

Guadalix Iglesias S, Martínez Díaz-Guerra G, Hawkins Carranza F

Unidad de Enfermedades Metabólicas Óseas - Servicio de Endocrinología y Nutrición - Hospital Universitario 12 de Octubre - Madrid

Enfermedad ósea postrasplante hepático

Correspondencia: Sonsoles Guadalix Iglesias - Unidad de Enfermedades Metabólicas Óseas - Servicio de Endocrinología y Nutrición - Hospital Universitario 12 de Octubre - Avda. Córdoba, s/n - 28041 Madrid
Correo electrónico: sonsoguadalix@gmail.com

Resumen

El trasplante hepático se ha consolidado en el manejo de las hepatopatías crónicas terminales. Con el seguimiento de estos pacientes, van conociéndose patologías derivadas de sus enfermedades previas y del trasplante de órgano, entre ellas las producidas por la inmunosupresión necesaria en su tratamiento. Entre las complicaciones que afectan a la calidad de vida de estos pacientes están la osteoporosis y las fracturas, que pueden presentarse en mayor proporción en los primeros 6-12 meses postrasplante, pero que puede continuar en menor cantidad en los siguientes años. Las fracturas vertebrales y de las costillas, son las más frecuentes en un 65% y 24% de los pacientes, con factores pronósticos negativos como la edad y la cirrosis biliar primaria. Se trata pues, de una forma severa de osteoporosis, que es analizada en este trabajo, aportando nuestra experiencia terapéutica. Con fármacos antirresortivos se han descrito resultados positivos en la prevención y tratamiento de esta pérdida ósea.

Palabras Clave: *Osteoporosis, Trasplante hepático, Bisfosfonatos, Esteroides.*

Bone disease following liver transplant

Summary

Liver transplant is now well established in the management of chronic terminal hepatopathy. With the follow up of these patients, we are getting to know pathologies derived from their earlier diseases and those from the organ transplant, among which are those produced by the immunosuppression (cyclosporine, FK506, sirolimus, glucocorticoids) necessary for their treatment. Among these complications which affect the quality of life in these patients are osteoporosis and fractures, which can appear mainly in the first 6-12 months after transplant, but which can continue to a lesser extent in the following years. Vertebral fractures, and those of the ribs, are the most frequent, in 65% and 24% of patients, with negative prognostic factors such as age and primary biliary cirrhosis. So, it is a severe form of osteoporosis which is analysed in this work, and to which we bring our therapeutic experience. With antiresorptive drugs, positive results have been reported for the prevention and treatment of this bone loss.

Key words: *Osteoporosis, Liver transplant, Biphosphonates, Steroids.*

Introducción

En esta revisión se aborda los factores que pueden influir en la pérdida de masa ósea asociada al trasplante hepático. En primer lugar hay que tener en cuenta la patología ósea que, antes del trasplante, a menudo presentan los pacientes con hepatopatías crónicas. A continuación se estudian los factores que intervienen en la pérdida de masa ósea postrasplante y en la aparición de fracturas. Finalmente analizaremos el manejo de los pacientes con riesgo de osteoporosis postrasplante y revisaremos las evidencias científicas actuales del tratamiento antiresortivo en este escenario.

Patología ósea pretrasplante

La pérdida ósea es una complicación frecuente de la hepatopatía crónica, siendo su prevalencia elevada entre los pacientes en lista de espera para trasplante hepático, especialmente en las hepatopatías colestásicas¹⁻³. Existen múltiples factores de riesgo asociados, entre ellos: hipogonadismo, déficit de vitamina D, malabsorción, bajo peso, actividad física disminuida y, en algunos casos, tratamiento esteroideo previo.

En las últimas dos décadas, se han producido cambios importantes en el manejo de la hepatopatía crónica, de los regímenes inmunosupresores, del tiempo de espera para el trasplante hepático y del *status* nutricional de los pacientes. Algunos autores han observado una mejoría en la densidad mineral ósea (DMO) lumbar con *T-scores* pretrasplante que aumentaron de -2,5 antes de 1990 a -1,7 después de 1996².

Masa ósea en el periodo postrasplante

Después del trasplante tiene lugar una pérdida acelerada de hueso en los primeros 3-6 meses

aumentando considerablemente la incidencia de osteoporosis y osteopenia^{2,4,7}. Varios estudios indican que a esta temprana pérdida de hueso le sigue una recuperación del metabolismo óseo que se inicia ya pocos meses después del trasplante^{8,9}. Aunque los primeros estudios postrasplante mostraron un predominio de pérdida ósea a nivel lumbar y fracturas vertebrales¹⁰, estudios más recientes refieren mayor pérdida de hueso a nivel femoral¹¹. Además, a diferencia de la masa ósea de la región lumbar, la pérdida de hueso femoral persiste después de los tres primeros años del trasplante^{2,7}. Otros trabajos encuentran este descenso en la DMO a nivel de cuello femoral a los 6 y 12 meses, incluso a pesar del tratamiento con bisfosfonatos, lo que sugiere un menor efecto de estos fármacos a nivel de hueso cortical¹².

Factores implicados en la pérdida de masa ósea

Glucocorticoides

Puesto que la pérdida temprana de masa ósea se ha observado en todos los trasplantes de órgano sólido, tradicionalmente se ha asumido que las elevadas dosis de glucocorticoides (GC) necesarias para la inmunosupresión desempeñan un papel principal en dicha pérdida^{5,6}.

