

UNIVERSIDAD DE CANTABRIA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE MEDICINA Y PSIQUIATRIA



TESIS DOCTORAL

**ESTUDIO DEL METABOLISMO ÓSEO Y MINERAL EN
PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA
HEPATITIS C**

JOSÉ MANUEL OLMOS MARTÍNEZ

**Tesis presentada para aspirar al grado de Doctor por la Universidad de
Cantabria, realizada bajo la dirección de los Profesores Jesús González
Macías y Emilio Fábrega García**

D. JESÚS GONZÁLEZ MACÍAS, PROFESOR EMÉRITO DE LA UNIVERSIDAD DE CANTABRIA Y D. EMILO FÁBREGA GARCÍA, PROFESOR ASOCIADO DE LA UNIVERSIDAD DE CANTABRIA, como directores de la tesis doctoral:

“ESTUDIO DEL METABOLISMO ÓSEO Y MINERAL EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C”.

CERTIFICAN:

Que dicho trabajo ha sido realizado por **José Manuel Olmos Martínez** bajo nuestra dirección, y que reúne los requisitos de originalidad necesarios para poder ser presentado como Tesis Doctoral al objeto de que pueda optar al grado de Doctor por la Universidad de Cantabria.

Jesús González Macías

Emilio Fábrega García

Santander, a 25 de Enero de 2021

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría empezar dedicando unas líneas para expresar mi profundo agradecimiento a las personas sin las cuales no habría sido posible la culminación de la presente Tesis Doctoral.

En primer lugar, a mis tutores, el Dr. Jesús González Macías y al Dr. Emilio Fábrega por su orientación, su enorme experiencia y su conocimiento, así como por su facilidad de trato y apoyo a lo largo del arduo camino que ha supuesto la elaboración de este proyecto.

Así mismo al Dr. José Luis Hernández que ha sido un apoyo fundamental, especialmente en el desarrollo de los cálculos estadísticos, así como en la elaboración del artículo original sobre el proyecto de tesis publicado en la literatura científica.

Me gustaría continuar con todas las personas que, aunque de una manera menos visible, también han sido fundamentales en el desarrollo del proyecto. Al jefe de Servicio de Aparato Digestivo el Dr. Javier Crespo por su predisposición y por las facilidades aportadas a la hora de la recopilación y citación de los pacientes. A Ángel Estébanez, capaz de convertir el auténtico caos de pacientes de diferentes estudios simultáneos en citas programadas, perfectamente organizadas sin error y siempre con un trato excepcional. A Isabel Sierra Setién y Estefanía Escalante Lanza, por su imprescindible ayuda en la recopilación de datos densitométricos, siempre con excelente predisposición y actitud, y por supuesto a los pacientes que forman parte del estudio, sin cuya desinteresada colaboración éste no hubiera podido desarrollarse.

Por último, querría expresar mi más profundo agradecimiento a mi familia, sin duda fundamental para poder, en un primer lugar, llegar a lo que soy tanto personal como profesionalmente y en segundo lugar para haber reunido las fuerzas para finalizar

el presente proyecto. Mención especial a mi padre, el Dr. Olmos, referente nacional en Osteoporosis con el que he tenido la suerte de contar como consultor para este trabajo, y ya mucho antes, al servir de referente de lo que es un médico brillante y una gran persona. Por último, quería acordarme de la familia que escogemos, Cristina, por mostrarme siempre su apoyo incondicional e infundirme fuerzas incluso cuando a ella misma le escaseaban, en un ejercicio de enorme generosidad y cariño sin el cual es muy probable que hubiera tirado la toalla antes de tiempo.

Una vez más gracias a todos, nunca habría llegado hasta aquí sin todos vosotros.

I. INTRODUCCIÓN (19-110)

I.1. OSTEOPOROSIS.....	21
I.1.1. Concepto de osteoporosis.....	21
I.1.2. Epidemiología.....	22
I.1.3. Etiología y factores de riesgo.....	29
I.1.3.1. Factores de riesgo de baja masa ósea.....	31
I.1.3.2. Factores de riesgo extraóseos.....	33
I.1.3.3. Herramienta FRAX.....	34
I.1.4. Patogenia.....	35
I.1.4.1. Modelación y Remodelación ósea.....	35
I.1.4.2. Alteraciones de la remodelación ósea en la osteoporosis.....	47
I.1.5. Diagnóstico.....	48
I.1.5.1. Clínica.....	48
I.1.5.2. Absorcimetría por rayos X de doble nivel de energía (DXA).....	49
I.1.5.3. El índice Trabecular Óseo (TBS).....	50
I.1.5.4. Radiografía simple.....	51
I.1.5.5. Marcadores bioquímicos de remodelación ósea.....	52
I.1.6. Tratamiento.....	54

I.2.	INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C.....	57
I.2.1.	Introducción.....	57
I.2.2.	Virología.....	57
I.2.2.1.	Estructura viral.....	57
I.2.2.2.	Proteínas no estructurales.....	59
I.2.3.	Epidemiología de la infección por VHC.....	61
I.2.3.1.	Contagio y factores de riesgo de transmisión.....	65
I.2.4.	Historia natural de la enfermedad.....	67
I.2.4.1.	Fase de hepatitis aguda.....	67
I.2.4.2.	Fase de hepatitis crónica	67
I.2.4.3.	Manifestaciones extrahepáticas.....	68
I.2.4.4.	Fibrosis hepática y desarrollo de cirrosis.....	69
I.2.4.5.	Riesgo de hepatocarcinoma.....	72
I.2.5.	Diagnóstico de la infección por VHC.....	74
I.2.5.1.	Técnicas serológicas.....	74
I.2.5.2.	Técnicas de detección de ARN viral.....	74
I.2.5.3.	Valoración de la fibrosis y el daño hepático.....	76
I.2.5.3.1.	Técnicas directas: Biopsia hepática.....	76
I.2.5.3.2.	Técnicas indirectas.....	76
I.2.6.	Tratamiento de la infección por VHC.....	78
I.2.6.1.	Tratamiento con Interferón.....	78
I.2.6.2.	Objetivos de tratamiento: Respuesta viral sostenida.....	79
I.2.6.3.	Evaluación previa al tratamiento	81
I.2.6.4.	Tratamiento en grupos de riesgo.....	85
I.2.6.5.	Estrategia de eliminación 2030.....	88

I.3.	ALTERACIONES DEL METABOLISMO ÓSEO EN PACIENTES CON HEPATOPATÍAS CRÓNICAS.....	93
I.3.1.	Prevalencia de osteoporosis y fracturas en pacientes con hepatopatías crónica.....	94
I.3.2.	Patogenia de la osteodistrofia hepática.....	98
I.3.2.1.	Factores que influyen negativamente sobre la actividad osteoblástica.....	99
I.3.2.2.	Factores que favorecen la resorción ósea.....	104
I.3.3.	Alteraciones metabólicas óseas en las hepatopatías de origen viral.....	106
I.3.3.1.	Infección por el virus de la hepatitis B (VHB).....	106
I.3.3.2.	Infección por el virus de la hepatitis C (VHC).....	108
II.	JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DEL ESTUDIO (115-117)	
II.1.	JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO.....	115
II.2.	HIPÓTESIS DEL ESTUDIO.....	116
III.	OBJETIVOS (119-120)	
III.1.	OJETIVO PRINCIPAL.....	120
III.2.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	120

IV. PACIENTES Y MÉTODOS (121-140)

IV.1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y PARTICIPANTES.....	123
IV.1.1. Pacientes con infección por el VHC.....	123
IV.1.2. Grupo control.....	124
IV.2. TAMAÑO MUESTRAL Y POTENCIA DEL ESTUDIO.....	125
IV.3. VARIABLES ESTUDIADAS.....	125
IV.4. DETERMINACIONES DE LABORATORIO.....	127
IV.4.1. Determinaciones generales de laboratorio.....	127
IV.4.2. Determinaciones relacionadas con la infección por el VHC.....	127
IV.4.3. Determinaciones específicas de metabolismo óseo.....	128
IV.4.3.1. Determinación de PINP.....	130
IV.4.3.2. Determinación de CTX.....	131
IV.4.3.3. Determinación de 25(OH)D.....	131
IV.4.3.4. Determinación de Parathormona intacta (PTHi).....	131
IV.5. VALORACIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y DEL ÍNDICE TRABECULAR ÓSEO.....	133
IV.5.1. Densitometría ósea.....	133
IV.5.2. Índice trabecular óseo (TBS).....	135
IV.6. ELASTOGRAFÍA HEPÁTICA.....	136
IV.7. IDENTIFICACIÓN DE LAS FRACTURAS VERTEBRALES.....	138
IV.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	139

V. RESULTADOS (141-171)

V.1. ASPECTOS GENERALES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA.....	143
V.2. CARACTERÍSTICAS DE LA INFECCIÓN CRÓNICA POR VHC.....	150
V.3. HORMONAS CALCITROPAS Y MARCADORES DE LA REMODELACIÓN ÓSEA.....	152
V.4. DENSITOMETRÍA (DXA).....	154
V.4.1. Valores de densidad mineral ósea.....	154
V.4.2. Prevalencia de osteoporosis, osteopenia y masa ósea normal.....	158
V.4.3. Relación entre la DMO y el grado de afectación hepática.....	161
V.4.4. Índice Trabecular óseo (TBS).....	162
V.4.5. Relación entre los distintos parámetros del metabolismo mineral en los pacientes con infección por VHC.....	167
V.4.6. Prevalencia de fracturas vertebrales.....	169

VI. DISCUSIÓN (173-186)

VI.1. DENSIDAD MINERAL ÓSEA (DMO).....	176
VI.2. ÍNDICE TRABECULAR ÓSEO (TBS).....	180
VI.3. HORMONAS CALCITROPAS Y MARCADORES DE LA REMODELACIÓN.....	183
VI.4. PREVALENCIA DE FRACTURAS VERTEBRALES.....	188
VI.5. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO.....	189

VII. CONCLUSIONES (191-192)

VIII. BIBLIOGRAFÍA (193-213)

IX. ANEXOS (215-234)

IX.1. FORMULARIOS DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.....	217
IX.2. BASE DE DATOS.....	222
IX.3. TRABAJO PUBLICADO EN ARCHIVES OF OSTEOPOROSIS.....	225

ABREVIATURAS

Abreviatura	Término
25(OH)D	25- hidroxivitamina D
AAD	Antivirales de acción directa
ALT	Alanina aminotransferasa
ARFI	<i>Acoustic Radiation Force Impulse</i>
AST	Aspartato aminotransferasa
BMPs	Proteínas morfogenéticas del hueso
BRU	<i>Bone remodeling units</i> : Unidades de remodelación óseas
BMP	Proteínas morfogenéticas óseas
CaT	Calcio sérico total
CBP	Colangitis biliar primaria
CEP	Colangitis esclerosante primaria
CTX	Telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I
CV	Coeficiente de variación
DKK1	Dickkopf 1
DE	Desviación estándar
DMO, CF	Densidad mineral ósea en cuello femoral
DMO, CL	Densidad mineral ósea en columna lumbar
DMO, CT	Densidad mineral ósea en cadera total
DMO	Densidad mineral ósea
DPD	Desoxipiridinolina
DXA	Absorciometría por rayos X de doble nivel de energía
EIA	Enzimoinmunoanálisis

Abreviatura	Término
FATR	Fosfatasa ácida resistente al tartrato
FA	Fosfatasa alcalina
FGF	Factor de crecimiento fibroblástico
FV	Fractura vertebral
HCC	Hepatocarcinoma
IGF-1	Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1
IL	Interleucina
IRC	Insuficiencia renal crónica
IOF	<i>International Osteoporosis Foundation</i>
IMC	Índice de masa corporal
INF- γ	Interferón gamma
LRP-5	Proteína 5 relacionada con el receptor LDL
M-CSF	Factor estimulador de las colonias de macrófagos
MDRD4	Fórmula para el cálculo del filtrado glomerular estimado (<i>Modification of Diet in Renal Disease</i>)
MRO	Marcadores de la remodelación ósea
NFkB	Factor Nuclear Kappa-B
NTX	Telopéptido amino-terminal del colágeno tipo I
NOF	<i>National Osteoporosis Foundation</i>
OB	Osteoblasto
OC	Osteoclasto
OCL	Osteocalcina
OMS	Organización Mundial de la Salud
OP	Osteoporosis
OPG	Osteoprotegerina
OSCAR	<i>Osteoclast-specific activating receptor</i>
OSX	Osterix

Abreviatura	Término
ORF	Región de lectura abierta
PAMPs	Patrones moleculares asociados a patógenos
PICP	Propéptido carboxi-terminal del procolágeno tipo I
PINP	Propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I
PCR	Reacción en cadena de polimerasa
PGE-2	Prostaglandina tipo 2
PTHi	Hormona paratiroidea intacta
PTHrp	Péptido relacionado con la PTH
PYD	Piridinolina
RANK	Receptor Activador del Factor Nuclear Kappa-B
RANKL	Ligando de RANK
RVS	Respuesta viral sostenida
SFRP-1	<i>Secreted Frizzled-Related Protein 1</i>
SPSS 15	<i>Statistical package for social sciences</i> , Chicago, IL, EEUU
SOST	Esclerostina
TBS	<i>Trabecular Bone Score</i> : Índice trabecular óseo
TGF β	Factor de crecimiento transformante β
THS	Terapia hormonal sustitutiva
TNF α	Factor de necrosis tumoral α
sTNFR-55	Receptor soluble del factor de necrosis tumoral p55
TOH	Trasplante ortotópico hepático
TREM2	<i>Triggering receptor expressed on myeloid cells</i>
VHC	Virus de la hepatitis C
VEGF	Factor de crecimiento vásculo-endotelial

I. INTRODUCCIÓN

I.1. OSTEOPOROSIS

I.1.1. Concepto de osteoporosis.

