambio bajo). Por tanto, la osteoporosis en los pacientes con CBP debe ser el resultado de una combinación entre el déficit de formación y el exceso de resorción ósea.

## Factores de riesgo para la osteoporosis

Pueden englobarse en 3 grupos (tabla 1)<sup>10</sup>.

### Factores que afectan a la población general

Edad (> 57 años), menopausia temprana (< 45 años), amenorrea secundaria durante más de 6 meses, dieta pobre en calcio, consumo excesivo de alcohol o tabaco, inactividad física, historia personal de fracturas por fragilidad o historia familiar de fractura de cadera temprana (< 60 años). Recientemente se han estudiado factores genéticos que también podrían influir en la predisposición a presentar osteoporosis. Son genes relacionados con ciertas proteínas de la matriz ósea, hormonas calciotrópicas, las hormonas sexuales y algunos factores de crecimiento junto con sus receptores.

### Factores directamente relacionados con la cirrosis

No sólo las enfermedades colestásicas tienen una influencia negativa en la masa ósea. De hecho, en las guías de la Asociación Americana de Gastroenterología del año 2003<sup>11</sup> se concluye que las enfermedades colestásicas no difieren con respecto al resto de enfermedades hepáticas en cuanto al riesgo de osteoporosis o de fracturas; lo que ocurre es que en la CBP la mayoría de los pacientes afectados son mujeres de edad avanzada (posmenopausia).

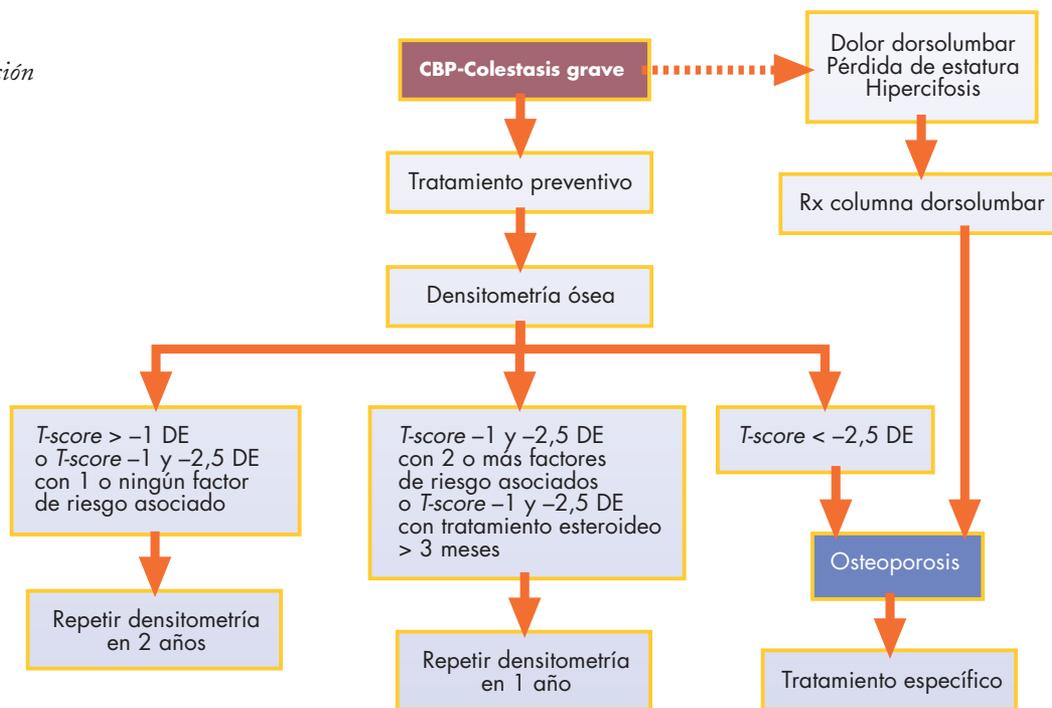
La cirrosis altera el metabolismo de la vitamina D y las hormonas sexuales, lo que favorece la osteopenia y el hipogona-