El impacto potencial de la dosis de GC como determinante de la pérdida de hueso se apoya por la ausencia de pérdida de hueso a nivel lumbar y de fémur proximal encontrada en pacientes con trasplante renal tratados con bajas dosis de esteroides y tacrolimus¹³. Además, en el trabajo de Martínez y cols.¹⁴, la retirada de GC después del trasplante aceleró la recuperación de la DMO lumbar (*Z-score* -0,44 en grupo con retirada precoz de prednisona *vs.* *Z-score* -0,99 en los pacientes en

los que se mantenía prednisona; $p < 0,05$), sin efectos adversos en la tolerancia del injerto. Por otra parte, las tasas más elevadas de fractura que se presentan después del trasplante cardíaco y de pulmón^{15,16}, en los que se emplean dosis mayores de esteroides, serían consistentes con el papel que éstos desempeñan en la patogénesis de la osteoporosis postrasplante.

A pesar de que pocos trabajos han logrado demostrar asociación entre la dosis acumulada de GC y la pérdida de masa ósea en el periodo postrasplante^{17,18}, Guichelaar y cols.⁸ confirmaron dicha relación por medio de análisis histomorfométrico. En este trabajo, la dosis acumulada de esteroides al mes y a los 4 meses postrasplante se correlacionó positivamente con la pérdida de volumen óseo e inversamente con los parámetros de formación. Además, este estudio histomorfométrico indicó que el insulto principal que conduce a la pérdida de masa ósea ocurre muy tempranamente en el período postrasplante y, probablemente, se encuentra en relación con una disminución de la formación ósea. Estos hallazgos son consistentes con el conocido efecto de los esteroides sobre los osteoblastos y la formación ósea. Por tanto, la inhibición transitoria de la formación ósea puede desempeñar un papel clave en la pérdida de hueso que se produce después del trasplante.

El mismo grupo¹⁹, en un estudio de 33 pacientes con hepatopatía colestásica crónica, encontró que, a pesar de un descenso en la DMO 4 meses después del trasplante, las biopsias de cresta ilíaca a los 4 meses mostraron mejoría histomorfométrica, aumentando los parámetros de formación ósea estáticos y dinámicos de forma significativa desde valores bajos en el momento del trasplante hasta valores en el rango de la normalidad 4 meses después del trasplante. Al mismo tiempo, las medidas a los 4 meses de los parámetros de resorción ósea mostraron un aumento de la misma, pero en rango similar a los valores obtenidos inmediatamente postrasplante. Estos hallazgos histomorfométricos indican que, a pesar de la pérdida de hueso postrasplante, a los 4 meses el metabolismo óseo ha mejorado, con aumento de la formación ósea y un balance más acoplado de formación y resorción.

La evidencia actual, por tanto, sugiere que la pérdida de hueso después del trasplante hepático está causada por un aumento inicial en la resorción ósea, junto a una disminución en la formación. Después, la formación ósea aumenta y podría superar a la resorción. Estos cambios serían consistentes con la rápida disminución de la DMO observada en los primeros meses postrasplante y la recuperación posterior hacia valores basales, encontrada en la mayoría de estudios.

Otros fármacos inmunosupresores

No se conoce bien el papel desempeñado por otros fármacos inmunosupresores en la pérdida de masa ósea postrasplante. El tacrolimus induce una severa pérdida de hueso trabecular en ratas, aun-

que parece ser menos severa en humanos²⁰. Con respecto a la ciclosporina A (CyA), algunos estudios en humanos indican un efecto similar al observado en modelos murinos en pacientes con trasplante hepático, renal y cardíaco^{17,21,22}. El mofetil micofenolato no ha mostrado efectos a nivel óseo en modelos murinos²³.

En un estudio de 360 pacientes con trasplante hepático por hepatopatía colestásica crónica, la ganancia de hueso postrasplante fue menor y el número de fracturas fue mayor en los pacientes tratados con CyA que en los que recibieron tacrolimus²⁴. Otros autores han mostrado que los pacientes que reciben CyA tienen más fracturas que los pacientes con tacrolimus, pero este efecto puede reflejar las diferencias en la dosis media de esteroides entre los dos grupos¹⁸.

En otro estudio, aunque las pérdidas de masa ósea fueron similares en los pacientes tratados con CyA que en los tratados con tacrolimus, los cambios histomorfométricos después del trasplante sugieren que los pacientes que recibieron tacrolimus pueden tener una recuperación más rápida del metabolismo óseo después de la fase inicial de pérdida de hueso en comparación con los pacientes con CyA⁸. En los estudios *in vivo*, tanto la CyA como el tacrolimus alteran el balance del remodelado óseo, excediendo la resorción sobre la formación, con la consecuente pérdida de masa ósea. Por otro lado, en relación a la CyA, esta pérdida ósea se podría ver potenciada por la disminución de los valores séricos de testosterona que provoca en los pacientes²⁰.

