



FACULTAD DE MEDICINA UNIVERSIDAD DE CANTABRIA

GRADO EN MEDICINA

TRABAJO FIN DE GRADO

Potencial influencia del virus de la Hepatitis C en el metabolismo óseo. Influencia del tratamiento antiviral.

Potential influence of the Hepatitis C virus on bone metabolism. Influence of antiviral treatment.

Autor: Cristina García Rivero

Director: D. Javier Crespo García

Santander, Junio 2017

Índice

1. Introducción	2
2. Estado actual de los conocimientos científicos.....	4
3. Hipótesis de trabajo	6
4. Objetivos	6
5. Material y métodos	6
5.1 Reclutamiento de participantes en el estudio.....	6
5.2 Parámetros clínicos a estudio.	7
5.3 Recogida de datos y análisis estadístico	8
5.4 Aspectos éticos.....	8
6. Resultados	9
7. Discusión y conclusiones	10
8. Bibliografía	18

Resumen:

Numerosos estudios han demostrado la relación entre la enfermedad hepática crónica y las alteraciones en el metabolismo óseo. Esta relación es menos sólida en las hepatitis de etiología viral, en concreto con la infección por el virus de la Hepatitis C. Este número es aún menor en pacientes sin cirrosis hepática. Nuestro objetivo fue investigar si la infección por el VHC es un factor de riesgo de osteoporosis en pacientes sin cirrosis. Reclutamos 73 pacientes con una hepatitis crónica no cirróticos y 219 controles sanos, pareados aleatoriamente 3:1, ambos grupos entre 29 y 74 años. Se les realizó una densitometría y una radiografía lateral de columna dorsal y lumbar, además de medición de CTX y P1NP. Los pacientes con HCC tuvieron una disminución de la densidad mineral ósea de columna lumbar, cuello femoral y cadera total ($p < 0,032$, $p < 0,02$ y $p < 0,04$); datos especialmente relevantes en mujeres postmenopáusicas ($p < 0,04$, $p < 0,01$ y $p < 0,01$). En el grupo de pacientes con HCC se muestran valores con una tendencia a la baja. Estos resultados sugieren que la infección por el VHC es un factor de riesgo independiente para la osteoporosis, especialmente entre las mujeres menopausicas.

Palabras clave: Virus hepatitis C, metabolismo óseo, osteoporosis.

Abstract:

Several studies demonstrate the relationship between chronic liver disease and disturbances in bone metabolism. But very few studies have examined the possible disturbances of mineral metabolism in patients with HCV infection, especially those who have not developed cirrhosis. Accordingly, our study aims to determine if HCV infection, before the development of cirrhosis, is related with a higher prevalence of abnormal bone mineral metabolism. Bone mineral density (BMD) X-rays and serum P1NP and CTX were measured in 73 HCV+ patients without cirrhosis. The results were compared with 1:3 paired healthy controls between 29-74 years. In the group of patients with infection by Virus C we found a decrease in bone mineral density of the lumbar spine, femoral neck and total hip ($p < 0.032$, $p < 0.02$ and $p < 0.04$) and when doing the analysis in the postmenopausal women ($p < 0.04$, $p < 0.01$ and $p < 0.01$). In the group of patients with infection C shows values with a downward trend in all measurements. These results suggest that HCV infection is an independent risk factor for osteoporosis, especially among menopausal women.

Key words: HCV infection, bone metabolism, osteoporosis.

1. Introducción

La infección por el virus C supone un problema de salud a nivel mundial. Se estima que existen entre 69-80 millones de personas afectadas en todo el mundo. A este virus se le responsabiliza de hasta 500.000 muertes al año¹ y según los datos publicados en la página de la Organización mundial de la salud, aproximadamente 700.000 personas mueren cada año por enfermedades hepáticas relacionadas con el VHC². Los últimos estudios epidemiológicos efectuados en España sugieren que la infección es menos prevalente de lo inicialmente esperado, aunque sigue produciendo una enfermedad crónica en más de 250.000 sujetos^{3,4}.

La infección por el VHC en la población general se caracteriza, por una evolución crónica que puede determinar una cirrosis hepática. En un estudio de 247 pacientes que no habían recibido tratamiento, se encontró que la fibrosis hepática se acelera con la edad, índice de masa corporal (IMC) >25 y los niveles elevados de ALT. La mayoría de pacientes no tratados desarrolló cirrosis alrededor de los 65 años, cualquiera hubiera sido la edad de contagio⁵. En esta evolución crónica aparecen de manera progresiva complicaciones clínicas relacionadas tanto con la pérdida de función hepática como por la aparición de hipertensión portal³. Este deterioro de la función hepática asociado al riesgo de hepatocarcinoma, hace que el VHC siga siendo la indicación más común de trasplante hepático en Europa⁶. Además de las manifestaciones hepáticas, el VHC induce múltiples manifestaciones extrahepáticas como una diabetes mellitus II, alteraciones reumáticas, síndromes linfoproliferativos, afectaciones cardiovasculares, trastornos neurológicos o trastornos del metabolismo óseo, manifestación extrahepática en la que nos centraremos.

La relación entre enfermedad hepática crónica (EHC) y afectación ósea es tan conocida y demostrada que podemos hablar de “osteodistrofia hepática” para referirnos a los desórdenes del metabolismo óseo en el contexto de la patología hepática². La osteodistrofia hepática engloba tanto la osteoporosis como la osteopenia y la osteomalacia. Las dos primeras aparecen con relativa frecuencia en los pacientes con hepatopatías crónicas. Sin embargo, la osteomalacia, caracterizada por una mineralización ósea deficiente, se observa muy infrecuentemente en la EHC⁷. La osteomalacia se ha relacionado tradicionalmente con el déficit de vitamina D, aunque no parece el único factor implicado en su patogenia. Esta patología es poco común en los enfermos con patología hepática crónica pero está estrechamente relacionada con la colangitis biliar primaria (CBP). Hasta la década de los 70 se hablaba de que el porcentaje de pacientes con CBP que padecía osteomalacia podía ascender al 74%. En cambio, las cifras se han visto modificadas con el paso del tiempo. Este cambio puede deberse a una actualización en los criterios diagnósticos de la enfermedad y una mejoría en la nutrición, que disminuiría las posibilidades de sufrir déficit de vitamina D.