Tabla 1. Factores de riesgo para osteoporosis

Generales	Cirrosis	Colestasis
Edad > 57 años Menopausia temprana (< 45 años) Amenorrea secundaria > 6 meses Dieta pobre en calcio Inactividad física Consumo excesivo de alcohol Hábito tabáquico Escasa exposición a luz solar Historia personal de fracturas por fragilidad Historia familiar de fractura de cadera en < 60 años Factores genéticos	Hipogonadismo Déficit de hidroxilación de vitamina D Índice de masa corporal < 19 kg/m <sup>2</sup> Tratamiento esteroideo (5 mg/día > 3 meses) Disminución de actividad de osteocalcina Trasplante hepático	Malabsorción de vitaminas D, K y calcio Hiperbilirrubinemia Tratamiento con colestiramina Trasplante hepático  <b>CBP</b> Colestasis grave y prolongada Estadio histológico III y IV Polimorfismos genéticos  <b>CEP</b> Asociación a enfermedad inflamatoria intestinal Tratamiento esteroideo

CBP: cirrosis biliar primaria; CEP: colangitis esclerosante primaria.

**Figura 1.** Algoritmo de prevención de enfermedad metabólica ósea en la colestasis crónica.  
 CBP: cirrosis biliar primaria;  
 DE: desviación estándar;  
 Rx: radiografía.



dismo. Los pacientes cirróticos suelen tener un índice de masa corporal reducido, y se ha relacionado un índice de masa corporal  $\leq 19 \text{ kg/m}^2$  con el riesgo de osteoporosis. Las hepatopatías autoinmunes precisan de esteroides durante períodos prolongados; el consumo de más de 5 mg/día durante más de 3 meses sobrepasa el dintel de daño óseo. Por último, la cirrosis se ha asociado con una actividad menor de la osteocalcina, proteína básica en el proceso de formación ósea.

#### Factores directamente relacionados con la colestasis

La colestasis limita la absorción de las vitaminas liposolubles (D, K, A y E) y del calcio. La vitamina K se ha postulado como una moduladora del metabolismo óseo al contribuir a la activación de la osteocalcina. En este hecho se basa un estudio japonés<sup>12</sup> en el que se trató a 25 pacientes con cirrosis vírica con 45 mg de vitamina K<sub>2</sub> por vía oral y se compararon con 25 controles durante 2 años en los que se observó que el grupo tratado tenía al final del estudio un descenso de la densidad mineral ósea menor que el grupo control.

En estudios in Vitro, la bilirrubina indirecta ha demostrado tener un efecto negativo en la proliferación de los osteoblastos. El empleo de fármacos, como la colestiramina, también puede provocar la malabsorción de sustancias necesarias para el metabolismo óseo.

La CBP es el objetivo de la mayoría de estudios publicados. Sin embargo, las conclusiones son contradictorias. Mientras que hay grupos en los que se observa un mayor descenso de densidad ósea en las fases avanzadas de la enfermedad (estadios histológicos de Ludwig III y IV), con una peor función hepática (índice de la Clínica Mayo > 5) y con más años de evolución<sup>4,5,13</sup>, se han publicado varios artículos en los que la osteoporosis sólo se relacionaba con el estado menopáusico de sus participantes<sup>6-7,14,15</sup>. También hay discrepancias en la relación de la CBP con ciertos polimorfismos genéticos relacionados con el riesgo de osteoporosis. Los genes estudiados han sido los del receptor de la vitamina D, los del colágeno tipo I

(COLIA1) y los del IGF-1. Parés et al<sup>16</sup> revisan los estudios sobre los polimorfismos genéticos en la CBP y concluyen que podrían desarrollar un papel muy limitado en la osteoporosis. Específicamente, los pacientes con CEP tienen otro factor de riesgo asociado, que es la frecuente asociación con la enfermedad inflamatoria crónica intestinal que puede provocar malabsorción de vitaminas y calcio, además del uso frecuente de corticoides para el control de los brotes agudos de actividad<sup>17</sup>.