Vitamina D

Numerosos trabajos de la literatura encuentran niveles bajos de 25-OH vitamina D en pacientes hepatópatas. Aunque se ha sugerido que los niveles disminuidos de vitamina D en pacientes con hepatopatías se deberían en parte a una menor producción de proteínas transportadoras (DBP y albúmina)^{25,26}, a una alteración de la 25 hidroxilación de la vitamina D²⁷⁻²⁹ o a la malabsorción de vitaminas liposolubles en hepatopatías colestásicas³⁰, parece que los niveles disminuidos de vitamina D en las hepatopatías crónicas, se relacionan con mayor probabilidad con un aporte deficitario de vitamina D, por factores ambientales y dietéticos.

Algunos autores encuentran que los niveles de 25-OH vitamina D son predictores independientes de la DMO en cadera en pacientes con cirrosis³¹. Crosbie y cols. encontraron correlación entre los niveles de 25-OH vitamina D a los 3 meses del trasplante hepático y el aumento de la DMO a los 6 meses, lo que sugiere que la normalización de los niveles de vitamina D puede ejercer un efecto positivo sobre la DMO⁹.

Fracturas en el periodo postrasplante

En pacientes receptores de trasplante hepático, las fracturas más frecuentes son las vertebrales. Se han identificado como factores de riesgo de fractura incidente en el postrasplante: edad avanzada⁷, fracturas vertebrales pretrasplante³¹ hepatopatías y

colestásicas crónicas¹⁰. Al igual que sucedía con la masa ósea, pocos autores han encontrado relación entre la dosis de glucocorticoides y el riesgo de fractura en pacientes receptores de trasplante hepático²⁴.

Guichelaar y cols. estudiaron en 360 pacientes con hepatopatías colestásicas crónicas trasplantados entre 1985 y 2001, la incidencia y variables predictoras de fracturas (vertebrales y no vertebrales) pre y postrasplante desde el período pretrasplante hasta 8 años después²⁴. La incidencia acumulada de fracturas fue del 30% el primer año postrasplante y del 46% ocho años después del trasplante. A diferencia de estudios previos, hubo una incidencia similar de fracturas vertebrales y no vertebrales postrasplante. La mayoría de fracturas ocurrieron en hueso trabecular, representando la columna y las costillas más del 90% del total de fracturas. Los factores de riesgo principales para la aparición de fracturas postrasplante fueron la presencia de fracturas pretrasplante, una menor DMO, la dosis de glucocorticoides postrasplante y la cirrosis biliar primaria. Ni la pérdida de hueso en los primeros 4 meses postrasplante ni la ganancia ósea posterior se correlacionaron con las fracturas.

Las estimaciones de fractura por fragilidad postrasplante varían ampliamente según los estudios. En varios trabajos los porcentajes de fracturas referidas oscilan entre 25-35%, principalmente en los primeros 6 meses después del trasplante^{4,7,32,33}, mientras que otros autores encuentran una menor tasa de fracturas (6-8%)^{11,34,35}. Estas diferencias en la incidencia de fracturas referidas en los diferentes estudios puede deberse a varios factores: selección de pacientes, tratamientos inmunosupresores, criterios diagnósticos empleados para fractura vertebral. Sin embargo, en general las tasas de fracturas más elevadas aparecen en la literatura en los primeros trabajos, reportando los estudios más recientes tasas más bajas. Compston encontró una incidencia del 27% de fracturas vertebrales en los primeros tres meses después del trasplante en un estudio de 37 pacientes receptores de trasplante hepático entre 1993 y 1995³¹. En un estudio posterior del mismo grupo, desarrollado entre 1995 y 1998, la incidencia de fracturas en el primer año fue de sólo un 5%¹¹. Entre ambos estudios se produjo una considerable reducción en la dosis y duración del tratamiento con glucocorticoides, aunque el uso de ciclosporina y tacrolimus apenas se modificó.

Por tanto, parece que la historia natural de la osteoporosis postrasplante está mejorando en los últimos años. Otros factores que podrían explicar esta aparente disminución en la frecuencia de fracturas osteoporóticas postrasplante además de la disminución en las dosis de glucocorticoides (y posiblemente del uso de ciclosporina A, que se ha sustituido por otros fármacos inmunosupresores), serían que en algunos países actualmente el trasplante se lleva a cabo en un estadio más temprano de la hepatopatía, lo que disminuye la prevalencia de patología ósea pretrasplante. Además, el

espectro de hepatopatías en las que se realiza trasplante ha cambiado con los años. Así, en Europa, la cirrosis biliar primaria representaba el 57% de los trasplantes en 1983, mientras que en 1999 sólo suponía el 20%, aumentando el porcentaje de pacientes trasplantados por hepatitis virales (principalmente VHC) y cirrosis alcohólica.

Evaluación de pacientes con riesgo de osteoporosis postrasplante

El manejo adecuado de la patología ósea postrasplante implica tanto optimización de la salud ósea antes del trasplante como prevención de la pérdida de hueso después del trasplante. En resumen, se recomiendan las siguientes líneas de intervención^{10,36}.

1.- Período pretrasplante

En la Tabla 1 se resume la valoración inicial del paciente con hepatopatía crónica en lista de espera para trasplante hepático. Realizar las siguientes determinaciones bioquímicas: calcio, fósforo, fosfatasa alcalina total y ósea, creatinina, calcidiol, PTH, TSH, proteinograma, testosterona total, testosterona biodisponible y LH o estradiol y FSH, así como calciuria en orina de 24 h. Densitometría ósea anualmente antes del trasplante. Radiografía lateral de columna dorsolumbar. Recomendar ejercicio físico moderado. Mantener un buen estado nutricional. Asegurar una ingesta adecuada de calcio (1500 mg/día) y vitamina D (400-800 UI/día) (asegurar niveles plasmáticos adecuados de 25-OH vitamina D). Prevenir hipercalcemia (si un paciente que no toma diuréticos de asa tiene hipercalcemia, añadir hidroclorotiazida 25 mg/d). Tratar el hipogonadismo si está presente y no contraindicado.