La osteoporosis es la alteración del metabolismo óseo que presenta mayor asociación con la enfermedad hepática². Según la OMS la osteoporosis se define como pérdida de masa ósea y deterioro de la microarquitectura del hueso. Debemos entender el tejido óseo como una unidad en constante actividad, se trata de un tejido dinámico con procesos de resorción y formación. Por tanto, el balance de la masa ósea dependerá del equilibrio entre estos dos fenómenos: la resorción ósea a cargo de los osteoclastos

(células de remodelado) y la formación llevada a cabo por los osteoblastos (células de soporte). Este equilibrio está controlado por factores locales y sistémicos como: hormonas sexuales, hormona paratiroidea (PTH), hormona del crecimiento y citocinas proinflamatorias⁸. Si la resorción supera la formación el balance será negativo y por tanto, se producirá una pérdida de masa ósea. Es la pérdida de masa ósea el fenómeno que lidera el aumento de la fragilidad del tejido óseo con el consiguiente incremento del riesgo de fractura. La patogenia de la pérdida de masa ósea en los pacientes con EHC es multifactorial y varía en función de la patología hepática siendo diversos los factores de riesgo pero entre los más importantes se encuentran la disminución de la actividad física, incremento del IMC, alcoholismo, deficiencias nutricionales e hipogonadismo.

Se conocen algunos de los factores que influyen a nivel molecular en la pérdida de masa ósea en la EHC, uno de ellos es la osteoprotegerina (OPG), un potente inhibidor de la osteoclastogénesis que se sintetiza en el hígado. El descubrimiento de la OPG y del ligando del receptor activador del factor nuclear kb (RANKL) como efector final en la activación del osteoclasto, ha supuesto un importante avance en el conocimiento del remodelado óseo. Cuando el RANKL se une a su receptor natural (RANK) se inicia la diferenciación y activación de los osteoclastos. La OPG actúa como receptor señuelo que se une al RANKL impidiendo así su acción osteorresortiva. La OPG impide cada una de las acciones del RANKL, produciendo una disminución del número de osteoclastos y aumentando así su apoptosis. Por tanto, la OPG inhibe la activación de los osteoclastos inclinando la balanza hacia el remodelado óseo. Se considera que la OPG al ser sintetizada en el hígado juega un rol importante en la patogénesis de las enfermedades del metabolismo óseo causadas por la patología hepática². Se han descrito varios marcadores de actividad metabólica del hueso entre los que se incluyen P1NP y β -CTX. El P1NP es un indicador específico de la deposición de colágeno tipo 1 y dado que más del 90% de este colágeno se encuentra en la matriz ósea del hueso puede ser definido como un marcador específico de formación ósea. Durante la rotura del colágeno, los fragmentos de diferentes tamaños del telopéptido C-terminal son liberados a la circulación en forma de C-telopéptidos β -isomerizados (β -CTX) siendo este último marcador de resorción. Analizando sus niveles en suero podemos estimar el remodelado óseo⁹.

Podemos clasificar la osteoporosis en primaria (postmenopáusica y debida a la edad) y secundaria causada por algunos fármacos u otras condiciones médicas, entre ellas la EHC. La prevalencia de la osteoporosis es elevada, alcanzando en nuestro medio al 20% de las mujeres postmenopáusicas y al 10% de los varones mayores de 50 años. La osteoporosis es asintomática hasta el momento de la fractura¹⁰. Cuando ésta se produce tiene lugar una gran afectación de la calidad de vida de los pacientes; cada día cobra más importancia establecer los factores que influyen en el riesgo de desarrollo de la osteoporosis en aras de diagnosticarla de forma precoz evitando así el impacto en la calidad de vida de los enfermos y en el sistema sanitario.

En la actualidad, el diagnóstico de la osteoporosis se basa en la evaluación de la Densidad Mineral Ósea (DMO). De entre las diversas tecnologías disponibles, la técnica de absorciometría por rayos X con doble nivel de energía X (DXA) es el procedimiento óptimo para estimar el riesgo de fractura, aunque existen otras técnicas

de medición (ultrasonometría cuantitativa, radiogrametría, absorciometría radiográfica, etc.) que proporcionan valores que guardan relación con el riesgo de fractura, pero no pueden utilizarse como procedimientos diagnósticos⁸. Los resultados de las mediciones de DMO se expresan con el índice T (o T-score), que es el número de desviaciones estándar (DE) en que la medición de DMO difiere de la densidad ósea de la población sana de 20 a 29 años («pico» de la DMO). Otra forma de mostrar los resultados es el índice Z (o Zscore), que se obtiene al comparar la medición de DMO con valores de referencia de sujetos de igual sexo y edad. La OMS estableció que el diagnóstico de osteoporosis se haga cuando la DMO sea $\leq -2,5$ T. Más tarde, matizó que dicho valor debe corresponder a una medición realizada en el cuello del fémur y utilizando como referencia el estudio NHANESIII¹¹. Sin embargo, la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica, considera que el diagnóstico puede establecerse cuando dicho valor de $-2,5$ T se encuentre en columna lumbar, cadera total o cuello femoral¹². Cuando este valor se localiza entre -1 y $-2,5$ se habla de osteopenia. Entendemos como osteopenia a la pérdida de masa ósea significativa sin llegar al diagnóstico de osteoporosis.

Existen numerosos estudios sobre la patogenia de la osteoporosis en pacientes con CBP, enfermos con cirrosis avanzadas y receptores de trasplante hepático. Sin embargo, la potencial enfermedad ósea asociada a la infección por el VHC ha sido menos estudiada a pesar de que puede ser determinante en su calidad de vida, morbilidad e incluso, en su supervivencia¹³.