Tanto en la cirrosis de cualquier origen como específicamente en las enfermedades colestásicas avanzadas, el único tratamiento curativo es el trasplante hepático. Esta situación fisiopatológica tiene por sí mismo un riesgo incrementado de provocar osteoporosis. El empleo de fármacos inmunodepresores (corticoides, tacrolimus, ciclosporina), la inmovilidad prolongada y la desnutrición inicial son factores relacionados con la pérdida ósea<sup>11,18</sup>.

## Estrategia de prevención de osteoporosis en la colestasis crónica

Hay pocos estudios aleatorizados y controlados que evalúen el papel de las medidas de prevención en la osteoporosis y la reducción de las fracturas asociadas.

En la figura 1 se esquematiza el manejo de la prevención de la enfermedad metabólica ósea en la colestasis crónica.

De modo consensuado, en todas las guías de manejo de la osteoporosis en las enfermedades hepáticas<sup>1,11</sup>, en el momento del diagnóstico de un caso de CBP o al alcanzarse una colestasis grave (definida como una bilirrubina 3 veces por encima de la normalidad durante más de 6 meses), se recomienda, iniciar tratamiento preventivo de pérdida de masa ósea (tabla 2) y realizar una densitometría ósea de la columna lumbar y el cuello femoral. También se podría iniciar el estudio con una radiografía lateral de columna dorsolumbar para detectar fracturas vertebrales por fragilidad en los pacientes que refie-

ran dolor dorsolumbar, disminución de la estatura (> 4 cm) o hipercifosis. La presencia de estas fracturas sería un indicador de osteoporosis grave.

Si la densitometría es normal o muestra datos de osteopenia, pero la enfermedad colestásica no asocia ningún otro factor de riesgo general (tabla 1) para osteoporosis, se recomienda repetir otra densitometría en 2-3 años. Si por el contrario asocia 2 o más factores de riesgo o el paciente está con tratamiento esteroideo durante más de 3 meses, se deberá comenzar con el tratamiento específico de osteoporosis y repetir la densitometría en 1 año.

Si la densitometría demuestra osteoporosis, se iniciará el tratamiento específico cuyo objetivo es la recuperación de masa ósea y la prevención de fracturas asociadas.

Deberían determinarse también los valores plasmáticos de calcio, fósforo, 25-hidroxivitamina D y parathormona, además de una evaluación del estado hormonal tiroideo y sexual<sup>19</sup>.

## Tratamientos preventivos de osteoporosis en la colestasis crónica

### Actuación en los factores de riesgo modificables

1. Modificación del estilo de vida: disminuir o suprimir el consumo de alcohol, abandonar el hábito tabáquico y realizar ejercicio físico regularmente.
2. Ajuste de la dosis de corticoides al mínimo eficaz.
3. Estabilización de la enfermedad colestásica: en este sentido cabría esperar que el empleo de ácido ursodesoxicólico en los pacientes con CBP sería útil para prevenir la osteoporosis al detener la progresión de la enfermedad; sin embargo, Lindor et al<sup>20</sup> publicaron un estudio aleatorizado, comparado con placebo, en 88 pacientes con CBP en que demostraban que la mejoría en el índice de la Clínica Mayo no se relacionaba con una mejoría en la densidad ósea.
4. Dieta equilibrada con aporte adecuado de proteínas y calorías para aumentar el índice de masa corporal de los pacientes.

### Medidas farmacológicas

1. Calcio y vitamina D: se recomienda emplear suplementos de calcio a dosis de 1-1,5 g/día. El uso concomitante de vitamina D a dosis de 400-800 U/día parece establecido; sin embargo, es recomendable realizar una medición de los valores plasmáticos de 25-OH vitamina D para ajustar la do-

sis necesaria hasta normalizar los valores si estuvieran bajos. A pesar de ello, la mayoría de los estudios publicados no demuestran un claro beneficio a medio plazo en la densidad ósea<sup>21,22</sup>.