La osteoporosis es una enfermedad esquelética sistémica caracterizada por una disminución de la masa ósea y a una alteración de la calidad del hueso, lo que conlleva una menor resistencia ósea con el consiguiente aumento de la susceptibilidad para el desarrollo de las fracturas¹. La disminución de la masa ósea se establece en el caso de las trabéculas a base de un adelgazamiento (y en su caso, desaparición) de las mismas, y en el caso de la cortical por un adelgazamiento e incremento de la porosidad. Por tanto, hay cierta superposición entre los conceptos de disminución de la masa ósea y alteración de la calidad². El diagnóstico de osteoporosis debería basarse en ambos aspectos, sin embargo, la calidad ósea es difícil de valorar, y en la práctica sólo se consideran los aspectos cuantitativos.

Así, en 1994 un grupo de expertos de la OMS propuso unos criterios diagnósticos basados en la determinación de la densidad mineral ósea (DMO). Las mujeres de raza blanca con valores de densidad ósea inferiores a la media juvenil en más de 2,5 DE ($T < -2,5$) deben diagnosticarse de osteoporosis aunque no tengan fracturas, reservando el término de osteoporosis establecida o grave para aquellas situaciones en que también haya fracturas. Cuando la densidad ósea se encuentra entre -1 y $-2,5$ DE, se habla de osteopenia o baja masa ósea¹. En los varones y en las mujeres de otras razas no existen aún criterios definidos, pero para los primeros se aceptan de momento los mismos criterios que para las mujeres. No existe, en cambio, un criterio claro para las mujeres premenopáusicas y los varones en edades equivalentes; se ha sugerido un valor igual o inferior a la media de las personas de la misma edad y sexo en más de 2 DE ($Z < -2,0$)¹.

Finalmente, conviene señalar que la pérdida de masa ósea es asintomática por lo que la osteoporosis sólo determina manifestaciones cuando se producen fracturas.

I.1.2. Epidemiología

La osteoporosis (OP) es la enfermedad metabólica ósea más frecuente, sin embargo, su prevalencia real es difícil de establecer, ya que es una enfermedad asintomática hasta la aparición de fracturas, lo que hace difícil la identificación de las personas que padecen la enfermedad. La osteoporosis, en su forma primaria—con mucho la más frecuente—, es una enfermedad propia de las personas de edad avanzada que afecta especialmente a las mujeres. De acuerdo con los criterios diagnósticos propuestos por la OMS, si se considera simultáneamente la densidad ósea en las tres localizaciones típicas (columna lumbar, cuello femoral y cadera total), se calcula que el 30% de las mujeres postmenopáusicas estadounidenses serían osteoporóticas^{3,4}. En el caso de los hombres, esta enfermedad afectaría a uno de cada cinco varones mayores de 50 años. En las mujeres españolas esta cifra se encuentra entre el 26% y el 31%^{5,6} mientras que en los varones oscila entre el 8% y el 16%^{5,7,8}.

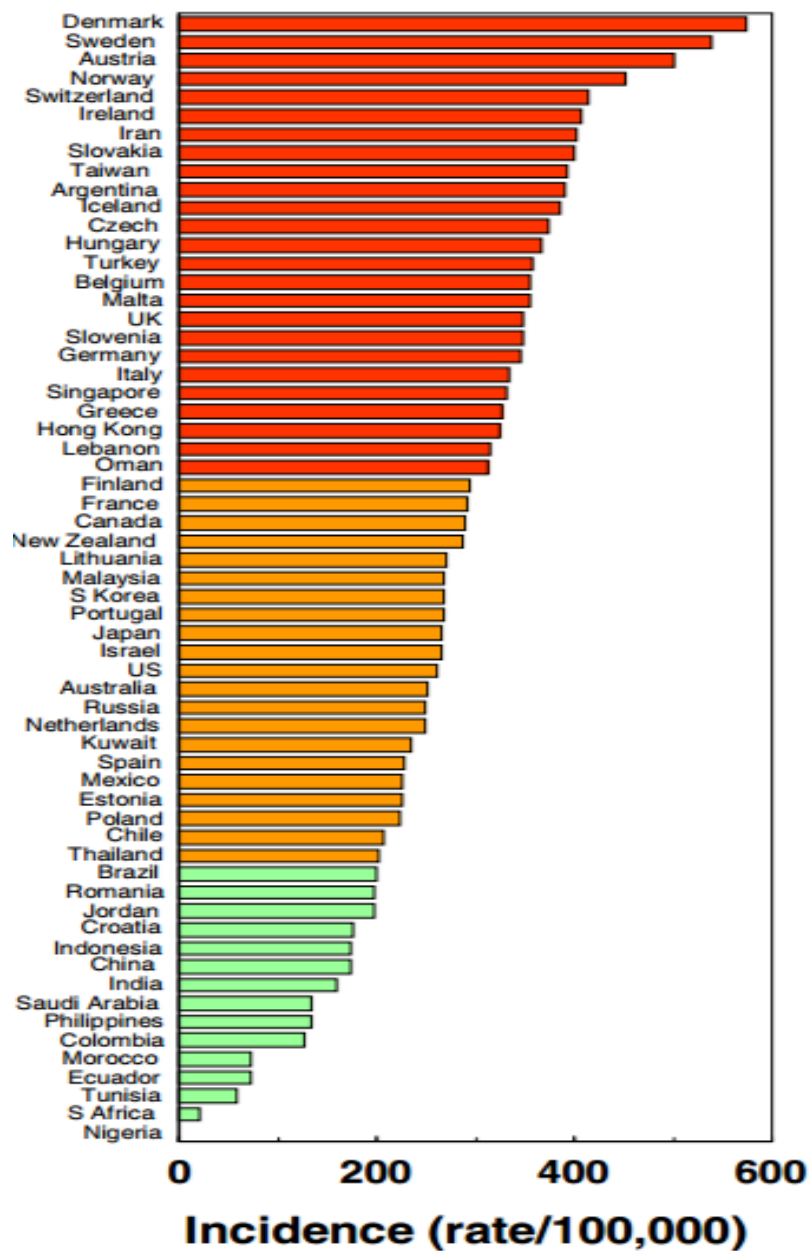
Si tenemos en cuenta el progresivo envejecimiento de la población mundial no debe extrañarnos que la incidencia de la osteoporosis haya aumentado exponencialmente en los últimos años. Así, se calcula que, en todo el mundo, habría alrededor de 200 millones de mujeres afectadas³.

Ya hemos comentado que la pérdida de la densidad ósea, por sí misma no provoca síntomas, mientras que las fracturas constituyen las únicas consecuencias clínicas de la enfermedad. Las fracturas osteoporóticas, también denominadas fracturas por fragilidad, pueden producirse en cualquier localización esquelética si excluimos la calota y los huesos de la cara, aunque las más reconocidas son las que afectan a las vértebras toracolumbares, el tercio proximal del fémur (también denominadas fracturas de cadera) y la fractura del tercio distal del radio (fractura de Colles)⁹.

Se calcula que, en el año 2000, se produjeron alrededor de 9 millones de nuevas fracturas osteoporóticas en el mundo, de las cuales 1,6 millones fueron fracturas de cadera, 1,7 millones fracturas de antebrazo y 1,4 millones fracturas vertebrales clínicas que exigieron atención médica¹⁰⁻¹⁴. Además, se estima que para el año 2050, el número de fracturas de cadera anuales aumentará de 1,6 millones a más de 6 millones, esperándose los incrementos más significativos en Asia y América Latina¹⁰. Según la International Osteoporosis Foundation (IOF), en el mundo se produce una nueva fractura vertebral cada 22 segundos, siendo éstas el tipo más común de fractura por fragilidad ósea. De hecho, se calcula que la prevalencia de fractura vertebral en los varones y mujeres de raza blanca mayores de 50 años oscila entre el 20 y el 25%¹¹. Esta cifra aumenta hasta el 50% en las mujeres mayores de 80 años, en las que la presencia de una fractura vertebral, multiplica por siete el riesgo de padecer otra fractura vertebral osteoporótica en el lapso de un año¹¹. A pesar de ello, es difícil determinar la incidencia exacta de las fracturas vertebrales osteoporóticas dado que la mayor parte de ellas son asintomáticas por lo que no suelen recibir atención médica¹².

En la **figura 1** se describen las tasas de incidencia de fractura de cadera en mujeres de diferentes países del mundo^{13,14}. Como puede apreciarse, la incidencia es más elevada en los países desarrollados, existiendo en Europa un claro gradiente norte-sur. Las fracturas vertebrales son más difíciles de valorar, debido a que en muchas ocasiones no provocan síntomas. No obstante, en la **figura 2** se recogen las tasas de incidencia estandarizadas en países de distintos continentes¹⁶. En la **figura 3** se recoge la incidencia de las fracturas osteoporóticas más frecuentes, en función del sexo y edad, por 100.000 habitantes/año a nivel mundial¹⁷, y en la **4**, el número (en miles) de fracturas osteoporóticas incidentes en distintos países europeos en 2010¹⁸.

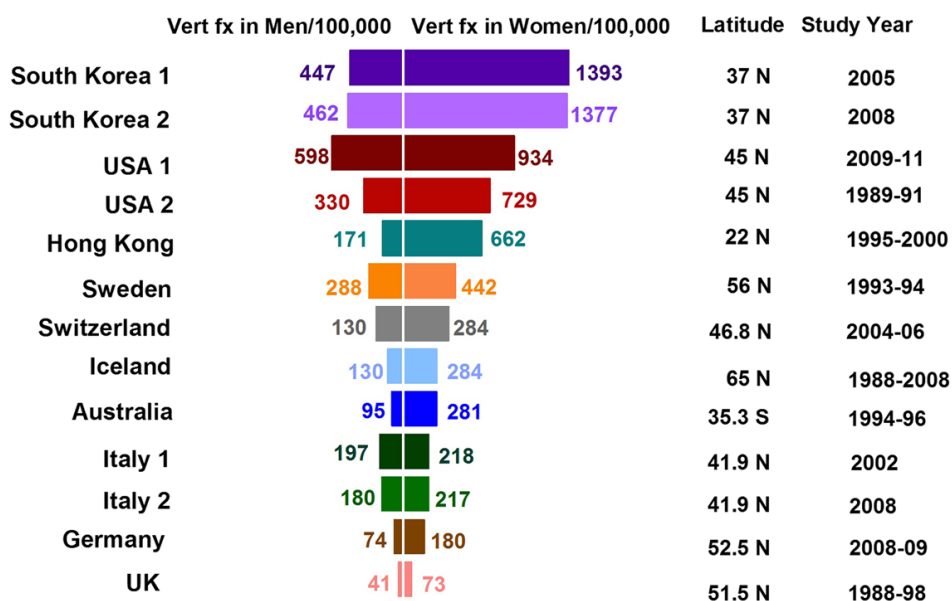
Figura 1. Tasas de incidencia (/100.000) de fractura de cadera estandarizadas por la edad en mujeres de diferentes países del mundo, categorizados por el riesgo de padecerla^{13,14}.



En función de la disponibilidad de datos, los países son codificados en rojo (incidencia anual >250/100,000), naranja (incidencia anual 200–250/100000) o verde (incidencia anual <200/100000).