Tras una primera valoración, el seguimiento del paciente se orientará en función de los resultados de la DMO, la existencia o no de fracturas así como de otros factores de riesgo asociados.

2.- Prevención de la pérdida de hueso postrasplante:

En general, para la prevención y tratamiento de la osteoporosis postrasplante se recomienda el uso de bisfosfonatos³⁶. Aunque hay datos contradictorios, tanto los bisfosfonatos orales como los intravenosos parecen ser efectivos en este tipo de pacientes, si bien muchos de los estudios con resultados favorables para los bisfosfonatos se realizaron sin aleatorización, sin grupo control y con un escaso número de pacientes, por lo que el efecto beneficioso puede atribuirse incorrectamente al tratamiento y deberse a la mejoría del estado general que tiene lugar después del trasplante.

Dada la pérdida acelerada de masa ósea que ocurre inmediatamente después del trasplante, muchos expertos recomiendan tratamiento preventivo para todos los pacientes que reciben trasplante de órgano sólido, independientemente de la DMO pretrasplante^{23,33,36,37}. Esta aproximación se apoya en datos observacionales que muestran un

solapamiento en los valores de DMO pretrasplante entre los pacientes que presentan fractura posttrasplante y los que no¹⁵. Otra aproximación al manejo de pacientes que reciben un trasplante es aplicar las guías clínicas empleadas para la prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides.

Medidas preventivas y tratamiento antiresorptivo en el postrasplante hepático. Evidencia actual

Los estudios acerca de la eficacia del tratamiento con vitamina D en pacientes con cirrosis tienen varias carencias: falta de aleatorización y de grupo control, escaso número de pacientes, predominio de cirrosis biliar primaria, pobre representación de hepatitis viral, y ausencia de datos de fracturas³⁸. Aunque los trabajos publicados hasta el momento no permiten extraer la conclusión de que el tratamiento con vitamina D influya en la progresión de la enfermedad ósea en pacientes con cirrosis, casi todos los autores, incluyendo la Asociación Americana de Gastroenterología, recomiendan la suplementación con calcio y vitamina D en este tipo de pacientes^{26,30}. Igualmente se recomienda suplementación con calcio y vitamina D en el periodo postrasplante³³. En la Tabla 2 resume las características y los resultados de los principales estudios que vamos a comentar.

Hay y cols. encontraron que la calcitonina subcutánea (100 UI/día) no logró prevenir la pérdida de hueso ni las fracturas en pacientes con cirrosis biliar primaria o colangitis esclerosante primaria receptores de trasplante hepático³⁹. En otro trabajo de Guichelaar y cols. en trasplantados hepáticos el análisis histomorfométrico mostró que calcitonina (n= 14 calcitonina, n= 19 control) no tuvo efecto, ni directo (número de osteoclastos, superficie de erosión) ni indirecto (grosor, número y separación trabecular), sobre los parámetros de resorción ósea⁸.

Valero y cols. estudiaron los efectos de calcitonina *vs.* Etidronato cíclico en la DMO lumbar en 40 pacientes con trasplante hepático. Hubo un aumento significativo de la DMO en ambos grupos, pero mayor en el grupo con Etidronato⁴⁰. Otro estudio con Etidronato cíclico combinado con alfacalcidol y calcio realizado en 53 pacientes no encontró prevención de la pérdida de hueso a nivel lumbar ni femoral, aunque tampoco hubo grupo control⁴¹.

Con respecto al Pamidronato, los resultados son contradictorios. Un estudio no aleatorizado encontró un efecto positivo en la reducción de fracturas vertebrales en 13 pacientes con trasplante hepático⁴². Dodidou y cols., estudiaron a 21 pacientes con trasplante hepático y 13 pacientes con trasplante cardíaco con pérdida de masa ósea elevada o fracturas osteoporóticas incidentes en los 2 primeros años después del trasplante, y que recibieron 30 mg de Pamidronato i.v./3 meses durante dos años, junto con calcio 1.000 mg y vitamina D 1.000 UI/día⁴³. Emplearon un grupo control histórico de 58 pacientes tratados con calcio y vita-

Tabla 1. Valoración inicial del paciente con hepatopatía crónica en lista de espera para trasplante hepático

