

COMENTARIOS BIBLIOGRÁFICOS / *Bibliographical Comments*

Dra. Valeria A. Rodríguez *

Current understanding of osteoporosis associated with liver disease. **(Conocimientos actuales de la osteoporosis asociada a la enfermedad del hígado).**

Nakchbandi I, van der Merwe S. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2009; 6: 660-70.

Los pacientes con enfermedad hepática crónica poseen un riesgo mayor de padecer osteoporosis y fracturas osteoporóticas.¹ La fisiopatología de la osteoporosis asociada con la enfermedad hepática es multifactorial y difiere entre los distintos tipos de enfermedades del hígado, y entre la población de pacientes estudiados, por ejemplo, las mujeres postmenopáusicas tienden a tener una osteoporosis más severa a causa de la deficiencia de estrógeno. Los factores que inhiben la formación del hueso, el aumento de la osteoclastogénesis y la activación del sistema inmunológico, contribuyen en varias combinaciones a la pérdida del hueso observada comúnmente en pacientes con enfermedad hepática.

La enfermedad ósea metabólica ha sido ampliamente estudiada en pacientes con colestasis hepática. La osteoporosis es poco frecuente en pacientes con cirrosis biliar primaria (CBP) temprana y en aquellos con colangitis esclerosante primaria en ausencia de cirrosis. Sin embargo, la osteoporosis es común en pacientes con formas avanzadas de estas enfermedades del hígado. Dos grandes estudios se realizaron en Europa y Esta-

dos Unidos, en los cuales encontraron que la osteopenia es común en pacientes con CBP avanzada.²

La osteoporosis también se ha descrito en pacientes con lesión en el parénquima hepático. En los pacientes pre-trasplante con hepatitis viral cirrótica, la prevalencia de la osteoporosis varía entre un 20-53%. En un estudio longitudinal japonés en pacientes con hepatitis C crónica, se encontró que sólo las mujeres mayores de 60 años presentaban un riesgo significativo de osteopenia comparado con el de la población general, lo que sugiere que esta enfermedad puede interactuar con otros factores de riesgo exacerbando la pérdida ósea.³ Un estudio en el 2005 evaluó la prevalencia de la osteoporosis en pacientes con hepatitis viral no cirrótica. Los pacientes con hepatitis B (HBV) o hepatitis C (HCV) no cirróticos habían reducido significativamente la densidad mineral ósea (DMO), lo que indica que la pérdida del hueso puede ocurrir tempranamente en pacientes con el virus de la hepatitis. Nuevas evidencias han surgido con respecto al impacto de la hepatitis viral crónica y la cirrosis en el hueso y la supervivencia en mujeres postmenopáusicas. Arase y col.⁴

* Laboratorio de Metabolismo Fosfocálcico y Vitamina D "Dr. Fernando Cañas". Cátedra de Bioquímica y Biología Molecular. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Córdoba. Córdoba, Argentina.



demonstraron que la incidencia acumulativa de fracturas en esas personas puede ser del 12,2% durante diez años después de su presentación inicial. Además, la presencia de fracturas se asocia con una mayor mortalidad en esa población. La tasa de supervivencia acumulada después de una fractura fue severamente reducida (57,6%), lo cual subraya la importancia de la prevención de fracturas osteoporóticas en personas con enfermedad hepática.

Otros ejemplos en donde es frecuente encontrar osteoporosis son en pacientes con enfermedad hepática asociada al alcohol, hemocromatosis genética o hepatitis autoinmune.

Un gran número de factores aumentan la susceptibilidad a la pérdida ósea en los pacientes con enfermedad hepática. Por ejemplo, la desnutrición o deficiencias en la dieta se producen con frecuencia en estos individuos. La presencia de la lesión en el parénquima en pacientes con enfermedad hepática crónica puede influir en las diversas formas, como por ejemplo en eje hipotálamo-pituitario-gonadal, causando hipogonadismo.⁵ Además, algunos fármacos, tales como los corticosteroides y el agente antiviral ribavirina, afectan el metabolismo óseo, y el consumo indebido de alcohol a largo plazo suprime la formación del hueso. La vía RANK-RANKL ha sido extensamente investigada pero existen pruebas limitadas de que ésta vía sea importante para la pérdida ósea asociada con enfermedades hepáticas. Se carece de fundamento científico para la evaluación terapéutica de anticuerpos monoclonales anti-RANKL para estos pacientes. La osteoclastogénesis inducida por CSF1 (Factor 1 estimulante de colonias) se ha vinculado a la pérdida ósea asociada con colestasis hepática. No existen inhibidores de CSF1 disponibles, sin embargo la terapia con bifosfonatos a través de la inhibición de los osteoclastos podría ser de utilidad. El uso de la

terapia con bifosfonatos en pacientes con enfermedad hepática, ha sido evaluado en ensayos clínicos pequeños, principalmente en pacientes con enfermedad hepática colestásica. El tratamiento con bifosfonatos también es eficaz para los pacientes sometidos a trasplante de hígado o en pacientes con hepatitis autoinmune, ya que podría proteger a estas personas del uso de corticosteroides, evitando la pérdida ósea, aún en los individuos con DMO normal.

La supresión de la formación ósea relacionadas a enfermedades en el hígado puede ser consecuencia de la producción alterada de fibronectina, niveles alterados de IGF-I (factor de crecimiento de insulina tipo I) o por las acciones de otros factores. La producción de citoquinas incluyendo TNF (Factor de Necrosis Tumoral), CSF1 e IL-17 (interleuquina 17) puede aumentar la osteoclastogénesis y la pérdida del hueso. Se requiere investigación adicional para dilucidar la acción de las citoquinas, sus vías de señalización y el rol de la inflamación del hígado en la enfermedad hepática asociada a la pérdida ósea.

Referencias

1. Pares A, Guanabens N. *Clin. Liver Dis* 2008;12:407-24.
2. Guanabens N, Pares A, Ros I, Caballeria L, Pons F, Vidal S y col. *J. Hepatol* 2005; 42:573-7.
3. Masaki K, Shiomi S, Kuroki T, Tanaka T, Monna T, Ochi H. *J. Gastroenterol* 1998; 33:236-40.
4. Arase Y, Suzuki F, Suzuki Y y col. *J. Med. Virol* 2008; 80:1302-7.
5. Foresta C, Schipilliti M, Ciarleglio F, Lenzi A, D'Amico, D. *J Endocrinol Invest.* 2008; 31:470-8.