Figura 2. Tasas de incidencia de fractura vertebral en varones y mujeres de distintas partes del mundo¹⁶

a Standardized to 2010



b Standardized to 2015

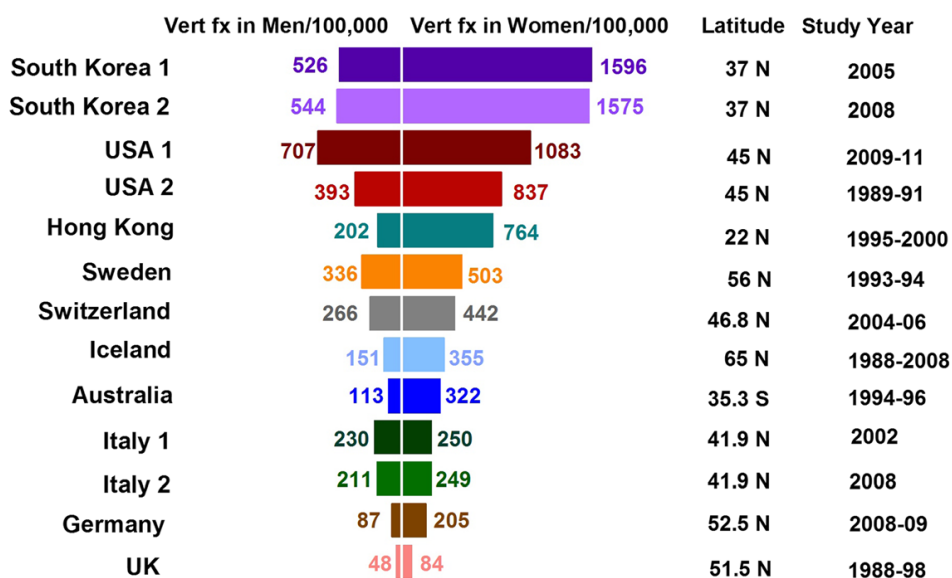


Figura 3. Incidencia de las fracturas osteoporóticas más frecuentes según la edad y el sexo¹⁷.

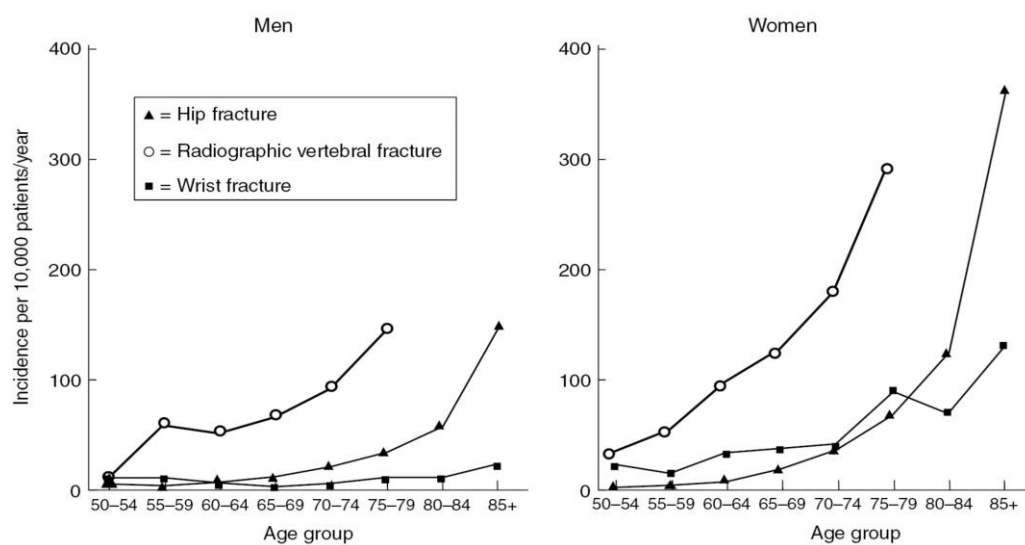
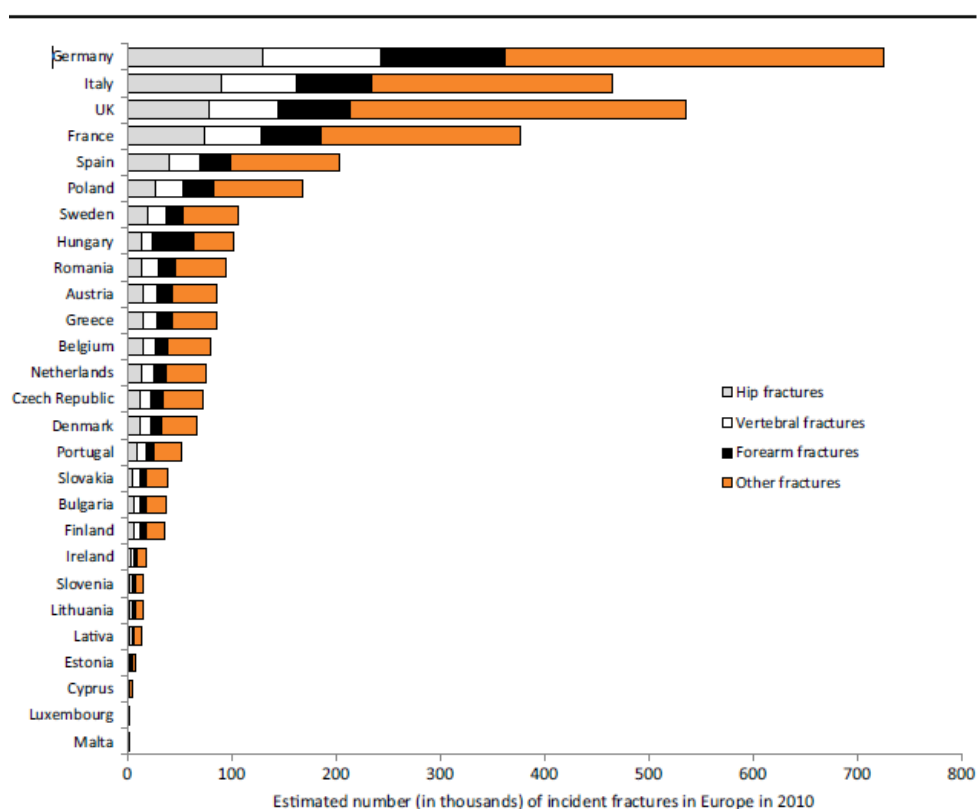


Figura 4. Número ($\times 1.000$) de fracturas osteoporóticas incidentes en diferentes países europeos¹⁸



En cuanto a la epidemiología de las fracturas en España, hay abundante bibliografía sobre la fractura de cadera^{9,19,20}. La tasa de fractura de cadera referida a la población mayor de 50 años, es de alrededor de 150-250 casos/100.000, siendo la relación mujer/hombre mayor de 2. Estas cifras son relativamente bajas si se comparan con las de los países asiáticos o anglosajones (300-1.000/100.000)²¹. La incidencia aumenta exponencialmente con la edad a partir de los 70-75 años y se calcula que 1 de cada 3 personas mayores de 80 años sufre o ha sufrido una fractura de cadera.

En consecuencia, dado el aumento en la esperanza de vida que tiene lugar en las sociedades occidentales, el número de pacientes que sufren una fractura de cadera ha aumentado notablemente en los últimos años. Así, las fracturas de cadera ocurridas en nuestra región se incrementaron en un 64% entre 1988 y 2002²¹, aunque al ajustar por segmentos de edad, la tasa de incidencia permaneció relativamente constante. No obstante, conviene señalar que la mayoría de estos estudios epidemiológicos tienen un diseño transversal, basado en el análisis de los registros hospitalarios de los pacientes ingresados por presentar este tipo de fractura en un determinado periodo (generalmente un año). De hecho, sólo se ha publicado un estudio con un seguimiento prospectivo de una cohorte de sujetos españoles en el seno del proyecto europeo EVOS-EPOS^{22,23}.

La epidemiología de los aplastamientos vertebrales es peor conocida. Ello es probablemente debido a que en la mayoría de los casos (dos de cada tres) son asintomáticas y a la dificultad que en ocasiones entraña su diagnóstico. La fractura vertebral osteoporótica se define fundamentalmente por una disminución de la altura del cuerpo vertebral, y dicha pérdida constituye un continuo respecto al cual debe establecerse de forma consensuada un punto de corte para separar las situaciones de fractura de las de no fractura. En relación con ello, se han establecido diversos criterios de evaluación, que proporcionan resultados diferentes²⁴. Así, la prevalencia de fracturas

vertebrales en personas mayores de 50 años se sitúa en España entre el 10% y el 25%, según el criterio radiológico utilizado. Es mayor en mujeres que en varones, aunque en menor medida que otras fracturas osteoporóticas, y aumenta con la edad, especialmente en las mujeres de más de 60-65 años^{25,26}. En las mujeres postmenopáusicas y en los varones mayores de 50 años de nuestra región, la prevalencia de fracturas vertebrales se sitúa en torno al 20%²⁷.

Al igual que sucede con la fractura de cadera, existen muy pocos datos derivados de estudios prospectivos que permitan valorar la incidencia de fracturas vertebrales en nuestro país. Naves et al.²³ en una cohorte de 624 varones y mujeres mayores de 50 años de Oviedo seguidos durante 6 años, estimaron que la incidencia de fractura vertebral (siguiendo los criterios de Genant), rondaría las 1.000 fracturas por 100.000 personas/año, cifra 4 veces superior a la de cadera y el doble que la de Colles²³.

La fractura del tercio distal del radio (fractura de Colles) es también frecuente, aunque sus características epidemiológicas son algo distintas. Predomina en mujeres, pero la edad de inicio es más temprana (en torno a los 55 años). En los varones la incidencia no varía prácticamente con la edad²⁸. También en este caso, la incidencia de fractura de Colles ha sido estudiada en contadas ocasiones en nuestro medio. En el trabajo de Naves et al²³, la tasa de incidencia en personas mayores de 50 años se acercó a los 800 casos por 100000 personas/año en el caso de las mujeres, siendo sensiblemente inferior en los varones (140 por 100.000 personas/año). Resultados similares se obtuvieron en las mujeres del estudio ECOSAP (887 casos por 100.000 mujeres/año)²⁹.

Por otro lado, tampoco existen prácticamente datos sobre otras fracturas apendiculares, además de la fractura de cadera y la de Colles. En el estudio ECOSAP, la prevalencia global de fractura osteoporótica después de los 35 años alcanzó el 20%, siendo la fractura de Colles la más frecuente (7%), seguida de la de húmero y peroné

(3% en ambos casos)²⁹. En Cantabria, según los datos de la cohorte Camargo, la prevalencia de fracturas después de los 40 años en mujeres postmenopáusicas alcanzó el 16%, siendo también la fractura de radio la más frecuente (6%)^{21,30}. Finalmente, en el estudio FRODOS llevado a cabo en mujeres postmenopáusicas de la provincia de Barcelona, la prevalencia de fracturas en la postmenopausia alcanzó el 17%³¹

I.1.3. Etiología y factores de riesgo

La osteoporosis es una enfermedad plurietiológica, en cuya determinación el peso de los factores causales es muy variable³²⁻³⁴. Como ocurre en otros procesos en que se da este mismo fenómeno, con frecuencia nos referimos a ellos con el nombre de “factores de riesgo”. Ya que las posibles combinaciones son muy numerosas, en realidad no tiene sentido hacer una clasificación etiológica de la osteoporosis. Sin embargo, la costumbre ha sancionado la clasificación que se recoge en la **tabla 1**. En definitiva, se denomina “osteoporosis secundarias” aquellas en que los factores esporádicos tienen un peso fundamental (sobre todo cuando corresponden a enfermedades o fármacos). Cuando los principales factores responsables de la osteoporosis son la edad o la menopausia, se habla de “osteoporosis primarias”, en su forma involutiva. La clasificación recoge formas primarias idiopáticas, que se refieren a dos formas muy infrecuentes de osteoporosis, fácilmente distinguibles de las involutivas, como indican sus nombres por la edad en que se establecen.

Tabla 1. Clasificación etiológica de la osteoporosis.

OSTEOPOROSIS PRIMARIAS	OSTEOPOSOSIS SECUNDARIAS
<i>Involutiva:</i> • Postmenopáusica (tipo I) • Senil (tipo II) <i>Idiopática:</i> • Juvenil (adolescencia) • Del adulto joven	<i>Endocrinas:</i> • Hipertiroidismo • Hiperparatiroidismo • Hipogonadismo • Hiper cortisolismo • Diabetes mellitus tipo 1 <i>Hematológicas:</i> • Mieloma • Leucemia/linfoma • Mastocitosis • Anemias hemolíticas <i>Enfermedades crónicas:</i> • Conectivopatías • Neuropatías • Hepatopatías • Malabsorción y enfermedad inflamatoria intestinal • Trasplantes <i>Genéticas:</i> • Osteogénesis imperfecta • Homocistinuria <i>Fármacos:</i> • Glucocorticoides • Antiestrógenos y antiandrógenos <i>Inmovilización</i>

La masa ósea de una persona en un momento determinado de su vida depende de la cantidad de hueso obtenido al final del desarrollo esquelético y de la pérdida posterior. Existen múltiples factores, con distinta relevancia, que influyen sobre ambos aspectos. Riggs y Melton han intentado resumirlos utilizando la fórmula⁹:

$$Y = I - (a^1t^1 + a^2t^2 + a^3,t^3)$$

Donde Y representa la masa ósea en un momento determinado, I la cantidad de hueso alcanzada al finalizar el desarrollo esquelético, a¹ a los factores relacionados con el

envejecimiento, a^2 a los relacionados con la menopausia y a^3 otros factores. Los símbolos t^1 , t^2 y t^3 representan el tiempo de actuación de los diversos factores.