2. Estado actual de los conocimientos científicos

La patogenia de la osteoporosis en la EHC se ha centrado principalmente en el estudio de pacientes con CBP y receptores de trasplante hepático. La mayoría de estudios indican que hay una disminución de la función osteoblástica y un cierto aumento de la actividad osteoclástica, siendo este desequilibrio el culpable de la disminución de la masa ósea. La disfunción osteoblástica puede relacionarse con la disminución de factores tróficos como el factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF-1) o de la acción nociva de sustancias retenidas en la colestasis, como la bilirrubina y los ácidos biliares, el alcohol o los depósitos de hierro⁹. También se menciona en contexto de hipogonadismo causado por la enfermedad hepática avanzada la función anti-apoptótica sobre los osteoblastos que llevan a cabo los estrógenos y por tanto, en cirrosis descompensadas se trataría de un factor añadido para un balance óseo negativo¹². Es característico de la EHC el estatus inflamatorio, la liberación de citocinas proinflamatorias también ejerce influencia en la pérdida de masa ósea¹⁴.

Todavía no se conoce con exactitud si existe algún mecanismo por el cual el VHC podría alterar el metabolismo óseo en ausencia de afectación hepática. Así, en uno de los escasos estudios que han intentado explorar esta posibilidad y que fue realizado en 40 pacientes con HCC que no habían recibido tratamiento, se observó un aumento en los niveles de CTX (marcador de resorción) y de PTH junto con una disminución en las concentraciones IGF-1, testosterona y vitamina D, mientras que tanto la masa ósea como los niveles de osteocalcina (marcador de formación) no experimentaron cambios significativos. El consumo de alcohol es un factor de riesgo para el desarrollo de osteoporosis. El alcoholismo y la infección por el VHC son factores que no en pocas

ocasiones coinciden en un mismo paciente y por tanto, en estos casos es difícil discernir cuál de los dos fenómenos lidera el mecanismo por el que se produce la alteración del metabolismo óseo. Si a este hecho le sumamos el estilo de vida de ese perfil de paciente con una mayor probabilidad de caídas, accidentes de tráfico y altercados violentos y por tanto, incremento del riesgo de fractura, se complica aún más encontrar el agente causal¹⁴. También hay que valorar el estado nutricional de los pacientes, factor que se tiene en cuenta en el estudio mencionado al inicio del párrafo, realizado con pacientes bien nutridos y no bebedores (<10g OH/día) en el cual no se encontró una disminución de la masa ósea significativa en el grupo de infectados por el VHC. Por el contrario, en otro estudio en el que se comparaban pacientes con HCC sin cirrosis con un grupo control, demuestra una mayor prevalencia de la disminución de la masa ósea en los pacientes con HCC. Además, reafirma la relación existente entre el grado de cirrosis y la severidad de la enfermedad ósea describiendo una relación directamente proporcional entre el grado de afectación hepática y el riesgo de sufrir osteoporosis¹⁵. En la bibliografía se describen datos de prevalencia de osteoporosis en pacientes con HCC y cirrosis de hasta un 53%². La mayoría de los estudios apuntan a la cirrosis como causante de las alteraciones en el metabolismo óseo en los pacientes con el VHC.

El riesgo de osteopenia en los estadios iniciales de la infección por el VHC no es del todo conocida, sin ninguna duda se trata de un tema que despierta interés y es objeto de debate en la comunidad científica. El escenario actual de tratamiento de la HCC se ha visto modificado por la introducción de los antivirales de acción directa (AAD). Con estos, se permiten periodos de tratamiento más cortos, menores efectos secundarios y una tasa mayor de Respuesta viral sostenida (SRV) definida como la ausencia de viremia en un periodo mayor de 24 semanas tras el tratamiento antiviral. Es esta revolución en el tratamiento la que nos da una buena oportunidad de evaluar en un futuro además de su acción contra el virus cómo actúan frente a las múltiples alteraciones extrahepáticas que comprometen la calidad de vida de los pacientes. Su eficacia aún está en estudio pero se podría afirmar que al administrar los AAD los pacientes con infección reciente, no evolucionarían hacia la fibrosis avanzada o desarrollo de hepatocarcinoma. En un porcentaje aún en estudio la fibrosis podría revertirse con la administración de este tratamiento y por tanto, muchas de las manifestaciones extrahepáticas serían susceptibles de desaparecer. En un estudio se señala que un 60% de los pacientes con fibrosis avanzada o cirrosis, experimentan una mejoría de su enfermedad hepática tras conseguir una respuesta virológica sostenida al tratamiento frente a la HCC. Los resultados de dicho análisis son esperanzadores y muestran cómo la curación de la infección por VHC permite la regresión de la enfermedad hepática incluso en aquellos casos en los que esta se encontraba en estadio de cirrosis.

3. Hipótesis de trabajo

La osteoporosis es una patología de elevada prevalencia en nuestro país con importantes costes humanos y económicos para el sistema sanitario. Esta enfermedad provoca un gran impacto en la calidad de vida de los pacientes afectando a su supervivencia a largo plazo. Al tratarse de una enfermedad asintomática no suele diagnosticarse en fases tempranas y el momento del diagnóstico suele ser tras la producción de la fractura, el diagnóstico precoz es clave para mejorar la calidad de vida de los pacientes. Estos datos, sumado a la elevada prevalencia de la infección por el VHC, nos lleva a estudiar el metabolismo óseo y mineral, en pacientes con infección por el VHC con funciones hepáticas conservadas, es decir, sin cirrosis. Al trabajar con pacientes con HCC sin cirrosis, podremos determinar si el VHC puede ejercer un efecto directo sobre el metabolismo óseo, lo cual podría repercutir en la prevención y tratamiento de las alteraciones del metabolismo mineral en los pacientes con HCC, incluso antes de que desarrollen una EHC.

HIPÓTESIS DE PARTIDA: Los pacientes con infección por el VHC presentan una mayor prevalencia de alteraciones del metabolismo óseo y mineral que la población sana. Dicha alteración guardaría relación con el grado de afectación hepática.

