

## Enfermedad ósea y hepatopatía

### ¿Quién piensa en la osteoporosis cuando se visitan pacientes con enfermedad hepática crónica?

Pues me atrevo a decir que pocos de los médicos que los atienden, y ocurre lo mismo en el contexto de la investigación, pues son muy pocos los grupos que han analizado su prevalencia y mecanismos patogénéticos de forma rigurosa. Por ello, es interesante difundir la prevalencia e incidencia de osteoporosis en las principales enfermedades hepáticas, así como analizar los mecanismos subyacentes. Las enfermedades hepáticas más estudiadas han sido las enfermedades colestásicas, en concreto la colangitis biliar primaria (CBP) y la enfermedad hepática terminal. La prevalencia de osteoporosis en la CBP se sitúa alrededor de un 35 % en los estudios más significativos, y depende de los criterios diagnósticos y la gravedad del daño hepático, pues su desarrollo está asociado a la edad, estado posmenopáusico, duración de la hepatopatía y al estadio histológico avanzado (1). La prevalencia de fracturas oscila alrededor del 15 % en la CBP y es más alta, del orden del 22-36 %, para la enfermedad terminal (2). Estas cifras, sin embargo, corresponden a estudios publicados hace más de 10 años, por lo que podría ser que fueran más bajas en la actualidad, debido a una mejor evolución de la colestasis tras la introducción del ácido ursodeoxicólico, y a un cambio en el perfil de los pacientes en espera de trasplante hepático. Sin embargo, esta hipótesis no se ha confirmado, pues estudios recientes procedentes del registro nacional sueco y del servicio coreano de salud, que incluyen entre 4000 y 5000 pacientes con CBP, indican una incidencia de fracturas significativamente superior en las pacientes con CBP comparadas con controles (3,4). De forma similar, se ha analizado si había cambiado la enfermedad ósea de los pacientes en espera de trasplante hepático en un período de 20 años, y la prevalencia de osteoporosis y fracturas fue similar, aunque los pacientes eran mayores y con menor daño hepático en los últimos años (5). No se pueden olvidar, sin embargo, las demás enfermedades hepáticas crónicas, como la hemocromatosis, la hepatopatía alcohólica y el hígado graso no alcohólico. Tanto en el contexto de la hemocromatosis como de la hepatopatía alcohólica hay un riesgo aumentado de osteoporosis y de fracturas; en la hemocromatosis se desconoce si la osteoporosis es debida a la sobrecarga de hierro que afecta directamente al tejido óseo, o es a través de sus complicaciones como la cirrosis hepática o el hipogonadismo, y el consumo excesivo de alcohol es un factor de riesgo independiente de osteoporosis y caídas (6,7).

Los mecanismos implicados en la osteoporosis asociada a la enfermedad hepática crónica son poco conocidos, pero la mayoría de estudios apuntan a que la osteoporosis se debe principalmente a una baja formación ósea. Por ello, se ha analizado si la esclerostina, que regula la osteoblastogénesis, interviene en esta baja formación ósea asociada a la colestasis crónica y se ha observado que los niveles séricos de esclerostina están aumentados, y no sólo esto, sino que además la esclerostina se expresa en los conductos biliares de las pacientes con CBP, especialmente en las primeras etapas de la enfermedad, cuando hay inflamación/colangitis (8). Adicionalmente, y probablemente en una fase más avanzada de la enfermedad hepática, las sustancias retenidas en la colestasis como la bilirrubina y los ácidos biliares, pueden participar en la reducción de la formación ósea al disminuir la proliferación, diferenciación y mineralización, y al aumentar la apoptosis de las células osteoblásticas, como se ha observado en estudios *in vitro* (9,10). A partir de observaciones clínicas e histológicas, se ha planteado si hay un aumento de resorción ósea a medida que empeora la colestasis (11). Recientemente, estudios *in vitro* han demostrado que la bilirrubina puede contribuir a la osteoporosis en la enfermedad hepática colestásica avanzada al aumentar la viabilidad de los osteoclastos y disminuir su apoptosis (12).