Cabe, por tanto deducir de esta fórmula que los factores de riesgo más relevantes guardan relación con la edad y el sexo femenino (la osteoporosis es más frecuente en mujeres y en el último tercio de la vida)³². No obstante, los factores de riesgo de la osteoporosis son muy numerosos aunque no todos se asocian a la enfermedad con la misma fuerza^{33,34}. La asociación puede tener lugar con uno u otro de los aspectos de la enfermedad (disminución de masa ósea, alteración de la calidad y desarrollo de fracturas) o con ambos (**Tablas 2 y 3**). Finalmente, aunque no se pueden clasificar propiamente como factores de riesgo de osteoporosis, se suelen considerar también en este apartado los factores que se asocian al desarrollo de fracturas, por favorecer las caídas o las sobrecargas mecánicas (los llamados factores extraóseos).

1.1.3.1. Factores de riesgo de masa ósea baja.

Los principales son probablemente la edad y el sexo femenino.

Edad: A partir de los 35-40 años se produce una pérdida fisiológica de hueso (alrededor del 0,5-1% anual) que se debe al establecimiento de un equilibrio óseo negativo en las *bone remodeling units* (BRU) (ver patogenia). Al parecer son varias las razones que contribuyen a ello. La menor actividad física propia de la edad adulta, y probablemente también el propio proceso de envejecimiento, disminuyen la actividad osteoblástica. Por otro lado, el aumento en la secreción de PTH que aparece con la edad sería responsable del aumento de la actividad osteoclástica. Las razones del aumento de la secreción de PTH son diversas: pérdida de la función renal, síntesis insuficiente de calcitriol, disminución en la absorción intestinal de calcio y menor dotación de vitamina D.

Sexo: La asociación de la osteoporosis con el sexo femenino guarda relación en parte con el menor desarrollo de la masa ósea en la mujer durante la infancia y juventud y en parte

con la pérdida de la misma tras la menopausia. Durante los 5-10 años que siguen al cese de la actividad ovárica aumenta el recambio óseo, lo que determina una pérdida acelerada del hueso (alrededor del 3% anual), que afecta sobre todo al hueso trabecular, metabólicamente más activo que el cortical. Cuando la menopausia es precoz (antes de los 40 años), sobre todo si es quirúrgica, la repercusión es mayor, dado que la ovariectomía provoca la reducción brusca de la secreción estrogénica, a diferencia de lo que sucede durante la menopausia natural³⁴. Algo parecido se observa en otras situaciones que cursan con déficit estrogénico (síndrome de Turner, anorexia nerviosa).

En el varón, el déficit androgénico (síndrome de Klinefelter, prolactinoma, terapia hormonal del cáncer de próstata) también facilita la pérdida del hueso.

Herencia: El papel de la herencia se demuestra por la tendencia de la osteoporosis a darse en diversos miembros de la misma familia³⁵. Por otra parte, existen varias enfermedades hereditarias que cursan con osteoporosis (osteogénesis imperfecta, homocistinuria). Los factores genéticos también son los responsables de la mayor incidencia de enfermedad en la raza blanca que en la raza negra. Finalmente, se han descrito diversas variantes genéticas asociadas a la osteoporosis^{36,37}, aunque su trascendencia no está bien establecida.

Factores ambientales: Entre los factores ambientales, la falta de calcio y vitamina D y de ejercicio físico regular son probablemente los más importantes^{38,39}. La ingesta calórica puede también influir dado que la delgadez se asocia a osteoporosis⁴⁰. Otros factores de riesgo vinculados al estilo de vida son el tabaquismo y el exceso de ingesta alcohólica, así como la falta de exposición al sol, con el consiguiente déficit de producción de vitamina D^{41,42}.

Enfermedades: Un amplio grupo de factores de riesgo tiene que ver con el padecimiento de diversas enfermedades^{33,34}. Entre las endocrinológicas cabe citar: el hiperparatiroidismo, el hipertiroidismo, el hipercortisolismo y la diabetes tipo 1; entre las digestivas: la malabsorción y las hepatopatías crónicas; entre las inflamatorias: la artritis reumatoide y la enfermedad de

Crohn, también causante de malabsorción; entre las hematológicas: el mieloma. La hipercalcemia idiopática, determinante de litiasis renal, cursa con frecuencia con osteoporosis.

Fármacos: Finalmente, son factores de riesgo diversos fármacos, como los glucocorticoides y los antiepilépticos entre otros^{43,44}. Los tratamientos hormonales en ciertos tipos de cánceres (inhibidores de la aromatasa en el cáncer de mama y el bloqueo androgénico en el cáncer de próstata) tiene también una repercusión negativa sobre el hueso⁴⁵.

Tabla 2. Factores de riesgo de osteoporosis³².

FACTOR DE RIESGO	
<i>Edad</i> <i>Sexo femenino</i> <i>Menopausia/hipogonadismo</i> <i>Factores genéticos</i> <i>Estilo de vida:</i> • <i>Tabaco</i> • <i>Alcohol</i> • <i>Sedentarismo</i> • <i>Delgadez (IMC < 19 kg/m2)</i> • <i>Escasa ingesta de calcio</i> • <i>Deficiencia de vitamina D</i>	<i>Enfermedades:</i> • Endocrinas: Cushing, hiperparatiroidismo, hipertiroidismo • Reumatológicas: artritis reumatoide • Nutricionales: malnutrición, anorexia nerviosa • Digestivas: Malabsorción, enfermedad inflamatoria crónica, hepatopatías graves, • Neoplásicas: mieloma múltiple <i>Tratamientos:</i> • Corticoides • Inmunosupresores • Antiestrógenos/antiandrógenos • Anticoagulantes • Heparina

1.1.3.2. Factores de riesgo extraóseos

Son factores de riesgo que se asocian al desarrollo de fracturas por favorecer las caídas o las sobrecargas mecánicas. Los factores de riesgo de caídas pueden guardar relación con el propio enfermo (disminución de la agudeza visual o auditiva, trastornos de la marcha, medicamentos prescritos -benzodiazepinas, antihipertensivos-) o con su entorno (alfombras, obstáculos en su domicilio, baños mal adaptados). Ejemplos de situaciones en que se produce una sobrecarga mecánica de la columna son coger peso o flexionarse hacia delante³².

No hay que olvidar que estos factores tienen gran importancia, dado que gran parte de las fracturas, especialmente las de cadera, se producen como consecuencia de una caída, sobre todo en la población anciana.

1.1.3.3. Herramienta FRAX®

Se han desarrollado múltiples escalas para el cálculo del riesgo de fractura. Una de las herramientas más conocidas y utilizadas es un algoritmo denominado FRAX® (**figura 11**), para evaluar el riesgo de fractura, basado en modelos individuales que combinan e integran factores clínicos de riesgo, con la DMO del cuello femoral, que es el más utilizado. Ha sido desarrollado a partir del estudio de poblacionales de Europa, América del Norte, Asia y Australia. Dicho algoritmo calcula la probabilidad de fractura de cadera y de las fracturas osteoporóticas más relevantes, las denominadas fracturas principales (fractura vertebral clínica, antebrazo, cadera y hombro) a los 10 años, para varones y mujeres mayores de 50 años⁴⁶.

Para ello, barema un total de 12 factores de riesgo (11 si se considera la relación entre el peso y la talla) que tienen diferente peso a la hora del análisis de los cálculos finales. Estos factores son los siguientes: edad, sexo, peso, altura, fractura por fragilidad previa, fractura de cadera parental, hábito tabáquico, ingesta de más de 3 unidades diarias de alcohol, uso de glucocorticoides, artritis reumatoide y osteoporosis secundaria (diabetes mellitus tipo 1, osteogénesis imperfecta, hipertiroidismo no tratado, hipogonadismo o menopausia prematura, malabsorción o malnutrición crónica y enfermedad crónica hepática)

El cálculo puede realizarse incluyendo o no los resultados de la densitometría. En la Figura 11 se representa la herramienta FRAX desarrollada por el Prof. Kanis, de la Universidad de Sheffield (RU) para la estimación de riesgo de fractura osteoporótica (www.shef.ac.uk/FRAX).

Figura 11. Herramienta FRAX on-line para calcular el riesgo de fractura osteoporótica a 10 años en función de los factores de riesgo⁴⁷ (<http://www.sheffield.ac.uk/FRAX/tool.jsp?lang=sp>).

FRAX[®] Herramienta de Evaluación de Riesgo de Fractura

Inicio Herramienta de Cálculo Tablas FAQ Referencias Español

Herramienta de Cálculo

Por favor responda las preguntas siguientes para calcular la probabilidad de fractura a diez años sin DMO o con DMO.

país: **España** Nombre/ID: [Sobre los Factores de riesgo](#)

Cuestionario:

- Edad (entre 40-90 años) o fecha de nacimiento
Edad: A: M: D:
- Sexo ☐ Hombre ☐ Mujer
- Peso (kg)
- Estatura (cm)
- Fractura previa ☒ No ☐ Sí
- Padres con Fractura de Cadera ☒ No ☐ Sí
- Fumador Activo ☒ No ☐ Sí
- Glucocorticoides ☒ No ☐ Sí
- Artritis Reumatoide ☒ No ☐ Sí
- Osteoporosis secundaria ☒ No ☐ Sí
- Alcohol, 3 o más dosis por día ☒ No ☐ Sí
- DMO de Cuello Femoral
Seleccione BMD:

Peso de Conversión
libras kg

Conversión Altura
pulgadas cm

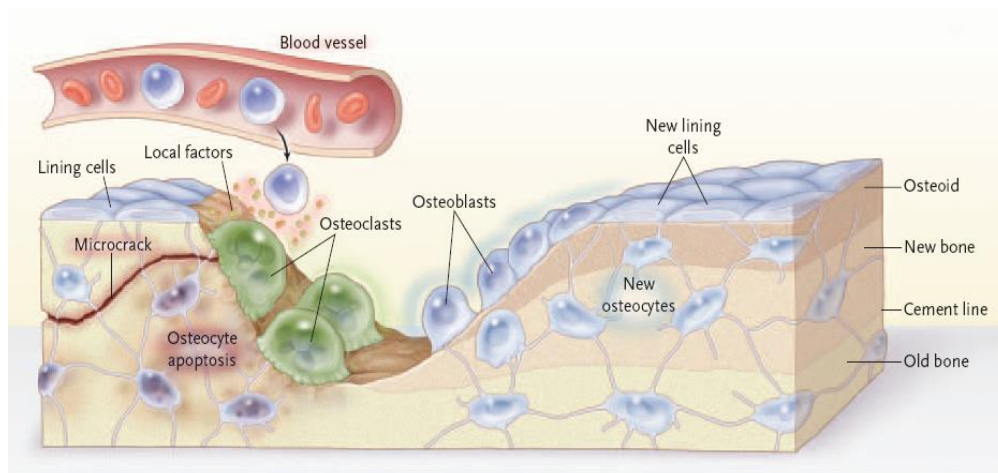
00767646
Individuals with fracture risk assessed since 1st June 2011

I. 1. 4. Patogenia

I.1.4.1. Modelación y Remodelación ósea

Durante el periodo de crecimiento, el esqueleto experimenta una serie de cambios que conducen a un aumento progresivo del grosor y longitud de los huesos (“modelación ósea”)⁴⁷. Además, una vez acabado el desarrollo, el esqueleto no permanece inerte, sino que se sigue renovando, aunque sin cambiar apreciablemente su forma ni tamaño. A este proceso continuo de renovación se le conoce con el nombre de *remodelación ósea*, y se lleva a cabo mediante la destrucción por los osteoclastos de pequeñas unidades microscópicas de tejido, dispersas por el esqueleto, que son posteriormente sustituidas por tejido nuevo formado por los osteoblastos. Las referidas unidades se conocen con el nombre de unidades de remodelación ósea, BRU, y están integradas por osteoclastos, osteoblastos, junto con las células derivadas de éstos (osteocitos) y otras células accesorias de significado incierto^{48,49}

Figura 12. Remodelación ósea⁴⁹



El proceso se inicia cuando, por mecanismos mal conocidos, los precursores de los osteoclastos son atraídos a un lugar determinado del hueso (fase de activación), se transforman en osteoclastos maduros, y comienzan a resorber hueso (fase de resorción) (**Fig. 12**). En el esqueleto cortical, los osteoclastos (OC) se desplazan longitudinalmente a lo largo del hueso labrando una cavidad que tiene forma de túnel (cono de apertura), mientras que en el hueso trabecular la zona resorbida no es tuneliforme sino que tiene un aspecto de surco sinuoso que al corte ofrece una imagen lacunar (laguna de Howship). Tras un periodo de aparente inactividad (fase de inversión), van llegando a esta zona los precursores osteoblásticos que proliferan y se diferencian a osteoblastos. Inicialmente los osteoblastos (OB) sintetizan los componentes orgánicos de la matriz ósea (osteoide) que se mineraliza unos 15 días después (fase de formación). En el seno de este tejido óseo renovado van quedando enterrados los osteoblastos, que se transforman así en osteocitos. Las fases de resorción y de inversión duran unas dos semanas cada una, mientras que la fase de formación es más lenta y dura unos tres meses. Al finalizar el proceso de remodelación, los osteoblastos que se encuentran en las superficies óseas se transforman en células de revestimiento, que tapizan dichas superficies y las separan del medio interno (fase de reposo)⁴⁸. Finalmente, en la