2. Tratamiento hormonal sustitutivo: inicialmente no se recomendaba su uso en las enfermedades hepáticas por la posibilidad de provocar un empeoramiento en la función hepática. Sin embargo, varios estudios han demostrado que los estrógenos son fármacos seguros en las enfermedades colestásicas y eficaces en la prevención, e incluso recuperación, de la masa ósea<sup>23,24</sup>. Estaría indicado en mujeres con menopausia temprana, hipogonadismo o posmenopáusicas. La vía de elección es transdérmica a dosis de 50 µg/día asociada a medroxiprogesterona en el caso de que la paciente tenga útero. La duración del tratamiento no está establecida en la colestasis crónica. Los resultados de los estudio de tratamiento hormonal sustitutivo aplicados a mujeres sanas de grandes masas poblacionales parecen demostrar un riesgo incrementado de desarrollar cáncer de mama, endometrio, ovario, riesgo de accidentes cerebrovasculares, infarto agudo de miocardio y trombosis venosa profunda en las exposiciones prolongadas. Por ello, esta opción preventiva parece razonable que se ofrezca como segunda línea previa discusión con la paciente de los riesgos y beneficios del tratamiento.

3. Testosterona: del mismo modo, los varones con datos de hipogonadismo podrían beneficiarse de recibir testosterona por vía transdérmica. Sin embargo, no hay estudios que evalúen específicamente este dato en pacientes con colestasis y debe valorarse en el paciente los riesgos y beneficios del tratamiento, ya que la testosterona en pacientes cirróticos se ha asociado a un incremento en la incidencia de hepatocarcinoma.

4. Raloxifeno: es un modulador selectivo de los receptores estrogénicos aprobado para la prevención y el tratamiento de la osteoporosis en las mujeres posmenopáusicas. Hay un estudio piloto<sup>25</sup> en el que se utiliza durante 1 año a dosis de 60 mg/día en mujeres posmenopáusicas con CBP con una mejoría significativa de la densidad mineral ósea. Se necesitarán estudios más amplios y controlados para garantizar la utilidad de este fármaco en este grupo de pacientes.

5. Bifosfonatos: constituyen un grupo de fármacos con una gran capacidad de inhibición de la resorción ósea al inducir apoptosis en los osteoclastos. Forman la primera línea de tratamiento de la osteoporosis asociada a la colestasis crónica; sin embargo, su uso no está indicado como tratamiento profiláctico.

**Tabla 2.** Actuaciones y fármacos preventivos de osteoporosis en la colestasis crónica

Actuación en los factores de riesgo	Fármacos
Abstinencia de ingesta etílica	Calcio: 1-1,5 g/día
Abandono del hábito tabáquico	Vitamina D: 400-800 U/día si presenta valores normales
Exposición regular a luz solar	Vitamina D: 50.000 U (2-3 veces a la semana hasta diariamente)
Ejercicio físico habitual	si presenta hipovitaminosis
Ajuste de dosis esteroidea	Estrógenos ± progesterona transdérmicos en mujeres con hipogonadismo
Control de la colestasis (ácido ursodesoxicólico)	o posmenopausia
Dieta equilibrada	Testosterona transdérmica en varones con hipogonadismo