4. Objetivos

- Analizar el metabolismo óseo y mineral en pacientes con infección por el VHC y analizar la posible asociación entre el grado de afectación hepática y los diferentes aspectos del metabolismo óseo.
- Investigar la potencial reversibilidad de este trastorno del metabolismo óseo

5. Material y métodos

5.1 Reclutamiento de participantes en el estudio.

Pacientes: Tanto los pacientes como los controles se reclutaron en las consultas externas del Servicio de Digestivo del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Se incluyó a aquellos con infección por el VHC con edades comprendidas entre los 18-74 años de los cuales teníamos muestras biológicas pre y post tratamiento. Éstos para poder participar, debían firmar el consentimiento informado. Se excluyó del estudio a aquellos pacientes con cirrosis descompensada, coinfectados por el VHB y/o el VIH, consumidores de más de 40 g/día de alcohol y tomadores de fármacos con influencia el metabolismo óseo tales como corticoides, vit D, bifosfonatos u otros (Figura 1).

Controles: El grupo control está constituido por 219 sujetos sanos proveniente de la Cohorte Camargo (Cohorte formada por más de 3000 sujetos sanos del área de salud de Atención Primaria de Camargo que cuenta con estudio completo de metabolismo óseo y mineral).

Por cada paciente se obtuvieron tres controles de manera aleatoria pareados por sexo y edad. Se contactó vía telefónica con los sujetos de ambos grupos. En dicha llamada, se explicaba de forma breve los principales objetivos del proyecto. En el caso de

respuesta afirmativa para su participación se programaba una cita en las consultas externas de digestivo donde se llevaba a cabo una explicación mucho más detallada de los parámetros analíticos y clínicos que se debían recoger además del beneficio que podía aportar a la sociedad los resultados del estudio.

5.2 Parámetros clínicos a estudio.

En primer lugar se recogieron datos para la realización de una historia clínica estructurada y completa a todos los participantes del estudio. En ésta se incluirán variables demográficas, antropométricas y clínicas. De especial importancia incluir los principales factores de riesgo de osteoporosis y los aspectos relacionados con la infección por el VHC:

Anamnesis dirigida a la búsqueda de factores de riesgo de alteraciones del metabolismo óseo:

- Hábitos tóxicos: Consumo de tabaco y alcohol actual o pasado
- Índice de masa corporal y grado de actividad física.
- Antecedentes de enfermedades o tratamientos médicos que puedan afectar al metabolismo óseo y mineral.
- Consumo de lácteos medido en mg/día.
- Historia de fracturas no vertebrales. Únicamente se tendrán en cuenta aquellas fracturas como consecuencia de un traumatismo de baja intensidad, es decir, resultantes de un traumatismo leve tales como caídas desde la propia altura del paciente (posición de bipedestación con ambos pies en el suelo). Se excluirán del análisis las fracturas patológicas, las de cráneo, cara, metacarpianos, metatarsianos y falanges de manos y pies, y las debidas a un traumatismo de mayor intensidad (impacto con objetos en movimiento, accidentes de tráfico, caídas desde una altura superior a la posición de bipedestación). Los antecedentes de fracturas de los pacientes serán confirmados mediante revisión de la historia clínica electrónica, bien a través de la radiografía donde se valore la presencia de la misma o a través de informes que corroboren su existencia.
- Historia de fracturas vertebrales: Para establecer el diagnóstico de fractura vertebral se precisará la demostración de una reducción de al menos el 20% de cualquiera de las alturas del cuerpo vertebral en una vértebra considerada como normal en el primer estudio transversal.

Variables analíticas:

- Hemograma y bioquímica básicas que incluyen bilirrubina, AST, ALT, GGT, albúmina, fosfatasa alcalina, calcio y actividad de protrombina. Laboratorio central del HUMV.
- Concentraciones séricas de 25-hidroxivitamina D (25OHD), parathormona (molécula intacta-PTHi-), el propéptido aminoterminal del procolágeno tipo 1 (P1NP) y el telopéptido carboxiterminal de la cadena alfa 1 del colágeno tipo 1 (CTX). Se determinaron mediante electroquimioluminiscencia (Elecsys 2010, Roche Diagnostic) en el laboratorio del Dpto. de Medicina y Psiquiatría de la UC.

- Se efectuó la serología frente al VHC, carga viral y genotipo en el Laboratorio de Microbiología del HUMV.

Otras determinaciones:

- En los pacientes con infección por el VHC se determinó el grado de fibrosis hepática a través del estudio elastométrico (Fibroscan), en el caso de no haber sido realizado con anterioridad.
- Radiografía lateral de columna dorsal y lumbar en dos proyecciones a través del servicio de Radiología del hospital.
- Determinación de la densidad mineral ósea en la columna lumbar y en la cadera (cuello femoral y cadera total) mediante absorciometría radiológica de doble energía (DXA). Los resultados se expresarán en g/cm² y como T y Z-score utilizando en el caso de la cadera, la población de referencia del estudio HHANES III. Se realizará con un densitómetro Hologic QDR 4500 ubicado en el edificio de la Escuela de Enfermería.
- Cálculo del índice trabecular óseo (TBS) basal, a partir de las imágenes DXA con el software TBS iNsight® instalado en el densitómetro.

5.3 Recogida de datos y análisis estadístico.

Se diseñó una base de datos en Excell que incluirá los distintos parámetros clínicos, analíticos, radiológicos y densitométricos - ya mencionados- de las personas que participen en el estudio. Para el análisis de los resultados se utilizará el programa estadístico SPSS23.0.

5.4 Aspectos éticos.

La realización del estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética e Investigación Clínica de Cantabria. Todas las personas que han participado han leído y firmado el consentimiento informado donde se detalla:

1. Breve introducción sobre el estudio.
2. Envergadura de la enfermedad hepática causada por el Virus C.
3. Repercusiones a otros niveles, en concreto afectación ósea.
4. Importancia del diagnóstico precoz de la osteoporosis.
5. Descripción General del estudio donde se le especifica las pruebas que se van a realizar.
6. Participación voluntaria y capacidad de cambiar de opinión en cualquier momento del proceso sin que ello afecte a su tratamiento y seguimiento.