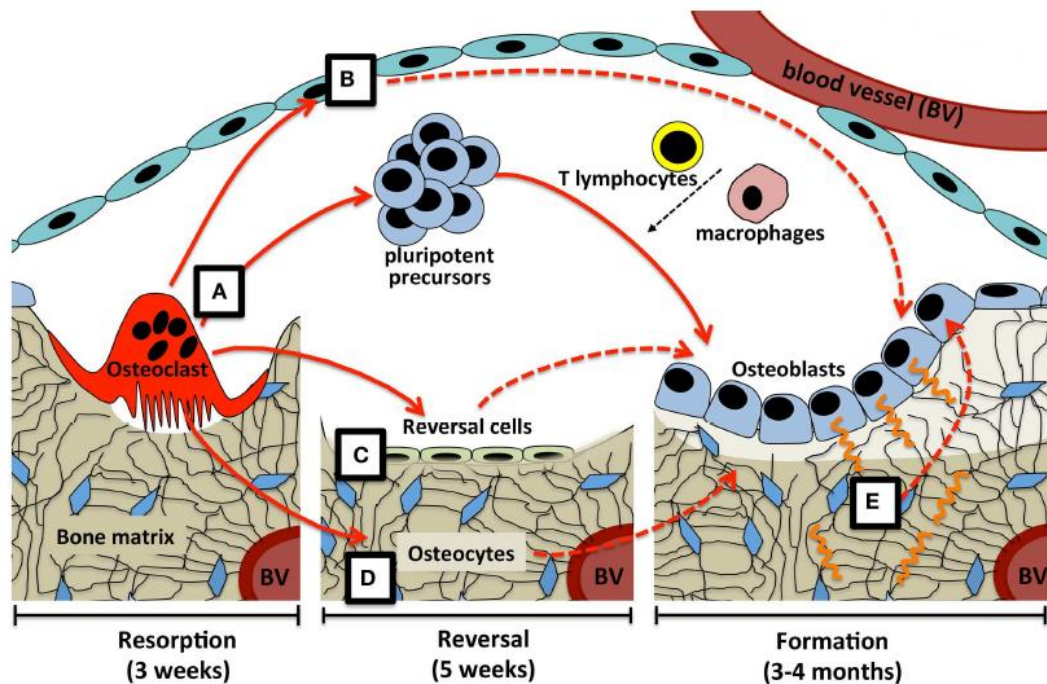
remodelación ósea intervienen células del sistema inmune (tanto macrófagos como linfocitos), y células endoteliales y pericitos. Al margen de los macrófagos convencionales que puedan alojarse en la médula ósea, en el tejido óseo propiamente dicho existen unos macrófagos especiales, denominados “osteomacs”. Aparecen dispuestos en las superficies óseas, dispersos entre las células de revestimiento⁵⁰

El proceso de remodelación se lleva a cabo en las superficies óseas, fundamentalmente en la endostal y, en condiciones normales, el 80% de las superficies del hueso trabecular y alrededor del 95% del cortical se encuentran en reposo.

Este proceso permite al esqueleto mantener sus características de órgano de soporte (renovando el hueso viejo y sustituyendo el hueso con microlesiones por hueso nuevo), para adaptarse a los cambios de las necesidades mecánicas. Además, interviene en la regulación de la calcemia y es posible que intervenga también en la regulación del equilibrio ácido-base. Por otra parte, se ha demostrado su importancia en el mantenimiento de las células madre hematopoyéticas, alojadas en la médula ósea junto a la superficie trabecular.

La diferencia entre la cantidad de hueso que se destruye y la que se forma en cada una de las BRU se conoce como “balance óseo”, siendo su valor igual a cero hasta los 30-40 años. Cuando hay una adecuada coordinación temporal y espacial entre la activación de los osteoblastos y los osteoclastos se dice que existe un “acoplamiento” entre ambos. A partir de los 40 años hay un pequeño balance negativo (aproximadamente del 3% en cada BRU) que es el responsable de la pérdida fisiológica de masa ósea que se produce con la edad. La velocidad de renovación ósea, o lo que es lo mismo, el volumen de hueso renovado en la unidad de tiempo se conoce con el término de “recambio óseo” (turnover). Cuando las BRU se encuentran en balance negativo, un aumento de su número, y por lo tanto, del recambio, supone un incremento en las pérdidas óseas totales^{49,50,51}.

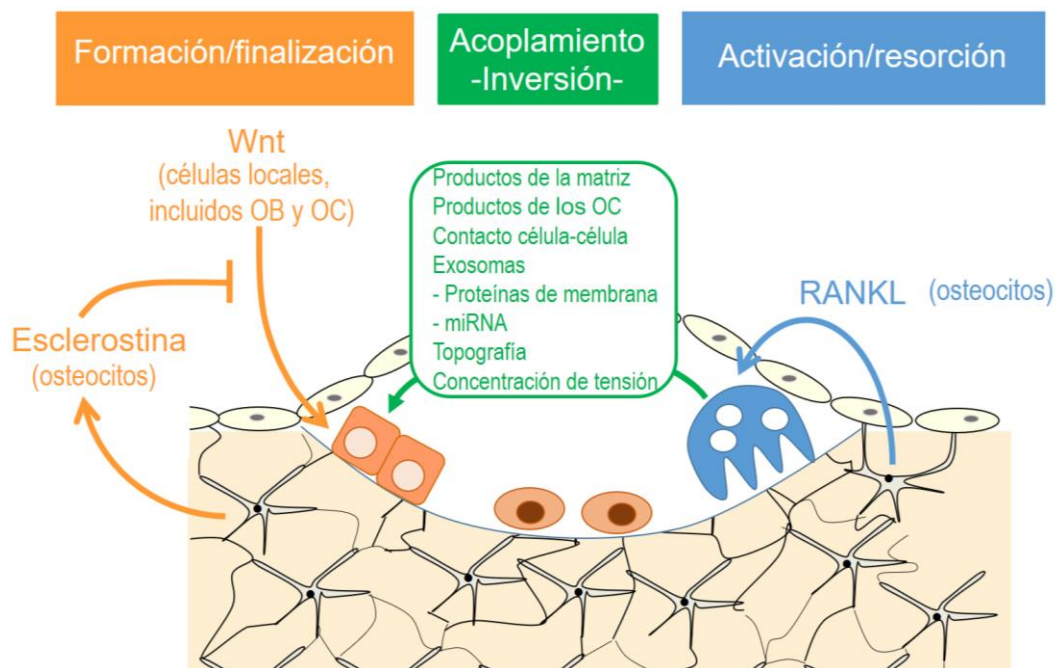
Figura 13. El ciclo de la remodelación ósea⁵¹



Se piensa que, cuando una unidad de tejido óseo debe ser renovada, dicha necesidad es detectada por los osteocitos, los cuales envían diversas señales a la superficie ósea. Algunas de ellas (VEGF, vascular endotelial growth factor) atraen capilares y, con ellos, precursores de los OC. Otras (RANKL o ligando del receptor RANK) estimulan (en unión con el factor estimulante de colonias monocíticas [M-CSF]) estos precursores para que maduren y lleven a cabo su función. Una vez destruida la cantidad adecuada, los OC son inhibidos por varios factores, como la osteoprotegerina (OPG), que tiene una gran afinidad por el RANKL, al que se une para impedirle actuar sobre el RANK⁴⁸. Otro factor que inhibe los OC es el TGF- β , que está depositado en el hueso y es liberado del mismo cuando es destruido. Una vez finalizada la resorción ósea, comienza la formación de hueso nuevo, para lo que debe estimularse la actividad osteoformadora de los OB. A ello contribuyen algunas de las sustancias liberadas del hueso durante su resorción, como el mismo TGF- β , y otras producidas por los propios OC (cardiotrofinas, proteínas Wnt, proteínas morfogenéticas del hueso o BMP), así

como proteínas de membrana presentes en la superficie de los osteoclastos (efrinas, semaforinas) o proteínas y microRNAs asociados a exosomas que son liberados por los osteoclastos^{48,50}. Finalmente, también se ha señalado que los cambios topográficos y de resistencia ósea que supone la cavidad producida en la zona de resorción podrían estimular la formación de hueso por los osteoblastos. La intervención de estos factores justifica el acoplamiento entre OC y OB previamente descrito. En el fenómeno intervienen además unas sustancias llamadas efrinas y sus receptores, que se encuentran, respectivamente, en las membranas de los OC y los OB. Una vez iniciada la actividad osteoblástica, es mantenida por diversos factores locales, entre los que destacan las proteínas Wnt y las BMP. Cuando los OB han formado la cantidad de hueso prevista, reciben señales inhibitoras, con lo que finaliza la formación ósea. Se cree que la principal señal inhibitora es la esclerostina (SOST), sustancia producida por los osteocitos que inhibe la actuación de las proteínas Wnt. Las distintas vías de señalización que participan en la remodelación se resumen en la **figura 14**.

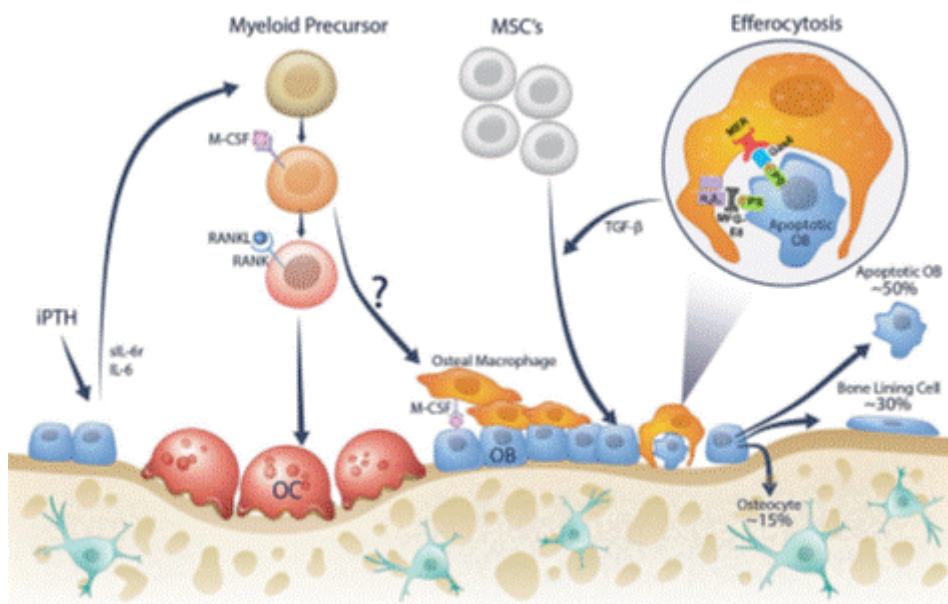
Figura 14. Integración funcional de la actividad celular durante el fenómeno de remodelación⁵⁰



Por tanto, el proceso de remodelación está sometido a regulación por una serie de factores que estimulan o inhiben al osteoclasto o el osteoblasto, los cuales solo se conocen de modo parcial, y se pueden englobarse en dos apartados: factores locales y factores sistémicos⁴⁸⁻⁵⁰.

a. - *Factores locales*: son sintetizados por diferentes tipos celulares presentes en el microambiente óseo como linfocitos, macrófagos, células endoteliales, e incluso las propias células mesenquimales (de las que derivan los osteoblastos y osteocitos). Estos factores con frecuencia se codeterminan. Por otra parte, pueden ser capaces de actuar tanto sobre el osteoclasto como sobre el osteoblasto, en general en sentido opuesto (si inhiben uno, estimulan el otro), y por lo tanto conducen a un mismo resultado final (bien aumentando o bien disminuyendo la masa ósea). Suelen ser citocinas y factores de crecimiento. Unos determinan disminución de la masa ósea, como es el caso de las citocinas inflamatorias (IL-1, TNF, IL-6), que promueven la destrucción ósea, y otros su aumento, como la IL-4, los IGFs, los BMP, el TGF β , la PTHrP, etc.⁵² (**Fig 15**).