## Bibliografía



● Importante    ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

■ Epidemiología

1. ●● Collier JD, Ninkovic M, Compston JE. Guidelines on the management of osteoporosis associated with chronic liver disease. *Gut*. 2002;50 Suppl I:i1-i9.
2. ● Eastell R. Treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 1998;338:736-46.
3. Kehayoglou AK, Holdsworth CD, Agnew JE, Whelton MJ, Sherlock S. Bone disease and calcium absorption in primary biliary cirrhosis. *Lancet*. 1968;1:715-8.
4. Floreani A, Mega A, Camozzi V, Baldo V, Plebani M, Burra P, et al. Is osteoporosis a peculiar association with primary biliary cirrhosis? *World J Gastroenterol*. 2005;11:5347-50.
5. ● Gunañabens 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.
6. Newton J, Francis R, Pince M, James O, Bassendine M, Rawlings D, et al. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis revisited. *Gut*. 2001;49:282-7.
7. Floreani A, Newton JL, James OFW, Bassendine MF, Jones DE. Osteoporosis is not a specific complication of primary biliary cirrhosis. *Gut*. 2002;50:898.
8. Ormarsdóttir S, Ljunggren Ö, Mallmin H, Olsson R, Prytz H, Lööf L. Longitudinal bone loss in postmenopausal women with primary biliary cirrhosis and well-preserved liver function. *J Intern Med*. 2002;252:537-41.
9. Boulton-Jones JR, Fenn RMF, West J, Logan RFA, Ryder SD. Fracture risk of women with primary biliary cirrhosis: no increase compared with general population controls. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:551-7.
10. Floreani A. Preventative therapy in primary biliary cirrhosis. *Clin Liver Dis*. 2003;7:911-21.
11. ● American gastroenterological Association Medical Position Statement: osteoporosis in hepatic disorders. *Gastroenterology*. 2003;125:937-40.
12. Shiomi S, Nishiguchi S, Kubo S, Tamori A, Habu D, Takeda T. Vitamin K2 (menatrenone) for bone loss in patients with cirrhosis of the liver. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:978-81.
13. Narayanan Menon KV, Angulo P, Weston S, Dickson ER, Lindor KD. Bone disease in primary biliary cirrhosis: independent indicators and rate of progression. *J Hepatol*. 2001;35:316-23.
14. Le Gars L, Grandpierre C, Chazouillères O, Berenbaum F, Poupon R. Bone loss in primary biliary cirrhosis: absence of association with severity of liver disease. *Joint Bone Spine*. 2002;69:195-200.
15. Di Bisceglie AM, Loyet M, Peters M. Long term follow up of bone mineral density in patients with primary biliary cirrhosis. *Minerva Med*. 2004;95:529-34.
16. Parés A, Gunañabens N, Rodés J. Gene polymorphisms as predictors of decreased bone mineral density and osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2005;17:311-5.
17. Le Gars L. Bone involvement in patients with chronic cholestasis. *Joint Bone Spine*. 2002;69:373-8.
18. Guichelaar MMJ, Malinchoc M, Sibonga JD, Clarke BL, Hay JE. Bone histomorphometric changes after liver transplantation for chronic cholestatic liver disease. *J Bone Miner Res*. 2003;12:2190-9.
19. ●● Parés A, Gunañabens N. Treatment of bone disorders in liver disease. *J Hepatol*. 2006;45:445-53.
20. Lindor KD, Janes CH, Crippin JS, Jorgensen RA, Dickson ER. Bone disease in primary biliary cirrhosis: does ursodeoxycholic acid make a difference? *Hepatology*. 1995;21:389-92.
21. Herlong HF, Recker RR, Maddrey WC. Bone disease in primary biliary cirrhosis: histologic features and response to 25-hydroxyvitamin D. *Gastroenterology*. 1982;83:103-8.
22. Matloff DS, Kaplan MM, Neer RM, Goldberg MJ, Bitman W, Wolfe HJ. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: effects of 25-hydroxyvitamin D3 treatment. *Gastroenterology*. 1982;83:97-102.
23. Ormarsdóttir S, Mallmin H, Naessén T, Petréen-Mallmin M, Beomó U, Hultcrantz R. An open, randomized controlled study of transdermal hormone replacement therapy on the rate of bone loss in primary biliary cirrhosis. *J Intern Med*. 2004;256:63-9.
24. Narayanan Menon KV, Angulo P, Boe GM, Lindor KD. Safety and efficacy of estrogen therapy in preventing bone loss in primary biliary cirrhosis. *Am J Gastroenterol*. 2003;98:889-92.
25. Levy C, Harnois DM, Angulo P, Jorgensen R, Lindor KD. Raloxifene improves bone mass in osteopenic women with primary biliary cirrhosis: results of a pilot study. *Liver Int*. 2005;25:117-21.