6. Resultados

Las características de la población general del estudio, están representadas en la Tabla 1. La edad media en los casos es de 51 años y en los controles de 52 (Rango entre 31-74 y 29-74 respectivamente). Hay una mayor proporción de hombres en ambos grupos. Entre las mujeres, un porcentaje elevado de ellas son menopáusicas el 72,41% en el grupo con una HCC y 90,8% en la cohorte de controles. El IMC expresado en kg/m² es de 25,4 en los casos y 28,27 en los controles.

Con respecto a los valores analíticos, los casos presentan niveles más elevados de fosfatasa alcalina. 80,12 frente a 66,59 mg/dl de los controles. El grupo de pacientes consume más lácteos al día.

En la Tabla 2 vienen recogidos los datos de consumo de tabaco y alcohol en ambos grupos, así como de factores de riesgo cardiovascular (Hipertensión arterial, dislipemia y diabetes). No podemos olvidarnos que en el grupo de pacientes con infección por el VHC se excluyó a aquellos bebedores mayores de 40 g/día de OH. Llama la atención que más del 50 % de los casos son fumadores. Con respecto a las características del virus (Tabla 3), el 63,24% estaba infectado por el Genotipo 1, tal y como cabría esperar teniendo en cuenta que es el más frecuente a nivel mundial, le sigue en frecuencia el genotipo 3. La carga viral media antes de comenzar el tratamiento se cuantificaba en más de tres millones Ui/ml. Más de 60 % de los pacientes infectados por el VHC de nuestro estudio tienen un grado de fibrosis inferior a F2.

Los valores densitométricos se muestran en la Tabla 4. Se recogen los datos de DMO expresada en g/cm², Z y T-Score lumbar, de cuello femoral y de cadera total. La DMO global medida en columna lumbar, cuello femoral y cadera total es significativamente menor en el grupo de pacientes con infección por el virus con p<0,032, p<0,02 y p<0,04 respectivamente. En la medición de la DMO de las localizaciones citadas anteriormente el mayor grado de significación se presenta en el grupo de mujeres postmenopáusicas con p<0,04, p<0,01 y p<0,01. La T-score de cuello femoral presenta una p<0,002 global y p<0,01 en el estrato de mujeres postmenopáusicas. Los niveles de Z en esa misma localización fueron estadísticamente significativos en las mismas subdivisiones de datos. Lo mismo sucede en los valores de T y Z a nivel de cadera total. Los resultados estadísticamente significativos se encontraron en la agrupación de datos global y en el estrato de mujeres postmenopáusicas, se aprecia una clara tendencia a presentar resultados densitométricos menores en el grupo de pacientes con respecto a los sujetos sanos.

Al agregar los datos aplicando los criterios diagnósticos de osteoporosis y osteopenia de la Sociedad Internacional de Densitometría Ósea (expuestos en el punto 1) los resultados se expresan en la Tabla. 5 y Tabla. 6. La comparación en pacientes con infección por el virus C no es estadísticamente significativa pero se aprecia una clara tendencia a una mayor prevalencia de osteoporosis en el grupo de pacientes. Como ya apuntábamos los datos más llamativos se encuentran en el grupo de mujeres postmenopáusicas. El 30% de las mujeres infectadas por el virus C padecen osteoporosis. En cambio, en el grupo control el porcentaje de afectadas por esta entidad clínica no llega al 15% (Ilustración.3). En prácticamente todos los grupos se aprecia un mayor porcentaje de enfermedad ósea en el grupo de infectados, aunque

menos llamativos que los descritos en el estrato de mujeres menopáusicas ($p < 0,11$). Pese a no presentar resultados estadísticamente significativos, se aprecia una tendencia a la alta en el porcentaje de afectados por osteoporosis y osteopenia (Ilustración. 2) en los pacientes con infección por el virus C.

Además de lo expuesto anteriormente también se estudiaron los resultados analíticos en el grupo de pacientes y de sujetos sanos de marcadores de actividad metabólica del hueso, en concreto del remodelado óseo P1NP y CTX. (Tabla.7). Analizando el resultado del marcador de formación ósea propéptido amino-terminal del procolágeno tipo 1, en los casos y controles se obtuvieron datos de que este biomarcador era mayor en los pacientes que en los sujetos sanos, con una significación estadística $p < 0,018$. No sucedió de la misma manera con el CTX, la $p < 0,11$, en cambio, también se apreciaba una clara elevación de éste en el grupo de pacientes con respecto a los controles

Analizando la prevalencia de fracturas vertebrales en ambos grupos no se encontraron resultados estadísticamente significativos $p < 0,32$, pero el porcentaje era mayor en el grupo de pacientes con hepatitis por virus C que en el grupo de sanos. Un 12% de los pacientes presentaban fractura vertebral, en el caso de los controles no se llegaba al 8%.

7. Discusión y conclusiones

Hemos trabajado con la hipótesis de que los pacientes con infección por el VHC sin cirrosis presentaban una mayor prevalencia de alteraciones en el metabolismo óseo y mineral que la población sana. Esto ha quedado demostrado en el grupo de mujeres postmenopáusicas. En el resto de grupos a pesar de no encontrar una significación estadística durante el análisis de los datos recogidos, los resultados sugieren una clara tendencia de los infectados por el VHC a presentar mayores alteraciones en los parámetros óseos que hemos analizado. Por tanto, podemos decir que la infección del VHC supone un factor de riesgo para padecer osteoporosis, de especial importancia entre el grupo de mujeres postmenopáusicas. No obstante, es preciso continuar este estudio (u otros) con un incremento del tamaño muestral que nos permita hacer esta afirmación sin ningún género de dudas.