Valoración inicial pretrasplante
Determinaciones bioquímicas: - calcio, fósforo, fosfatasa alcalina total y ósea, creatinina, 25-OH vitamina D, PTH, TSH, proteinograma - testosterona total y biodisponible y LH/estradiol y FSH - calciuria orina 24 h
DMO lumbar y de cadera anualmente
Radiografía lateral de columna dorsolumbar
Ejercicio físico moderado
Mantener buen estado nutricional y asegurar niveles plasmáticos adecuados de 25-OH vitamina D
Prevenir hipercalcemia
Tratar el hipogonadismo si está presente y no contraindicado
Iniciar tratamiento antiresorptivo en función de la DMO, fracturas y demás factores de riesgo

mina D. La DMO aumentó significativamente en columna lumbar y cuello femoral entre los pacientes tratados, a pesar de que el tratamiento no se inició inmediatamente después del trasplante. Otro estudio no aleatorizado con Pamidronato realizado por Pennisi y cols. se llevó a cabo en 85 pacientes receptores de trasplante hepático. De ellos, 47 que presentaban osteopenia u osteoporosis pretrasplante, recibieron Pamidronato 30 mg i.v. cada 3 meses después del trasplante durante 1 año. El resto de pacientes se emplearon como grupo control. Se observó un aumento significativo de la DMO lumbar en los pacientes tratados con Pamidronato frente al grupo control. La DMO en cuello femoral disminuyó en ambos grupos. Los autores concluyen que Pamidronato parece tener efecto limitado al hueso trabecular sin modificar la estructura cortical del fémur⁴⁴. Ninkovic y cols., en un estudio controlado y aleatorizado en 99 pacientes con trasplante hepático, una infusión i.v. de Pamidronato, 60 mg, administrada preoperatoriamente, no tuvo ningún efecto significativo en la pérdida de masa ósea ni en la tasa de fracturas un año después del trasplante¹¹. Un hallazgo inesperado de este estudio fue la ausencia de pérdida de masa ósea lumbar y la baja tasa de fracturas (8%) en los pacientes no tratados, aunque sí hubo pérdida de hueso significativa a nivel de cuello femoral, que tampoco Pamidronato pudo prevenir. Un trabajo multicéntrico reciente de Monegal y cols. con 79 pacientes, dos infusiones de Pamidronato 90 mg i.v. (en las dos primeras semanas y 3 meses

Tabla 2. Resumen de los principales estudios con bisfosfonatos en el trasplante hepático

	n	Diseño	Tipo de pacientes	Inicio tratamiento	Duración tratamiento	Grupo bisfosfonato	Grupo control	DMO	Fracturas incidentes*
Alendronato Milonig, 2005 (46)	136	no controlado	55±9 años	0-4 meses postx	media	ALN 70 mg/sem v.o.	(pacientes sin OP u op)	aumento DMO CL en osteoporóticos a los 24 meses (no especifican %)	total 5,8%
	98 ALN (OP u op)	no aleatorizado	pacientes con OP u op reciben ALN		27,6 meses	1.000mg calcio/d	1.000mg calcio/d	aumento DMO CF en osteoporóticos entre 4 y 12 meses en osteopénicos entre 24 y 36 meses (no especifican %)	(no especifican por grupos)
	38 cont		OP 23,5% op 48,5%			400 UI vitD/d	400 UI vitD/d		
Alendronato Atamaz, 2006 (47)	98	controlado	44±10 años					ALN vs. control	
	49 ALN	aleatorizado	ALN T-score	primer mes postx	24 meses	ALN 70 mg/sem v.o.		CL 24 meses	ALN 3
	49 cont	abierto	CL: -1,6±0,9 CF: -1,3±0,8 cont T-score			1.000mg calcio/d	0,5mcg calcitriol/d	8,9±5,7% vs. 1,4±4,9% p<0,05	cont 11 n.s.
Pamidronato Ninkovic, 2002 (11)	99	controlado	52±11 años	pretx- 3 meses postx	12 meses	PM 60 mg i.v. dosis única	no tratamiento	no diferencia entre grupos	
	45 PM	aleatorizado	OP 34%					CL (vs. basal) con +1,9% p<0,01	PM 4 cont 2 n.s.
	54 cont	abierto						CF (vs. basal) PM -5,2% p<0,01 con -2,3% p<0,01	
Pamidronato Pennisi, 2006 (45)	85	controlado	54±10 años	no especifican	12 meses	PM 30 mg i.v./3 meses	calcio 1.000mg/d	CL T-score (vs. basal)	
	47 PM (OP u op)	no aleatorizado	pacientes con OP u op reciben PM no especifican %			calcio 1.000mg/d	vit D 800 UI/d	PM +1,07 p<0,01	PM 1

Tabla 2. Resumen de los principales estudios con bisfosfonatos en el trasplante hepático (cont.)

	n	Diseño	Tipo de pacientes	Inicio tratamiento	Duración tratamiento	Grupo bisfosfonato	Grupo control	DMO	Fracturas incidentes*
	38 cont					vit D 800 UI/d		CF <i>T</i> -score (vs. basal) PM -0,20 con -0,35 p<0,01	cont 3 n.s.
Pamidronato Monegal, 2008 (12)	79	controlado aleatorizado	53±11 años PM	2 sem postx	12 meses	PM 90 mg i.v. (2 sem postx 3 meses postx) calcio 1.000mg/d 25OHD 16.000 UI/15d	calcio 1.000mg/d 25OHD 16.000 UI/15d	CL DMO vs. basal PM +2,9% p<0,02 CF DMO vs. basal PM -3,2% con -3,1% p<0,01	PM 7 con 3 n.s.
Zoledronato Crawford, 2006 (37)	62 32 ZLN 30 cont	controlado aleatorizado doble ciego 2 centros	47±10 ZLN 32%op 18%OP control 50%op 10%OP	1 sem postx	12 meses	ZLN 4 mg i.v. (1 sem, meses 1,3,6,9) calcio 600 mg/d vit D 1.000 UI/d	calcio 600 mg/d vit D 1.000 UI/d	% cambio DMO ZOL-con CL n.s CF n.s FT +2,4% p<0,05	ZLN 2 cont 2 n.s.
Zoledronato Bodingbauer, 2007(48)	96 47 ZOL 49 cont	controlado aleatorizado abierto	52±8 ZOL <i>T</i> -score CL -1,29 CF -1,23 cont <i>T</i> -score CL -1,12 CF -1,41	1 mes postx	24 meses	ZLN 4 mg i.v. (meses postx 1,2,3,4,5,6,9 y 12) calcio 1.000mg/d vit D 800 UI/d	calcio 1.000mg/d vit D 800 UI/d	Objetivo 2° no diferencia entre grupos	Objetivo 1° ZLN 4 con 11 p=0,05