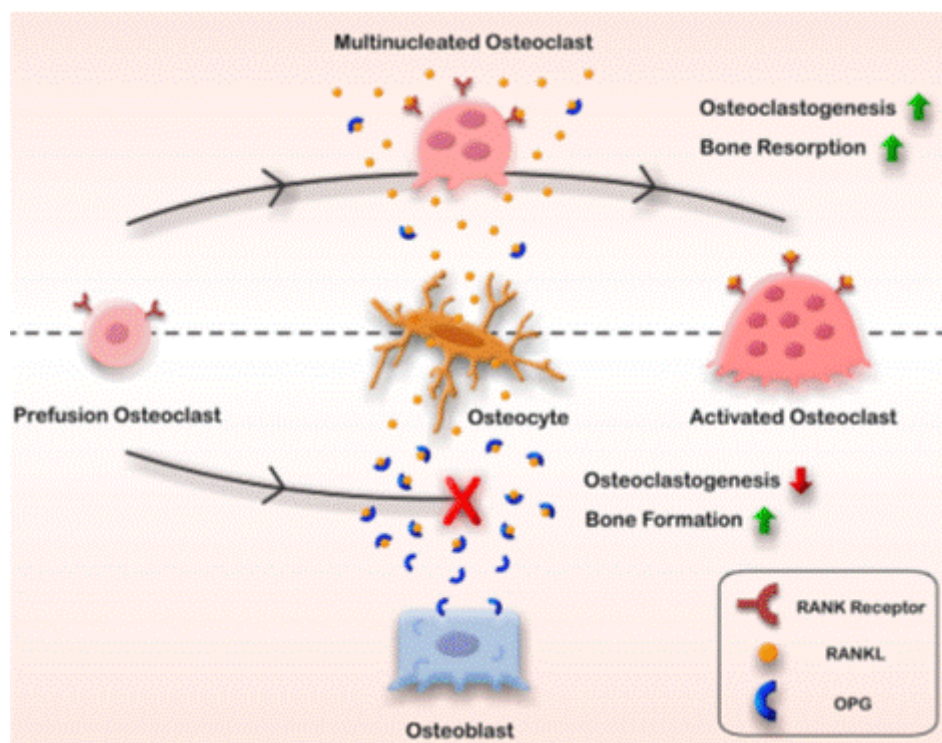
Fig. 15. Remodelación ósea. Factores locales y papel de los macrófagos óseos⁵².



La mayoría de estos factores actúan modulando la acción del denominado sistema RANK/RANKL/OPG. Es sabido que en la formación de los osteoclastos intervienen los osteocitos y células inmaduras de estirpe osteoblástica, las cuales poseen en su membrana una proteína (RANKL, o ligando del RANK) capaz de unirse a un receptor de la familia del TNF (RANK, receptor activador del factor nuclear kappa-B –NFκB-) presente en los preosteoclastos y osteoclastos. Dicha unión determina la puesta en marcha en estas células de fenómenos de diferenciación y de activación, así como de inhibición de la apoptosis. Por otra parte, las mismas células de estirpe osteoblástica que expresan en su superficie el RANKL, producen y segregan una proteína denominada osteoprotegerina (OPG), con afinidad por éste. La unión de la OPG al RANKL impide el acceso del mismo al RANK, y por tanto la activación y diferenciación osteoclástica. También se ha comprobado que los genes que codifican la OPG y el RANKL tienen en común el poseer lugares de unión para un factor de transcripción denominado Runx2 que desempeña un papel esencial en la diferenciación y activación de los osteoblastos, lo que podría explicar el acoplamiento entre las células que intervienen en la resorción y la formación del tejido óseo^{53,54}.

En la **figura 16**, se representa el esquema del funcionamiento del sistema RANK-RANKL-OPG.

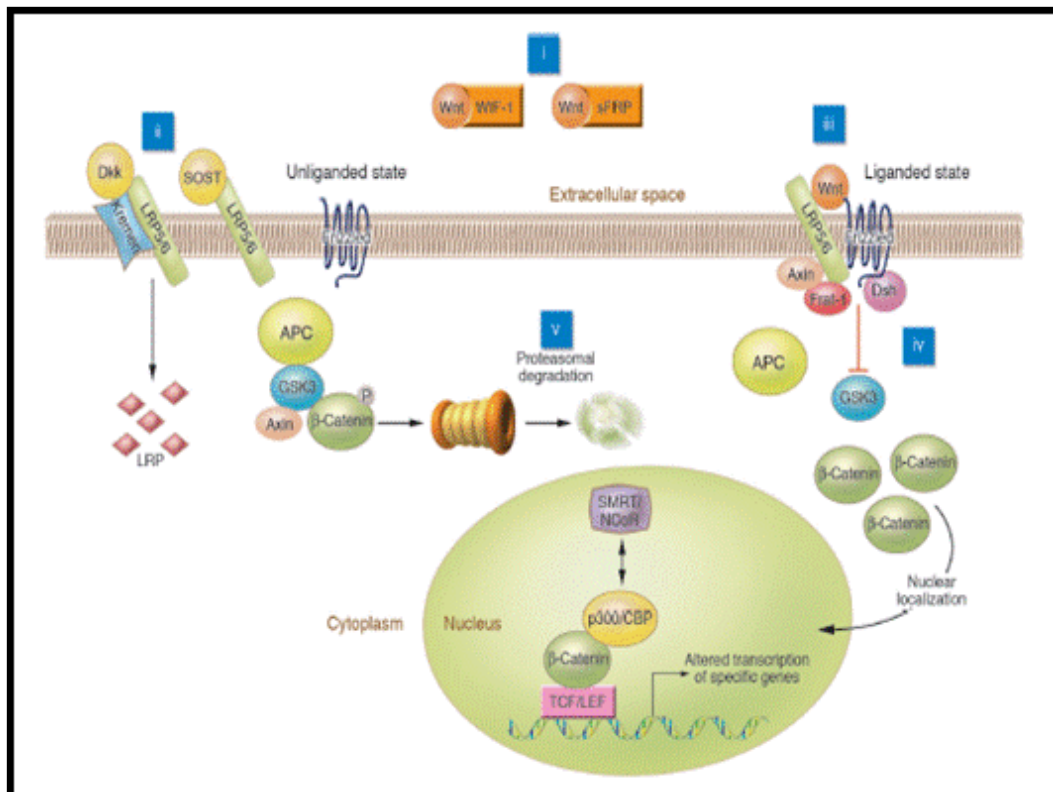
Figura 16. Sistema RANK-RANKL-OPG y su papel regulador en la interacción osteoblasto-osteoclasto⁵³



La principal vía de señalización, aunque no la única, implicada en los aspectos osteoformadores del osteoblasto, se considera que es el sistema Wnt- β -catenina⁵⁰. Las proteínas Wnt disponen de un receptor de superficie en el osteoblasto, llamado Frizzled, para el que existe un correceptor, receptor de la lipoproteína 5 (LRP5). Cuando dichas proteínas se unen al complejo Frizzled-LRP5, disminuye la actividad fosforilativa de la GSK3 (enzima que actúa fosforilando a la β -catenina) lo que reduce la degradación proteasómica de la β -catenina. La β -catenina hipofosforilada se acumula en el citoplasma y se transloca al núcleo, donde regula la expresión genética a través de la activación de diversos factores de transcripción que estimulan los genes implicados en la formación ósea⁵⁵. Otras sustancias que estimulan la formación de hueso por el osteoblasto son las proteínas morfogenéticas del hueso (BMPs). En los OB más diferenciados (osteocitos) las proteínas Wnt no estimulan la osteoformación, sino la

producción de OPG, por lo que desarrollan una función antirresortiva⁵⁶. Existen también otras proteínas como la esclerostina, sintetizada por los osteocitos, que pueden bloquear la señalización mediada por el Wnt y la BMPs⁵⁵. En la **figura 17** se representa un esquema de la vía Wnt.

Figura 17. Vía Wnt⁵⁶.

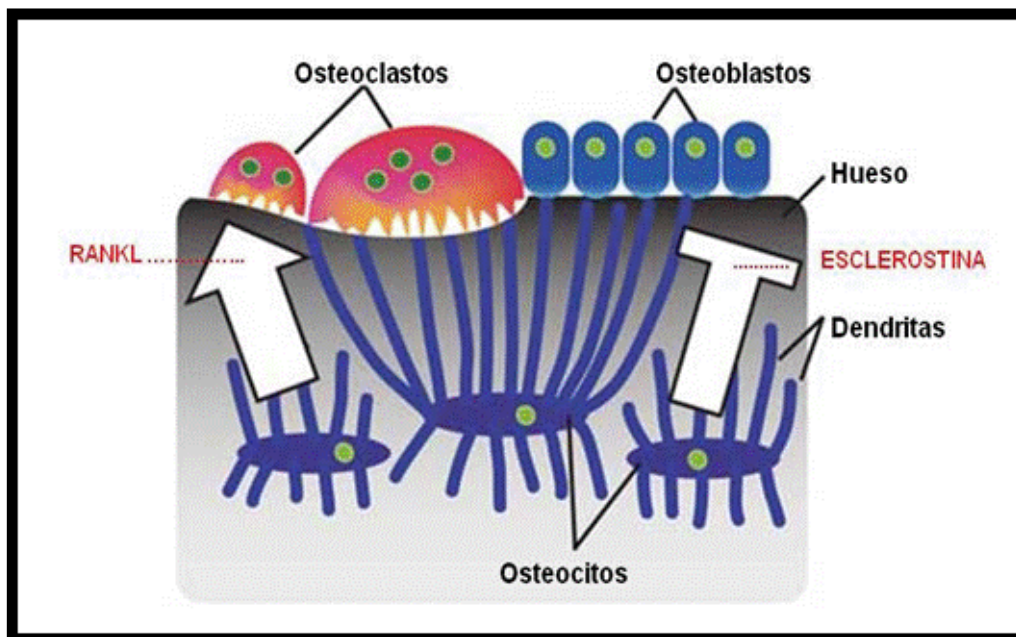


Por tanto, la vía Wnt-βcatenina establece un nexo entre las funciones osteoformadora y antiosteoclastogénica de los osteoblastos, ya que la βcatenina está implicada en la regulación del equilibrio RANKL/OPG, desviándolo a favor de la segunda⁵⁷. Cabe decir que la activación de la vía en fases tempranas de la vida de las células de estirpe osteoblástica induce formación, mientras que en las fases tardías reduce la osteoclastogénesis al favorecer la síntesis de OPG.

Junto a las señales estimuladoras de la formación ósea deben mencionarse las inhibitoras, de las que en primer lugar deben recordarse las que antagonizan la vía Wnt- β catenina, como la SFRP-1 (*Secreted Frizzled-Related Proteín 1*), el Dickkopf 1 (DKK1) o la esclerostina (SOST) ⁵⁶. También debe mencionarse como inhibidor la serotonina intestinal, para la que se ha descrito esta función recientemente, y cuya síntesis está regulada por ligandos que actúan sobre el LRP5 de las células enterocromafines^{48,50,58,59}.

Por otra parte, en este complejo esquema, el osteocito desempeña un papel fundamental no sólo en el inicio sino también en la finalización de la actuación de la unidad de remodelación una vez que ésta ha formado la cantidad de hueso necesaria^{50,60}. Esta función la llevaría a cabo mediante la síntesis de DKK1 y de esclerostina, sustancias que alcanzaría en la superficie a los osteoblastos formadores de hueso, donde inhibiría el sistema Wnt- β catenina por unirse al correceptor LRP5 y bloquearlo^{61,62} (**Fig. 18**)

Figura 18. Modulación de la remodelación ósea por los osteocitos⁶².



b. Factores sistémicos:

Los factores generales que intervienen en la regulación de la remodelación ósea suelen clasificarse en humorales y mecánicos.

- *Hormonas:*

PTH: La PTH endógena parece desarrollar fundamentalmente un efecto estimulador de la destrucción ósea. Este es, al menos, el efecto que se ha comprobado para la PTH cuando se administra de forma mantenida⁶³. Tal efecto se desarrolla a través de los osteocitos y osteoblastos y la producción por los mismos de RANKL. En cambio, su administración intermitente estimula la formación ósea⁴⁸. En esta acción parece intervenir la inhibición de la esclerostina, sustancia producida por los osteocitos⁵⁷.

Estrógenos: Los estrógenos desarrollan un efecto positivo sobre el hueso, a través de múltiples mecanismos^{48,64}. Por una parte, existen receptores para ellos tanto en los osteoclastos como en los osteoblastos, en los segundos de los cuales desvían la relación RANKL/OPG a favor de esta última. Por otra parte, inhiben la producción de citoquinas osteorresortivas por los macrófagos y los linfocitos.

Glucocorticoides: Los glucocorticoides, a concentraciones fisiológicas, desarrollan un efecto permisivo sobre la formación ósea. A concentraciones farmacológicas, sin embargo, deprimen la actividad de los osteoblastos y, al principio, aumentan la de los osteoclastos, lo que da lugar a una disminución de la masa ósea⁴³. Por otro lado, los glucocorticoides disminuyen la osteoprotegerina⁴⁸.

Calcitonina: La calcitonina es un potente agente antirresortivo, aunque tal vez juegue algún papel en la formación ósea, ya que ratones knockout para la calcitonina presentan un aumento de formación ósea⁶⁵.