Con respecto a los estudios publicados que abordan este tema, ya avanzamos en el punto 2 que pocos han valorado la influencia del VHC sobre el metabolismo óseo en pacientes no cirróticos. Por tanto, los resultados de nuestro estudio resultan interesantes teniendo en cuenta la poca información bibliográfica que puede encontrarse sobre este tema. Se desconoce con exactitud cuál es el mecanismo por el cual el VHC influye en el metabolismo óseo. La mayoría de estudios indicarían que hay un desequilibrio entre la función osteoblástica y la actividad osteoclástica, siendo este fenómeno el culpable de la disminución de la masa ósea. La disfunción osteoblástica puede relacionarse con la disminución de factores tróficos como el factor de crecimiento semejante a la insulina (IGF-1). La disminución de estos factores está influida por las citocinas pro inflamatorias en el contexto del estatus inflamatorio crónico propio de los pacientes con HCC. Además de esto también se han estudiado los

biomarcadores P1NP y CTX como indicativos del remodelado óseo. En el grupo de pacientes de nuestro estudio los resultados sugieren que un aumento del recambio óseo estaría involucrado en la pérdida de masa ósea en aquellos con infección por el VHC.

Una de las limitaciones que nos hemos encontrado durante la realización de este trabajo es el número de pacientes que se han incluido en el estudio. Con una n de casos mayor, probablemente los resultados serían más significativos. Razón por la cual se continuará reclutando pacientes para estudios posteriores. Además de la limitación del número de casos, éstos presentaban cierto grado de heterogeneidad, no todos habían recibido el mismo tratamiento previamente a la realización del estudio. El seguimiento de estos pacientes tras el inicio de su terapia con los nuevos antivirales tiene pocos meses de evolución y por tanto, no se pueden sacar conclusiones sobre la mejora de su densidad ósea tras el inicio del tratamiento. Por ello, resulta interesante el análisis de los biomarcadores CTX y P1NP puesto que son más sensibles a cambios en menos tiempo comparando con los datos densitométricos o los rayos X. No se ha podido obtener los resultados de estos marcadores de remodelado en todos los pacientes, hecho que también supone una limitación para el estudio.

Teniendo en cuenta que los resultados de nuestro estudio sugieren que la infección por el virus de la hepatitis C aumenta el riesgo de osteoporosis, habría que plantearse la realización sistemática de un estudio de metabolismo óseo a todos aquellos afectados por la infección del virus. De esta forma se podría prevenir y tratar las alteraciones del metabolismo mineral en los pacientes con HCC incluso antes del desarrollo de osteoporosis.

Ilustración 1. Diagrama de flujo. Descripción de selección de casos.

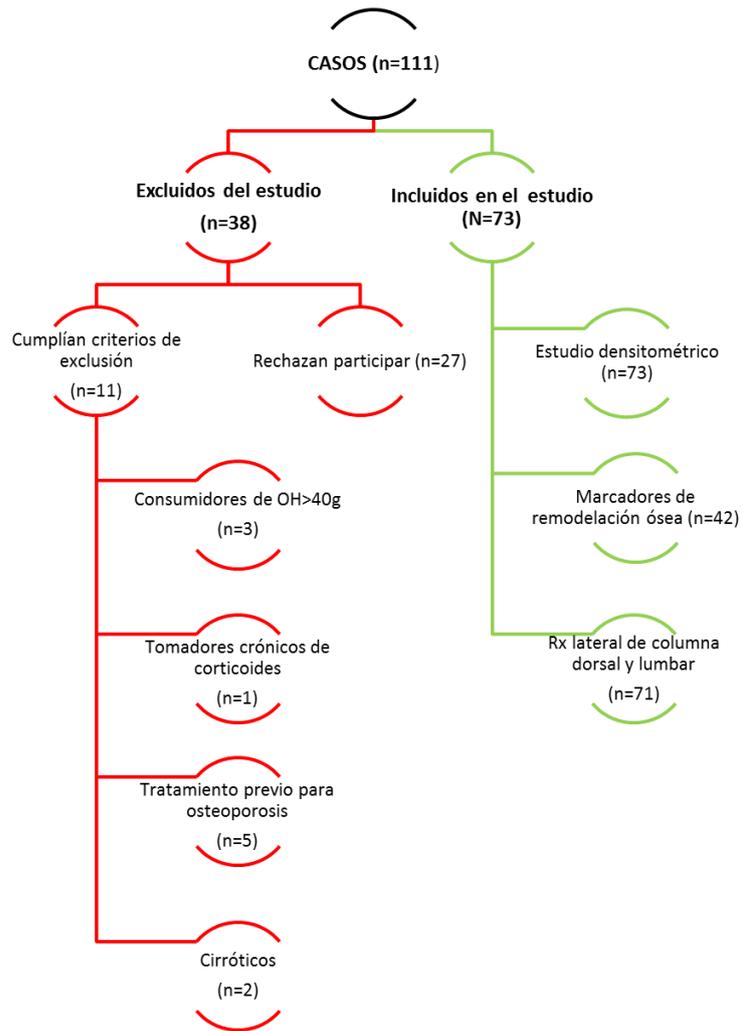


Tabla.1
Características de la población a estudio

Edad	
Casos (n=73)	51,38±8,72
Controles (n=219)	52,52±8,06
Sexo(hombres/mujeres)	
Casos (n=73)	44/29
Controles(n=219)	132/87
%Mujeres premenopáusicas	
Casos	27,59%
Controles	9,20%
% Mujeres menopáusicas	
Casos	72,41%
Controles	90,80%
Hemoglobina	
Casos	14,52±1,29
Controles	14,60±1,17
Fosfatasa Alcalina	
Casos	80,12±28,84
Controles	66,59±20,21
Albúmina	
Casos	4,35±0,24
Controles	4,56±0,24
Calcio	
Casos	9,05±0,37
Controles	9,64±0,34
PTHi	
Casos	42,30±22,42
Controles	48,10±18,80
25-OHD	
Casos	28,50±14,74
Controles	24,80 ±8,24
Consumo de Lácteos (mg/día)	
Casos	895,83±298,91
Controles	612,63±319,66
IMC	
Casos	25,42±5,22
Controles	28,27±4,39