DMO: densidad mineral ósea; OP: osteoporosis; op: osteopenia; ALN: alendronato; PM: pamidronato; ZLN: zoledronato; con: control; CL: columna lumbar; CF: cuello femoral; FT: fémur total; *fracturas vertebrales y no vertebrales por fragilidad

después del trasplante hepático) previnieron la pérdida de masa ósea a nivel lumbar durante el primer año. Pamidronato no consiguió reducir la pérdida de hueso a nivel de cuello femoral ni la incidencia de fracturas postrasplante¹³.

En cuanto a los datos con Alendronato, Millonig y cols. estudiaron durante una media de 27,6 meses a 136 pacientes receptores de trasplante hepático. Todos los pacientes recibieron 1.000 mg de calcio y 400 UI de vitamina D. Además, aquéllos que presentaban osteopenia u osteoporosis tomaron Alendronato semanal. La DMO lumbar y en cuello femoral aumentó en los pacientes con osteoporosis⁴⁵. Atamaz y cols., en el primer estudio aleatorizado y con grupo control realizado con Alendronato semanal, en 98 pacientes con trasplante hepático, durante 24 meses de seguimiento, observaron que Alendronato (70 mg semanal) aumentaba de forma significativa la masa ósea a nivel lumbar, de cuello femoral y de cadera total frente a calcio (1.000 mg) y calcitriol (0,5 µg); sin embargo, no pareció ejercer efecto protector contra las fracturas⁴⁶.

Por lo que a Zoledronato se refiere, en un estudio de Crawford, 62 pacientes con trasplante hepático fueron aleatorizados para recibir ác. Zoledrónico (4 mg i.v.) o placebo 7 días después del trasplante y 1, 3, 6 y 9 meses postrasplante. Todos los pacientes recibieron carbonato cálcico 600 mg/d y vitamina D 1.000 U/d. El grupo con zoledrónico perdió significativamente menor masa ósea en cadera. A nivel lumbar, el grupo con zoledrónico perdió menos masa ósea a los tres meses, pero la diferencia significativa entre los dos grupos desapareció a los 12 meses. Un hallazgo notable de este estudio fue la recuperación de la DMO lumbar a los 6 meses en el grupo placebo, que alcanzó casi los niveles basales, tras una disminución transitoria a los 3 meses. A los 12 meses, los valores de DMO superaban los basales tanto en el grupo placebo como en el grupo que recibió Zoledronato³⁵. Esta mejoría espontánea en la DMO en el grupo placebo puede estar en relación con la mejoría del estado general, movilidad, masa muscular y nutrición como consecuencia de una mejoría en la función hepática^{7,10}. En este mismo estudio de Crawford se observó mayor pérdida de masa ósea en cadera que a nivel lumbar en el grupo placebo, alcanzando el nadir 6 meses después del trasplante, con recuperación parcial posterior³⁵. Los pacientes que recibieron tratamiento con Zoledronato no mostraron pérdida de masa ósea en cadera. En otro estudio de Bodingbauer, los pacientes recibieron tratamiento con 8 infusiones de 4 mg de zoledrónico i.v. a lo largo de los 12 primeros meses postrasplante hepático (1 infusión por mes en los 6 primeros meses, otra a los 9 y otra a los 12 meses), además de carbonato cálcico (1.000 mg/d) y vitamina D (800 UI/d). El objetivo primario de fractura en los primeros 24 meses postrasplante se presentó en 4 pacientes (8,5%) del grupo con Zoledronato (n= 47) y en 11 pacientes (22,5%) en el grupo control (calcio+vitamina D) (n= 49) (p= 0,050). Los parámetros den-

sitométricos fueron significativamente mejores a nivel de cuello femoral en el grupo con Zoledronato sólo a los 6 meses, siendo similares en ambos grupos después. A nivel de columna lumbar no se encontraron diferencias entre ambos grupos ni a los 6 ni a los 12 meses⁴⁷. El mismo grupo publicó un trabajo posteriormente, realizado en los mismos pacientes que el estudio previo en el que analizaban por histomorfometría los parámetros de distribución de la densidad de mineralización ósea en el momento del trasplante. Se estudiaron 39 pacientes, 21 en el grupo Zoledronato y 18 en el grupo control. Seis meses después del trasplante, el tratamiento con 4 mg Zoledronato i.v./mes, mostró una reducción significativa del *turnover* óseo comparado con los pacientes tratados con Calcio y vitamina D (n= 18) así como una cierta restauración de la mineralización⁴⁸. Esta mejoría en las propiedades de la microarquitectura ósea podría explicar el efecto beneficioso del tratamiento con Zoledronato en el riesgo de fractura observado dos años después del trasplante, a pesar de no lograr mejoría en la DMO respecto al grupo control.