Serotonina: Se ha descrito a la serotonina como un potente factor inhibidor de los osteoblastos⁴⁸. Su síntesis tiene lugar en las células enterocromafines, desde donde es vertida a la sangre. En ella, el 95% pasa al interior de las plaquetas. El 5% restante tiene acceso a los osteoblastos, que poseen receptores para ella.

b. Factores mecánicos:

La carga mecánica ejerce sobre el hueso un efecto positivo, y su ausencia (ingravedez, encamamiento), un efecto negativo, incrementando el recambio y favoreciendo la destrucción ósea. Los mecanismos a través de los cuales se desarrollan estos efectos no se conocen plenamente, pero parecen implicar a los osteocitos^{48,50}. Los osteocitos detectarían los cambios en la carga mecánica bien a través de modificaciones en el flujo del líquido que rodea sus prolongaciones en los canalículos donde están alojadas, bien a través del estímulo de estructuras que unen la superficie de las prolongaciones con la pared de dichos canalículos, en las cuales presumiblemente intervienen integrinas^{55,66}.

En cualquier caso, el estímulo detectado por las estructuras de membrana debe trascender al citoesqueleto y activar vías de señalización intracelular (MAPK).

En los osteoblastos de los huesos sometidos a sobrecarga mecánica se ha descrito un aumento de Runx 2 y osterix, así como de β catenina. Ello probablemente guarda relación con el hecho de que el estímulo mecánico reduce la producción por los osteocitos de esclerostina, antagonista del LRP5⁴⁸. El estímulo mecánico parece inhibir también otro antagonista de la vía Wnt, el DKK1. Además del sistema esclerostina-Wnt- β catenina, en la respuesta del hueso a los estímulos mecánicos parecen implicadas otras sustancias, como el NO y las prostaglandinas. También está implicada la relación RANKL/OPG⁵⁴, tal vez en relación con las modificaciones en la β catenina. Finalmente, se ha detectado también un aumento de osteopontina, en cuya ausencia (ratones *ko*) está disminuida la remodelación ósea producida en respuesta a los cambios mecánicos,

lo que se ha puesto en relación con un posible efecto quimiotáctico de la proteína para los osteoclastos⁴⁸.

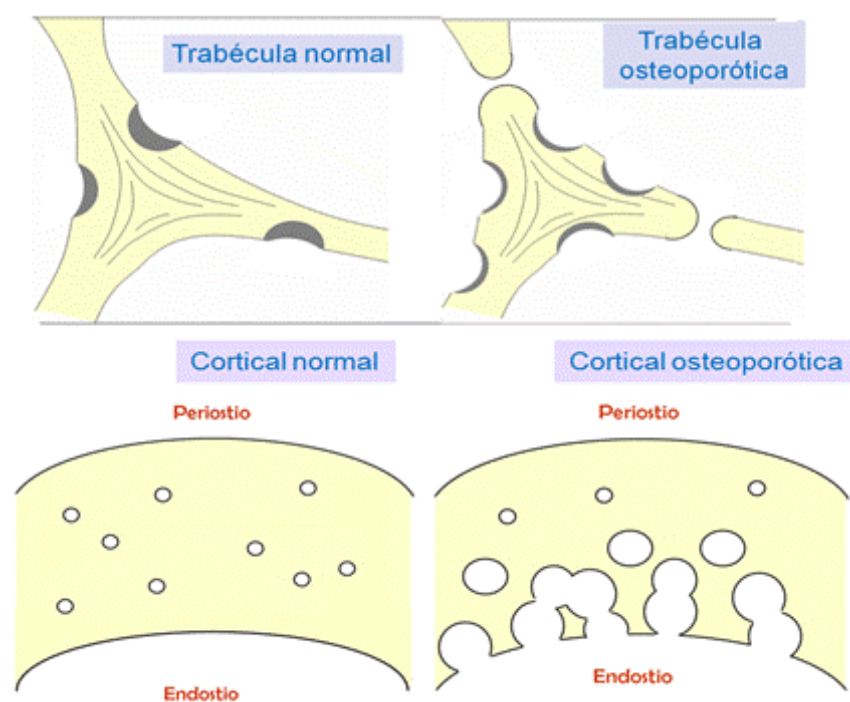
Debe tenerse en cuenta que la sobrecarga mecánica, aunque en principio es anabólica, cuando es excesiva puede conducir a un aumento del recambio con pérdida ósea. La razón es que puede determinar una acumulación de microcracks. La modelación ósea (formación subperióstica) sin embargo, no se ve afectada negativamente en esta situación^{33,48,50}.

1.1.4.2. Alteraciones de la remodelación ósea en la osteoporosis.

La osteoporosis es una disfunción de la unidad de remodelación ósea^{9,50,67}. Dicha disfunción se debe fundamentalmente a dos tipos de alteraciones. La primera consiste en el establecimiento de lo que conocemos como “balance negativo”; la segunda en un aumento del número de unidades de remodelación, que da lugar a lo que se designa como “aumento del recambio óseo”^{48,50,68}.

A partir de los 30-40 años se aprecia un ligero balance negativo en cada unidad (la destrucción supera a la formación), que explica la pérdida fisiológica de masa ósea que acontece con la edad (0,5-1% anual). Esta pérdida puede ser todavía más notable si el número de BRU aumenta, como ocurre, por ejemplo, en la menopausia, o si se hace más pronunciado el balance negativo, como tras la administración de glucocorticoides. La osteoporosis por aumento del número de BRU se califica con frecuencia de osteoporosis de alto recambio. Cuando la pérdida de hueso se produce de forma rápida (generalmente con aumento intenso de la resorción), pueden llegar a perforarse las trabéculas, mientras que si la pérdida es lenta, sólo presentan adelgazamiento. En el hueso cortical, las osteonas más profundas pueden también perforarse a la cavidad medular, lo que supone un adelgazamiento de la cortical. Todo ello predispone al padecimiento de fracturas.

Fig. 19. Alteraciones de la remodelación ósea y pérdida de masa ósea en la osteoporosis



I.1.5. Diagnóstico.

I.1.5.1. Clínica.

La aparición de fracturas con las consiguientes manifestaciones acompañantes (dolor, impotencia funcional, deformidad) constituyen el rasgo clínico fundamental de esta enfermedad. Debe insistirse en la idea de que la osteoporosis sin fractura es asintomática, ya que la osteoporosis sólo determina síntomas a través de las fracturas que condiciona⁶⁹.

Para aceptar que una fractura es de causa osteoporótica, debe cumplir al menos dos requisitos: ser desproporcionada al traumatismo que la ha producido (o haberse producido en ausencia del mismo), y no identificarse otro factor que la pueda justificar (diagnóstico de exclusión). No suelen considerarse fracturas osteoporóticas las localizadas en las vértebras por encima de T4, en los huesos de la cara, en la mano, y según algunos autores, en el tobillo⁷⁰. Dentro de las fracturas clásicamente

osteoporóticas, la más sujeta a controversias es la de la muñeca, dado que con relativa frecuencia es difícil decidir si dicha fractura la explica el traumatismo por sí mismo.

1.1.5.2. Absorciometría por rayos X de doble nivel de energía (DXA).

La técnica recomendada para medir la densidad mineral ósea (DMO) es la absorciometría por rayos X de doble nivel de energía (conocida como DXA). Permite valorar la densidad mineral ósea en la columna (L1-L4) y en el extremo proximal del fémur. Además, la irradiación que sufre el paciente es escasa y el coste económico no es excesivo. Los resultados se expresan cuantitativamente en g/cm² y también en términos de número de desviaciones estándar que la densidad mineral ósea del paciente se aleja de la normal para personas jóvenes ("índice T") o para personas de su misma edad ("índice Z")⁶⁹. Los criterios diagnósticos basados en la determinación de la DMO se recogen en la **Tabla 3**.

Tabla 3. *Criterios diagnósticos de osteoporosis establecidos por la OMS¹.*

DIAGNÓSTICO	DXA
• Normal	• T-score ≥ -1 DE
• Baja densidad ósea (osteopenia)	• T-score < -1 y > -2.5 DE
• Osteoporosis	• T-score ≤ -2.5 DE
• Osteoporosis grave (establecida)	• T-score ≤ -2.5 DE y fractura por fragilidad

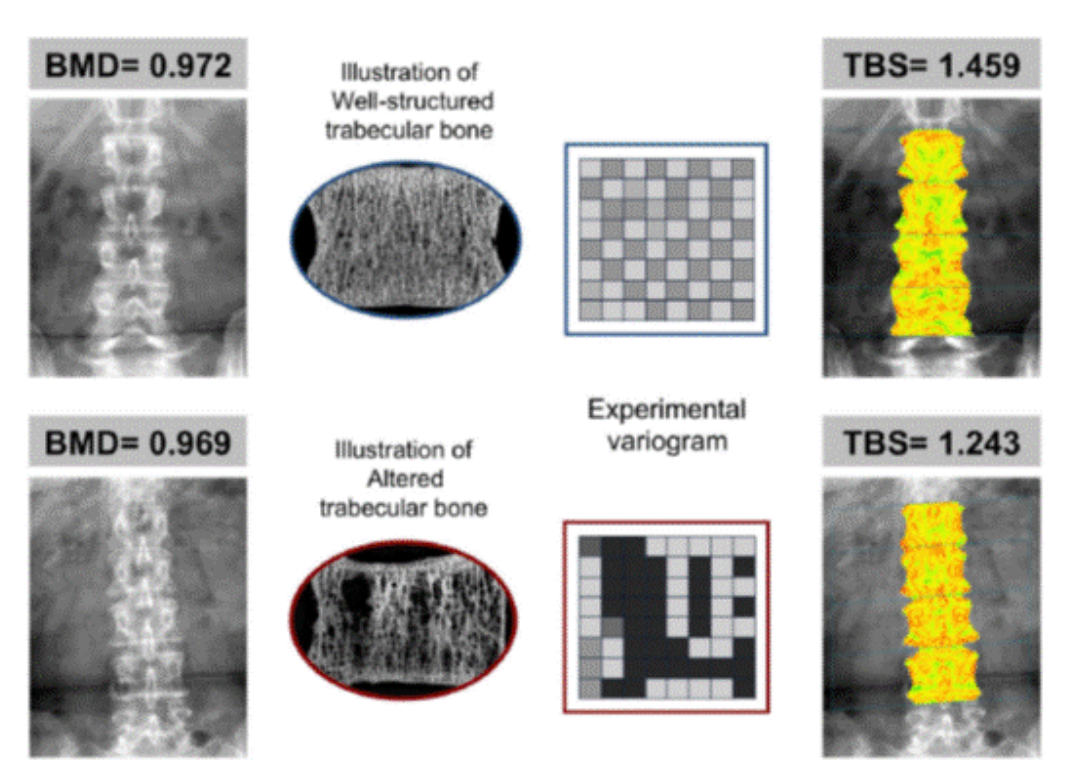
Puesto que la osteoporosis es un trastorno cuantitativo y cualitativo, su diagnóstico debería basarse en ambos aspectos. Sin embargo, en la clínica diaria hoy por hoy sólo estamos en condiciones de valorar aspectos cuantitativos como la DMO, aunque se han desarrollado otras técnicas como el índice trabecular óseo (TBS) que aportan información sobre la calidad del hueso y que comentaremos a continuación.

1.1.5.3. El Índice Trabecular Óseo (TBS)

El «índice trabecular óseo» (Trabecular Bone Score [TBS] en terminología anglosajona) es una medida que puede obtenerse de la imagen de la densitometría ósea, proporcionada por algunos densitómetros de rayos X de doble nivel de energía (DXA). Se relaciona con la microarquitectura ósea y ofrece información adicional a la densitometría convencional sobre la textura ósea^{71,72}. El TBS cuantifica las variaciones locales de los píxeles de las imágenes de la densitometría de la columna lumbar y se deriva de los variogramas experimentales obtenidos con la gama de grises de dichas imágenes. Las imágenes de densitometría, obtenidas en 2 dimensiones, se transforman en una estructura tridimensional mediante un modelo matemático, por lo que este índice mide la textura de la imagen que se correlaciona con la determinación 3 D de la estructura trabecular⁷³. El TBS se calcula en pocos segundos a partir de las imágenes de la DXA, mediante un software específico instalado en el propio densitómetro. Una de las grandes ventajas de esta técnica radica en la posibilidad de realizar mediciones a partir de imágenes almacenadas en la memoria del densitómetro, por lo que no es necesario repetir el estudio densitométrico.

En estudios prospectivos se ha observado que el TBS predice el riesgo de fractura en mujeres postmenopáusicas. Por otra parte, la combinación de la DMO y el TBS mejora significativamente la predicción del riesgo de fractura obtenido con cada parámetro individual⁷⁴. Por ello, la determinación del TBS se ha incorporado recientemente a los factores que utiliza la herramienta FRAX para calcular el riesgo de fractura osteoporótica, lo que parece mejorar la capacidad predictiva⁷⁵

Figura 20. Índice trabecular óseo (TBS)⁷³



1.1.5.4. Radiología simple.

Los clásicos signos de rarefacción ósea vertebral (acentuación de los platillos, trabeculación vertical, hipertransparencia) no son útiles para valorar la densidad ósea con fiabilidad. Tampoco la cuantificación del grosor de la cortical en el segundo metacarpiano (radiogrametría) ni la valoración de la estructura trabecular en el extremo

proximal del fémur son de gran utilidad clínica. Estos aspectos, por tanto, no pueden utilizarse para el diagnóstico de osteoporosis.