Tabla.2
Comorbilidades y hábitos tóxicos

HTA	
Casos	23,3%
Controles	38,5%
DISLIPEMIA	
Casos	17,8%
Controles	24,9%
DIABETES	
Casos	15,1%
Controles	9,0%
FUMADORES	
Casos	56,2%
Controles	22,2%
CONSUMO OH (gramos)	
Casos	7,045±9,78
Controles	20,770±26,87

Tabla.3
Características del virus

GENOTIPO	
1a/b	63,24%
No 1a/b	36,76%
2	6,25%
3	62,5%
4	31,25%
CARGA VIRAL	
Carga viral media	3395561,68
>10 ⁶ Ui/ml	67,16%
<10 ⁶ Ui/ml	32,84%
FIBROSIS	
Significativa	63,88%
No significativa (fibrosis significativa ≥ F2)	36,12%

Tabla.4

Valores densitometría

	Global			Hombres			Mujeres					
	Casos (n=72)	Controles (n=214)	p	Casos (n=43)	Controles (n=128)	p	Postmenopáusicas			Pre menopáusicas		
							Casos (n=20)	Controles (n=78)	p	Casos (n=9)	Controles (n=8)	p
DMO lumbar	0,936±0,14	0,977±0,139	0,032	0,96 ±0,13	1,01±0,14	0,05	0,85±0,13	0,92±0,12	0,047	0,978±0,11	0,963±0,05	NS
T-lumbar	-1,234±0,14	-1,08±1,23	NS	-1,13±1,23	-0,9±1,28	NS	-1,72±1,25	-1,4±1,13	NS	-0,63±1,05	-0,8±0,49	NS
Z-lumbar	-0,591±1,25	-0,41±0,08	NS	-0,716±1,23	-0,44±1,3	NS	-0,5±1,34	-0,33±1,22	NS	-0,17±1,19	-0,63±0,59	NS
DMO cuello	0,759±0,12	0,808±0,115	0,02	0,797±0,122	0,82±0,108	NS	0,672±0,086	0,77±0,125	<0,01	0,772±0,079	0,783±0,077	NS
T-cuello	-1,08±0,92	-0,69±0,94	0,002	-0,93±0,73	-0,72±0,81	NS	-1,6±0,78	-0,64±1,1	<0,01	-0,68±0,713	-0,593±0,704	NS
Z- cuello	-0,26±0,86	0,16±0,93	0,001	-0,16±0,9	0,08±0,81	NS	-0,48±0,74	0,36±1,08	<0,01	-0,244±0,982	-0,35±0,8	NS
DMO cadera total	0,899±0,13	0,945±0,12	0,04	0,949±0,135	0,988±0,117	NS	0,786±0,082	0,895±0,11	<0,01	0,913±0,106	0,857±0,73	NS
T- cadera total	-0,702±0,91	-0,33±0,84	0,002	-0,51±0,92	-0,27±0,79	NS	-1,3±0,59	-0,38±0,93	<0,01	-0,24±0,87	-0,69±0,59	NS
Z-cadera total	-0,22±0,89	0,154±0,87	0,002	-0,162±0,92	0,089±0,8	NS	-0,5±0,69	0,32±0,96	<0,01	0,06±1,03	-0,56±0,63	NS

Tabla.5 OSTEOPENIA		Casos	Controles	p
General		57,5% (42)	49,5% (103)	NS: 0,27
Hombres		54,5% (24)	46,3% (57)	NS: 0,32
Mujeres	Mujeres Pre menopáusicas	55% (5)	28,6% (2)	NS:0,3
	Mujeres Postmenopáusicas	65% (13)	56,4% (44)	NS: 0,60

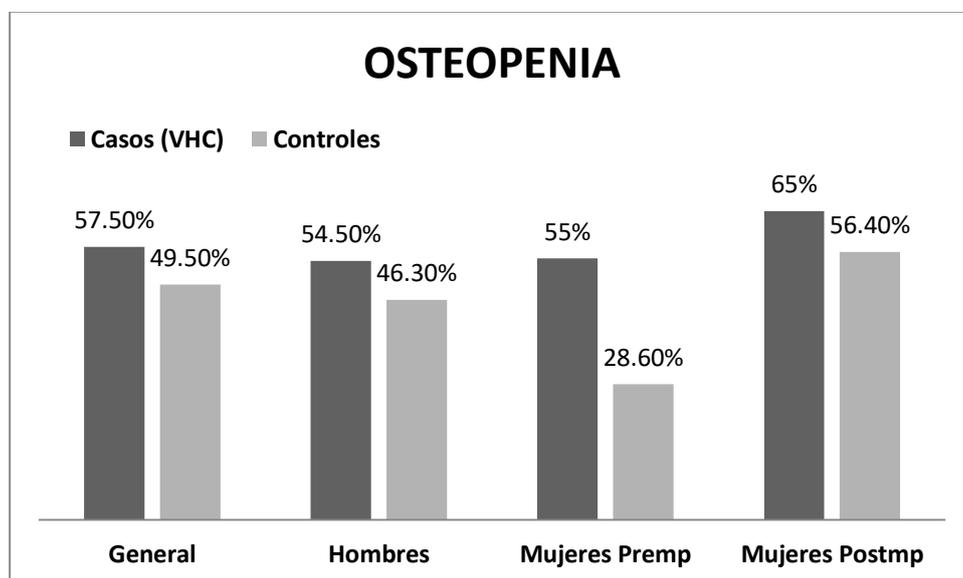


Ilustración 2. Porcentaje osteopenia

Tabla.6 OSTEOPOROSIS		Casos	Controles	p
General		15% (11)	12,4% (26)	NS
Hombres		11,4% (5)	12,2% (15)	NS
Mujeres	Mujeres Pre menopáusicas	0%	0%	NS
	Mujeres Postmenopáusicas	30% (6)	14,1% (11)	NS: 0,11