Hay otros actores involucrados en las interacciones entre el hígado y hueso. Así, la vitamina K, necesaria para la carboxilación de la osteocalcina, puede estar reducida en pacientes con colestasis grave, lo que podría ser un factor adicional. En este sentido, se ha observado que la osteocalcina infracarboxilada estaba elevada en un grupo reducido de pacientes con CBP y sus valores disminuían tras la administración de vitamina K1 (13). Por otro lado, se ha descrito una disminución de los niveles de IGF-1 en la cirrosis hepática (14), y una elevada prevalencia de hipogonadismo en la hemocromatosis, alcoholismo crónico, cirrosis y en la enfermedad hepática terminal (15). El déficit de vitamina D, la mala nutrición y la sarcopenia, frecuentes en la mayoría de enfermedades hepáticas avanzadas, completan el círculo de la patología ósea en las enfermedades crónicas del hígado (15).

El tratamiento de la osteoporosis asociada a enfermedades hepáticas ha sido poco investigado. Además de un aporte adecuado de calcio y suplementos de vitamina D para alcanzar niveles séricos de 25OHD  $\geq$  30 ng/mL, se han ensayado distintos fármacos empleados en la osteoporosis posmenopáusica, pero los estudios son escasos y con un número reducido de pacientes. La mayoría de estudios se han realizado en la CBP, y en pacientes antes y después del trasplante, con datos sobre densidad mineral ósea, pero sin desenlace en fracturas. Así, se ha ensayado el efecto de la terapia hormonal sustitutiva y del raloxifeno en series muy cortas de pacientes con CBP, y han sido más numerosos los estudios con bisfosfonatos orales y zoledronato (16,17). Hasta la fecha hay tres ensayos con denosumab, pero nuevamente con

un número reducido de pacientes (18,19), y un caso clínico con romosozumab (20). Todos ellos han mostrado una estabilidad o un aumento de la densidad mineral ósea, de distinta magnitud, con escasos efectos adversos.

El mensaje final es que los pacientes con hepatopatía crónica pueden desarrollar una osteoporosis en el curso de la enfermedad, por un desequilibrio profundo entre formación y resorción ósea, causado por la disfunción hepática, la colestasis, el déficit de vitamina D, la mala nutrición y el hipogonadismo, con una magnitud que dependerá del tipo de hepatopatía y de la gravedad de la enfermedad.