En conclusión, aunque el trasplante de órganos, y en particular el trasplante hepático, han contribuido a resolver el problema vital de hepatopatías crónicas terminales, la combinación de la enfermedad previa, la intervención con medidas inmunosupresoras, pueden facilitar el desarrollo de una pérdida ósea acentuada, que va a impactar en la calidad de vida futura de estos pacientes. En la actualidad contamos con fármacos efectivos en la prevención y tratamiento de esta osteoporosis. Nuevos fármacos anti-osteoporóticos que estimulan la masa ósea, deben ser estudiados y ensayados en esta patología. Por último, un mejor conocimiento de los mecanismos de inducir esta pérdida ósea por los inmunosupresores va a ser importante para su mejor prevención y tratamiento etiopatogénico.

Bibliografía

1. Ninkovic M, Love SA, Tom B, Alexander GJ, Compston JE. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic liver disease prior to liver transplantation. *Calcif Tissue Int* 2001;69(6):321-6.
2. 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(9):1390-402.
3. Floreani A, Mega A, Tizian L, Burra P, Boccagni P, Baldo V, et al. Bone metabolism and gonad function in male patients undergoing liver transplantation: a two-year longitudinal study. *Osteoporos Int* 2001;12(9):749-54.
4. Eastell R, Dickson ER, Hodgson SF, Wiesner RH, Porayko MK, Wahner HW, et al. Rates of vertebral bone loss before and after liver transplantation in women with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1991;14(2):296-300.
5. Rodino MA, Shane E. Osteoporosis after organ transplantation. *Am J Med* 1998;104(5):459-69.
6. 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(9253):342-7.
7. Monegal A, Navasa M, Guanabens N, Peris P, Pons F, Martinez de Osaba MJ, et al. Bone disease after liver transplantation: a long-term prospective study of bone mass changes, hormonal status and histomorphometric characteristics. *Osteoporos Int* 2001;12(6):484-92.
 8. Guichelaar MM, Malinchoc M, Sibonga J, Clarke BL, Hay JE. Immunosuppressive and postoperative effects of orthotopic liver transplantation on bone metabolism. *Liver Transpl* 2004;10(5):638-47.
 9. Crosbie OM, Freaney R, McKenna MJ, Curry MP, Hegarty JE. Predicting bone loss following orthotopic liver transplantation. *Gut* 1999;44(3):430-4.
 10. Compston JE. Osteoporosis after liver transplantation. *Liver Transpl* 2003;9(4):321-30.
 11. Ninkovic M, Love S, Tom BD, Bearcroft PW, Alexander GJ, Compston JE. Lack of effect of intravenous pamidronate on fracture incidence and bone mineral density after orthotopic liver transplantation. *J Hepatol* 2002;37(1):93-100.
 12. Monegal A, Guanabens N, Suarez MJ, Suarez F, Clemente G, Garcia-Gonzalez M, et al. Pamidronate in the prevention of bone loss after liver transplantation: a randomized controlled trial. *Transpl Int* 2009;22(2):198-206.
 13. Goffin E, Devogelaer JP, Depresseux G, Squifflet JP, Pirson Y. Osteoporosis after organ transplantation. *Lancet* 2001;357(9268):1623.
 14. Mart G, Gomez R, Jodar E, Loinaz C, Moreno E, Hawkins E. Long-term follow-up of bone mass after orthotopic liver transplantation: effect of steroid withdrawal from the immunosuppressive regimen. *Osteoporos Int* 2002;13(2):147-50.
 15. Shane E, Rivas M, Staron RB, Silverberg SJ, Seibel MJ, Kuiper J, et al. Fracture after cardiac transplantation: a prospective longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(5):1740-6.
 16. Shane E, Papadopoulos A, Staron RB, Adesso V, Donovan D, McGregor C, et al. Bone loss and fracture after lung transplantation. *Transplantation*. 1999;68(2):220-7.
 17. Giannini S, Nobile M, Ciuffreda M, Iemmolo RM, Dalle Carbonare L, Minicuci N, et al. Long-term persistence of low bone density in orthotopic liver transplantation. *Osteoporos Int* 2000;11(5):417-24.
 18. Monegal A, Navasa M, Guanabens N, Peris P, Pons F, Martinez de Osaba MJ, et al. Bone mass and mineral metabolism in liver transplant patients treated with FK506 or cyclosporine A. *Calcif Tissue Int* 2001;68(2):83-6.
 19. Guichelaar MM, Malinchoc M, Sibonga JD, Clarke BL, Hay JE. Bone histomorphometric changes after liver transplantation for chronic cholestatic liver disease. *J Bone Miner Res* 2003;18(12):2190-9.
 20. Epstein S. Post-transplantation bone disease: the role of immunosuppressive agents and the skeleton. *J Bone Miner Res* 1996;11(1):1-7.
 21. Bone histology in renal transplant patients receiving cyclosporin. *Lancet* 1988;1(8593):1048-9.
 22. Thiebaud D, Krieg MA, Gillard-Berguer D, Jacquet AF, Goy JJ, Burckhardt P. Cyclosporine induces high bone turnover and may contribute to bone loss after heart transplantation. *Eur J Clin Invest* 1996;26(7):549-55.
 23. Maalouf NM, Shane E. Osteoporosis after solid organ transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(4):2456-65.