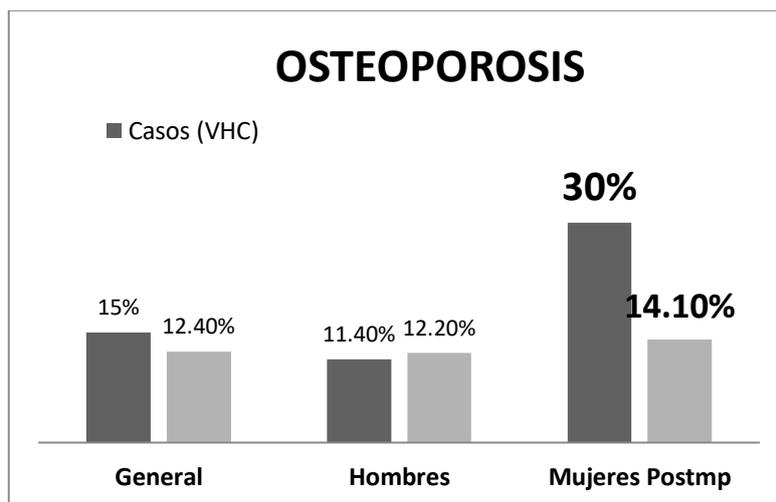


Ilustración 3. Porcentaje osteoporosis

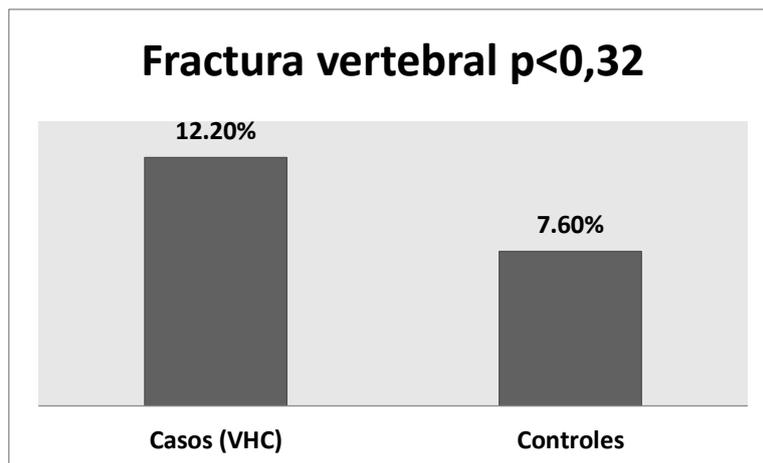


Ilustración 4. Porcentaje fractura vertebral

Tabla.7			p
Marcadores de remodelado			
P1NP	Casos (n=48)	50,08±19,66	0,018
	Controles (n=193)	42,30±21,20	
CTX	Casos (n=47)	0,33±0,15	NS:0,11
	Controles (n=133)	0,29±0,17	

8. Bibliografía

1. Mohd Hanafiah K, et al. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatology* 2013; 57: 1333-42.
2. M Guarino, I Ioperto, S camera, V Cossiga, C Di Somma A Colao N. Caporaso F morisco. Review of Osteoporosis across chornic liver sidease
3. Lavin AC, Perello C, Llerena S, Gomez M, Escudero MD, Rodriguez L, Estebanez LA, Gamez B, Puchades L, Cabezas J, Serra MA, Calleja JL, Crespo J. Prevalence of hepatitis C in the spanish population. The prevhep study (ETHON cohort). *J Hepatology* 2017; 6: S272
4. Bruguera M, Forns X. Hepatitis C en España. *Med Clin (Barc)* 2006;127:113-7
5. Pradat P, Voirin N, Tillmann HL, Chevallier M, Trépo C. Progression to cirrhosis in hepatitis C patients: an age-dependent process. *Liver Int.* 2007;27(3):335-9.
6. Berenguer M, Schuppan D. Progression of liver fibrosis in post-transplant hepatitis C: mechanisms, assessment and treatment. *J Hepatol* 2013; 58: 1028-41
7. López-Larramona G, Lucendo AJ, González-Delgado L. Enfermedad hepática alcohólica y alteraciones de la densidad mineral ósea. *Rev Esp Enferm Dig* 2013;105:609-621
8. Brown JP, Josse RG: The Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada. *Canadian Medical Association Journal* 167:S1-S34, 2002
9. Gracia-Marco L, Vicente-Rodríguez G^{1,3}, Valtueña J³, Rey-López J P, Díaz Martínez A E, Mesana M I, GonzálezGross M, Moreno L A. Marcadores del metabolismo óseo en adolescentes españoles. Estudio HELENA Bone metabolism markers in Spanish adolescents. The HELENA Study.
10. The risk of osteoporosis in patients with liver cirrhosis: a meta-analysis of literature studies. Roberta Lupoli, Alessandro Di Minno, Gaia Spadarella, Pasquale Ambrosino, Annalisa Panico, Luciano Tarantino, Gelsy Lupoli, Giovanni Lupoli, Matteo Nicola Dario Di Minno. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016 Jan; 84(1): 30–38. Published online 2015 May 11. doi: 10.1111/cen.12780
11. González-Macías J, et al. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoideay del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (3.a versión actualizada 2014). *Rev Clin Esp.* 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2015.08.003>

12. Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S, Leonard MB, Bishop NJ, Bianchi ML, et al. International Society for Clinical Densitometry. 2007 adult and pediatric official positions. *Bone*. 2008;43:1115-21.
13. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M et al (2013) The burden of liver disease in Europe: a review of available epidemiological data. *J Hepatol* 58(3):593-608
14. Bone alterations in hepatitis C virus infected patients. Ricardo Pelazas-González, Emilio González-Reimers, María Remedios Alemán-Valls, Francisco Santolaria-Fernández, Javier López-Prieto, Antonieta González-Díaz, Juan Luis Gómez-Sirvent, María José de la Vega-Prieto *Eur J Intern Med*. 2013 Jan; 24(1): 92–96. Published online 2012 Sep 29. doi: 10.1016/j.ejim.2012.09.007
15. Association Between Chronic Hepatitis C Virus Infection and Bone Mineral Density
Jung-Chun Lin , Tsai-Yuan Hsieh, Chia-Chun Wu, Peng-Jen Chen, Tung-Hung Chueh, Wei-Kuo Chang, Heng-Cheng Chu.