## BIBLIOGRAFÍA

- Guañabens N, Parés A, Ros I, Caballería L, 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(4):573-7. DOI: 10.1016/j.jhep.2004.11.035
- Guañabens N, Parés A. Osteoporosis in chronic liver disease. *Liver Int* 2018;38(5):776-85. DOI: 10.1111/liv.13730
- Schönau J, Wester A, Schattenberg JM, Hagström H. Risk of fractures and postfracture mortality in 3980 people with primary biliary cholangitis: A population-based cohort study. *J Intern Med* 2023;294(2):164-77. DOI: 10.1111/joim.13624
- Lim J, Kim YJ, Kim S, Choi J. Increased risk of fragility fractures in patients with primary biliary cholangitis. *JBMR Plus* 2024;8(7): ziae056. DOI: 10.1093/jbmrpl/ziae056
- Monegal A, Navasa M, Peris P, Colmenero J, Cuervo A, Muxí A, et al. Bone disease in patients awaiting liver transplantation. Has the situation improved in the last two decades? *Calcif Tissue Int* 2013;93(6):571-6. DOI: 10.1007/s00223-013-9797-4
- Baschant U, Altamura S, Steele-Perkins P, Muckenthaler MU, Spasić MV, Hofbauer LC, et al. Iron effects versus metabolic alterations in hereditary hemochromatosis driven bone loss. *Trends Endocrinol Metab* 2022;33(9):652-63. DOI: 10.1016/j.tem.2022.06.004
- Peris P, Parés A, Guañabens N, et al. Reduced spinal and femoral bone mass and deranged bone mineral metabolism in chronic alcoholics. *Alcohol Alcohol* 1992;27(6):619-25.
- Guañabens N, Ruiz-Gaspà S, Gifre L, Miquel R, Peris P, Monegal A, et al. Sclerostin Expression in Bile Ducts of Patients with Chronic Cholestasis May Influence the Bone Disease in Primary Biliary Cirrhosis. *J Bone Miner Res* 2016;31(9):1725-33. DOI: 10.1002/jbmr.2845
- Ruiz-Gaspà S, Martínez-Ferrer A, Guañabens N, Dubreuil M, Peris P, Enjuanes A, et al. Effects of bilirubin and sera from jaundiced patients on osteoblasts: contribution to the development of osteoporosis in liver diseases. *Hepatology* 2011;54(6):2104-13. DOI: 10.1002/hep.24605
- Ruiz-Gaspà S, Dubreuil M, Guañabens N, Combalia A, Peris P, Monegal A, et al. Ursodeoxycholic acid decreases bilirubin-induced osteoblast apoptosis. *Eur J Clin Invest* 2014;44(12):1206-14. DOI: 10.1111/eci.12355
- 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. DOI: 10.1359/jbmr.2003.18.12.2190
- Jurado S, Parés A, Peris P, Combalia A, Monegal A, Guañabens N. Bilirubin increases viability and decreases osteoclast apoptosis contributing to osteoporosis in advanced liver diseases. *Bone* 2022;162:116483. DOI: 10.1016/j.bone.2022.116483
- Hodges S J, Rigney E, Eastell R, Lee A, Gleeson D. Undercarboxylation of serum osteocalcin in primary biliary cirrhosis (PBC); Reversal by vitamin K1 [Abstract]. *Hepatology* 2000;32:309A.
- Gallego-Rojo FJ, Gonzalez-Calvin JL, Muñoz-Torres M, Mundi JL, Fernandez-Perez R, Rodrigo-Moreno D. Bone mineral density, serum insulin-like growth factor I, and bone turnover markers in viral cirrhosis. *Hepatology* 1998;28(3):695-9. DOI: 10.1002/hep.510280315
- Guañabens N, Parés A. Osteoporosis in chronic liver disease. *Liver Int* 2018;38(5):776-85. DOI: 10.1111/liv.13730
- Zein CO, Jorgensen RA, Clarke B, Wenger DE, Keach JC, Angulo P, et al. Alendronate improves bone mineral density in primary biliary cirrhosis: a randomized placebo-controlled trial. *Hepatology* 2005;42(4):762-71. DOI: 10.1002/hep.20866
- Treeprasertsuk S, Silveira MG, Petz JL, Lindor KD. Parenteral bisphosphonates for osteoporosis in patients with primary biliary cirrhosis. *Am J Ther* 2011 ;18(5):375-81. DOI: 10.1097/MJT.0b013e3181d7e1d3
- Saeki C, Saito M, Oikawa T, Nakano M, Torisu Y, Saruta M, et al. Effects of denosumab treatment in chronic liver disease patients with osteoporosis. *World J Gastroenterol* 2020;26(33):4960-71. DOI: 10.3748/wjg.v26.i33.4960
- Arase Y, Okubo T, Arai T, Abe M, Namisaki T, Uojima H, et al. Denosumab versus zoledronic acid for osteoporosis treatment in patients with primary biliary cholangitis (the DELTA Study): A multicenter, non-inferiority randomized trial. *Hepatol Commun* 2025;9(11):e0827. DOI: 10.1097/HC9.0000000000000827
- Ramchandani B, Mirza FS. Effectiveness of romosozumab in primary biliary cholangitis at half the recommended dose in an underweight patient. *Bone Rep* 2024;20:101736. DOI: 10.1016/j.bonr.2024.101736

*Conflicto de intereses: la autora declara no tener conflicto de interés.*

*Inteligencia artificial: la autora declara no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.*

Núria Guañabens

Reumatóloga. Catedrática Honorífica de Universitat de Barcelona. Barcelona

DOI: 10.20960/RevOsteoporosMetabMiner.00112