 24. Guichelaar MM, Schmoll J, Malinchoc M, Hay JE. Fractures and avascular necrosis before and after orthotopic liver transplantation: long-term follow-up and predictive factors. *Hepatology* 2007;46(4):1198-207.
 25. Bikle DD, Halloran BP, Gee E, Ryzen E, Haddad JG. Free 25-hydroxyvitamin D levels are normal in subjects with liver disease and reduced total 25-hydroxyvitamin D levels. *J Clin Invest* 1986;78(3):748-52.
 26. Crawford BA, Labio ED, Strasser SI, McCaughan GW. Vitamin D replacement for cirrhosis-related bone disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol* 2006;3(12):689-99.
 27. Compston JE. Hepatic osteodystrophy: vitamin D metabolism in patients with liver disease. *Gut* 1986;27(9):1073-90.
 28. Skinner RK, Sherlock S, Long RG, Willis MR. 25-Hydroxylation of vitamin D in primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1977;1(8014):720-1.
 29. Plourde V, Gascon-Barre M, Coulombe PA, Vallieres S, Huet PM. Hepatic handling of vitamin D₃ in micronodular cirrhosis: a structure-function study in the rat. *J Bone Miner Res* 1988;3(4):461-71.
 30. American Gastroenterological Association medical position statement: osteoporosis in hepatic disorders. *Gastroenterology* 2003;125(3):937-40.
 31. Ninkovic M, Skingle SJ, Bearcroft PW, Bishop N, Alexander GJ, Compston JE. Incidence of vertebral fractures in the first three months after orthotopic liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000;12(8):931-5.
 32. Shiomi S, Masaki K, Habu D, Takeda T, Nishiguchi S, Kuroki T, et al. Calcitriol for bone disease in patients with cirrhosis of the liver. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14(6):547-52.
 33. Ebeling PR. Approach to the patient with transplantation-related bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94(5):1483-90.
 34. Hawkins FG, Leon M, Lopez MB, Valero MA, Larrodera L, Garcia-Garcia I, et al. Bone loss and turnover in patients with liver transplantation. *Hepato-gastroenterology* 1994;41(2):158-61.
 35. Crawford BA, Kam C, Pavlovic J, Byth K, Handelsman DJ, Angus PW, et al. Zoledronic acid prevents bone loss after liver transplantation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2006;144(4):239-48.
 36. Shane E RH. Osteoporosis after solid organ or stem cell transplantation. UpToDate. Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA ed; 2009.
 37. Cohen A, Ebeling P, Sprague S, and Shane E. Transplantation Osteoporosis. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, sixth edition. American Society of Bone and Mineral Research 2006;56:302.
 38. Shiomi S, Masaki K, Habu D, Takeda T, Nishiguchi S, Kuroki T, et al. Calcitriol for bone disease in patients with cirrhosis of the liver. *J Gastroenterol Hepatol* 1999;14(6):547-52.
 39. Hay JE, Malinchoc M, Dickson ER. A controlled trial of calcitonin therapy for the prevention of post-liver transplantation atraumatic fractures in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol* 2001;34(2):292-8.
 40. Valero MA, Loinaz C, Larrodera L, Leon M, Moreno E, Hawkins F. Calcitonin and bisphosphonates treatment in bone loss after liver transplantation. *Calcif Tissue Int* 1995;57(1):15-9.
 41. Riemens SC, Oostdijk A, van Doormaal JJ, Thijn CJ, Drent G, Piers DA, et al. Bone loss after liver transplantation is not prevented by cyclical etidronate, calcium and alphacalcidol. The Liver Transplant Group, Groningen. *Osteoporos Int* 1996;6(3):213-8.
 42. 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(5):404-9.
 43. Dodidou P, Bruckner T, Hosch S, Haass 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(1):82-9.
 44. Pennisi P, Trombetti A, Giostra E, Mentha G, Rizzoli R, Fiore CE. Pamidronate and osteoporosis prevention in liver transplant recipients. *Rheumatol Int* 2007;27(3):251-6.
 45. Millonig G, Graziadei IW, Eichler D, Pfeiffer KP, Finkenstedt G, Muehllechner P, et al. Alendronate in

- combination with calcium and vitamin D prevents bone loss after orthotopic liver transplantation: a prospective single-center study. *Liver Transpl* 2005;11(8):960-6.
46. Atamaz F, Hepguler S, Akyildiz M, Karasu Z, Kilic M. Effects of alendronate on bone mineral density and bone metabolic markers in patients with liver transplantation. *Osteoporos Int* 2006;17(6):942-9.
 47. Bodingbauer M, Wekerle T, Pakrah B, Roschger P, Peck-Radosavljevic M, Silberhumer G, et al. Prophylactic bisphosphonate treatment prevents bone fractures after liver transplantation. *Am J Transplant* 2007;7(7):1763-9.
 48. Misof BM, Bodingbauer M, Roschger P, Wekerle T, Pakrah B, Haas M, et al. Short-term effects of high-dose zoledronic acid treatment on bone mineralization density distribution after orthotopic liver transplantation. *Calcif Tissue Int* 2008;83(3):167-75.