Otro, en cambio, es el caso de las fracturas, cuya identificación se realiza lógicamente con el estudio radiológico. Aún cuando la OMS no ha hecho referencia a ellas en su definición de osteoporosis, es unánimemente reconocido que la presencia de una fractura de características osteoporóticas permite hacer el diagnóstico de osteoporosis aún en ausencia de densitometría^{3,9,69}.

1.1.5.5. Marcadores bioquímicos de remodelación ósea.

Para valorar el recambio óseo se pueden estudiar una serie de sustancias en sangre o en orina cuya concentración o actividad reflejan la formación o la resorción ósea. Proporcionan una medida dinámica del esqueleto, la cual puede complementar la información estática suministrada por la evaluación de la masa ósea, habitualmente llevada a cabo por la medida de la DMO. Se conocen como “marcadores del recambio o de la remodelación óseas” (MRO) y, o bien son sintetizados por los osteoblastos (fosfatasa alcalina –FA-, osteocalcina –OCL-, propéptidos carboxi y aminoterminales del procolágeno tipo I -PICP y PINP-), por los osteoclastos (fosfatasa ácida resistente al tartrato-FATR-), o bien son liberados desde la matriz ósea durante el proceso de resorción (piridinolina –PYD- y desoxipiridinolina –DPD-, y telopéptidos carboxi y aminoterminales del colágeno tipo I -CTX y NTX-). Los primeros constituyen los marcadores de formación y los demás los marcadores de resorción ósea. Presentan, sin embargo, una gran variabilidad interindividual que limita su utilización clínica y además están influidos por la dieta, algunos tratamientos farmacológicos, por la existencia de fracturas y de enfermedades crónicas hepáticas o renales^{76,77}

De cualquier forma, la sensibilidad de los marcadores actuales les permite detectar fundamentalmente cambios intensos en la destrucción y formación óseas, por lo que son útiles desde el punto de vista clínico en procesos como la osteomalacia o en la enfermedad de Paget, mientras que en los trastornos en que estos cambios son más sutiles, como sucede en la osteoporosis, su utilidad clínica es menor. En estas situaciones probablemente los más útiles sean el PINP y el CTX. En este sentido, conviene señalar que la IOF ha recomendado que se utilicen las determinaciones séricas de ambos marcadores en el seguimiento de los pacientes con osteoporosis: PINP, como marcador de formación, y CTX, como marcador de resorción⁷⁸. En la tabla 4 se resumen los distintos MRO descritos.

Tabla 4. Marcadores de remodelación ósea.

MARCADORES DE FORMACIÓN	MARCADORES DE RESORCIÓN
PINP* (S)	CTX** (S)
Fosfatasa alcalina total (S)	NTX (O)
Fosfatasa alcalina ósea (S)	CTX-MMP (ICTP) (S)
Osteocalcina (S)	Desoxipiridinolina (O)
PICP (S)	FATR 5b (S)

(S): determinación realizada en suero; (O): determinación realizada en orina.

(*): Recomendado como marcador de formación ósea de referencia por la International Osteoporosis Foundation (IOF) y la International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC).

(**): Recomendado como marcador de resorción ósea de referencia por la International Osteoporosis Foundation (IOF) y la International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (IFCC).

PINP: Propéptido amino-terminal del procógeno tipo I; PICP: Propéptido carboxi-terminal del procógeno tipo I; CTX-I: Telopéptido carboxi-terminal del colágeno tipo I; NTX: Telopéptido amino-terminal del colágeno tipo I; CTX-MMP (ICTP): Telopéptido carboxi-terminal del colágeno tipo I generado por metaloproteinasas de la matriz; FATR 5b: Fosfatasa resistente al tartrato, isoforma 5b.

I.1.6 Tratamiento.

El objetivo principal del tratamiento de la osteoporosis es evitar las fracturas^{33,69,79}, tratando de mejorar la calidad de vida del paciente. A modo de resumen, en la **tabla 5** se pueden observar los principales fármacos aprobados para el tratamiento de la osteoporosis, y su efecto sobre la masa ósea y los diversos tipos de fracturas osteoporóticas⁸⁰.

Tabla 5. Resumen de la eficacia antifracturaria de los fármacos utilizados en el tratamiento de la osteoporosis⁸⁰

Grupo farmacológico	Vía administración	Reducción fracturas	
		Vertebral	Cadera
Bisfosfonatos			
Alendronato	Oral: Diario/semanal	Sí	Sí
Risedronato	Oral: Diario/semanal/mensual	Sí	Sí
Ibandronato	Oral: Mensual, Iv/3meses	Si*	ND
Zoledronato	Iv: anual	Sí	Sí
Inhibidores RANK-L			
Denosumab	Subcutáneo semestral	Sí	Sí
Estrógenos			
Estradiol, Estrógenos conjugados	Oral, transdérmico, implantes	Sí	Sí
SERM			
Raloxifeno	Oral, diario	Sí	ND
Bazedoxifeno	Oral, diario	Sí	ND
Bazedoxifeno+estrógenos conjugados	Oral, diario	ND	No
Antagonista receptor PTH			
Teriparatida	Subcutáneo, diario	Sí	ND
Abaloparatida (USA)	Subcutáneo, diario	Sí	ND

(*): solo vía oral

ND: No demostrada

I. 2. INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA HEPATITIS C (VHC).

I.2.1. Introducción

Las primeras referencias del VHC son de 1975, cuando fue denominado como el virus de la hepatitis No-A No-B⁸¹ tras identificar casos de transmisión de hepatitis no compatibles con el virus de la Hepatitis A o B en transfusiones de hemoderivados. Fue finalmente identificado en 1989 por Choo et al⁸² y el equipo de Michael Houghton de la Chiron Corporation.

El primer simposio internacional dedicado a esta infección se celebró en 1992 en Venecia, Italia, pocos años después de su descubrimiento, y fue promovido por el equipo que lo identificó. En los años siguientes, el VHC ha sido reconocido como un problema de salud mundial y una de las causas más importantes de morbilidad asociada a daño hepático. En las últimas dos décadas, los descubrimientos de la estructura y funcionamiento básico del virus han permitido enormes avances en el tratamiento, con una oleada de fármacos antivirales de acción directa (AAD) que comenzó con el Sofosbuvir (Sovaldi®) en 2013 como pionero, con tasas de curación cercanas al 100% que han hecho factible la planificación de estrategias de eliminación del virus en un futuro cercano.

I.2.2. Virología

I.2.2.1 Estructura viral

El virus de la hepatitis C (VHC) es un virus ARN perteneciente al género Hepacivirus y a la familia Flaviviridae. Su estructura fundamental la conforma el core o la proteína de la cápside, y una envoltura lipídica conformada por glucoproteínas, habitualmente referidas como proteínas de la envoltura E1 y E2. En su interior se encuentra la nucleocápside, que se caracteriza por su forma icosaédrica⁸³.

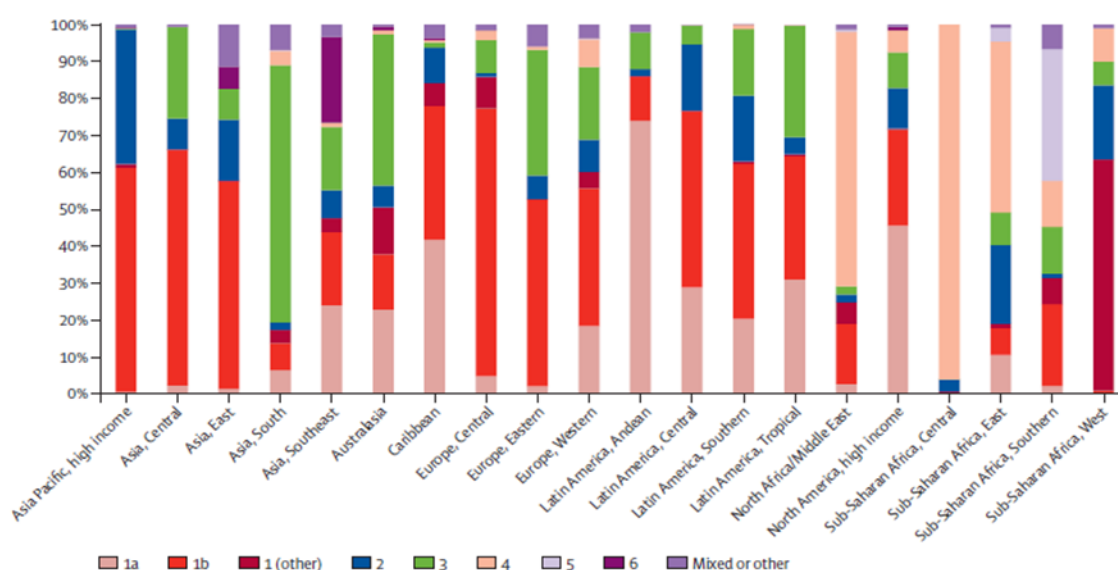
Figura 21: Estructura del VHC

Posee una cadena simple de ARN constituida por 9.600 nucleótidos y su genoma consta de dos regiones no codificantes (5' y 3') que enmarcan una región de lectura abierta (ORF) que abarca casi todo el genoma y codifica una poliproteína de 3.010 aminoácidos (figura 23).



En el extremo amino-terminal de la región 5' de esta ORF se encuentran los genes que codifican las proteínas estructurales fundamentales del virus: el core o nucleocápside y las proteínas de la envoltura (E1 y E2). Estas regiones poseen una gran variabilidad secundaria a una alta tasa de mutaciones, que son las responsables, en parte, de los mecanismos de escape a la respuesta inmune y a su vez explican las dificultades para la conformación de una vacuna.

Figura 22: Distribución geográfica genotipos VHC⁸⁴

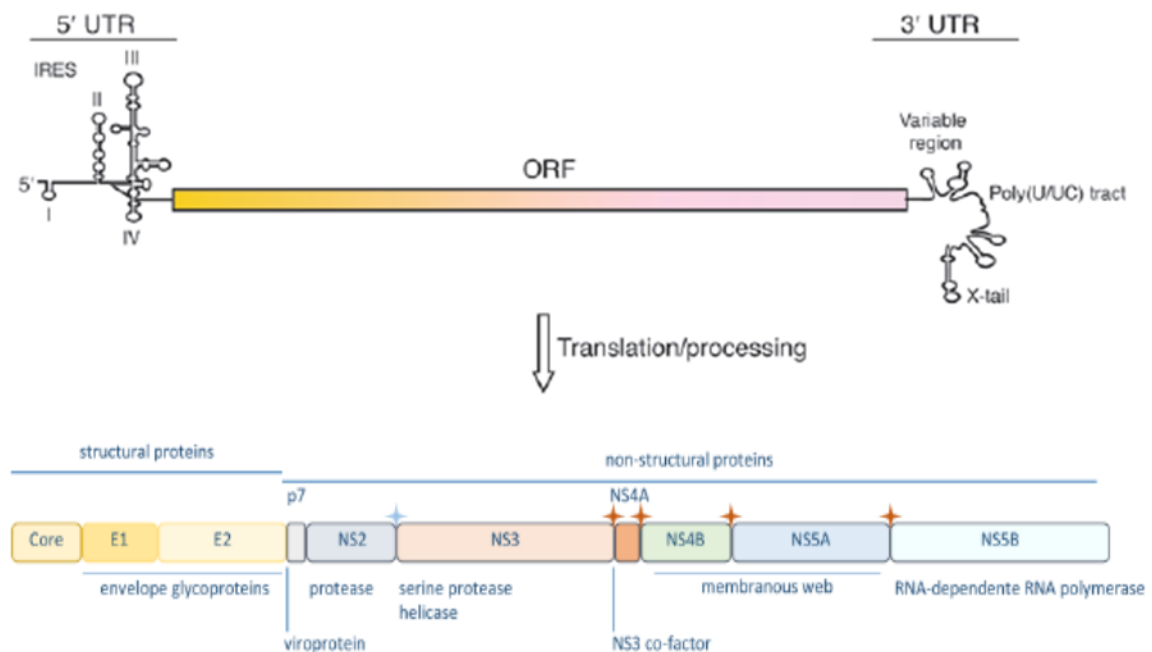


Existen hasta 8 subtipos de genotipo distintos, si bien los más relevantes por su prevalencia a nivel mundial son los 6 primeros incluyendo dos subtipos de genotipo 1 (1a y 1b) el 2, 3, 4, 5 y 6, con gran variabilidad según el área geográfica como se ilustra en la **figura 22**. En nuestro medio el más frecuente es el genotipo 1, y concretamente en España el subtipo 1b^{83,84}.

1.2.2.2. Proteínas no estructurales

Cada una de las subunidades proteicas tiene funciones específicas y viene codificada por regiones concretas del ARN viral tal y como se esquematiza en la **figura 23**⁸³

Figura 23: Subunidades proteicas del VHC⁸³



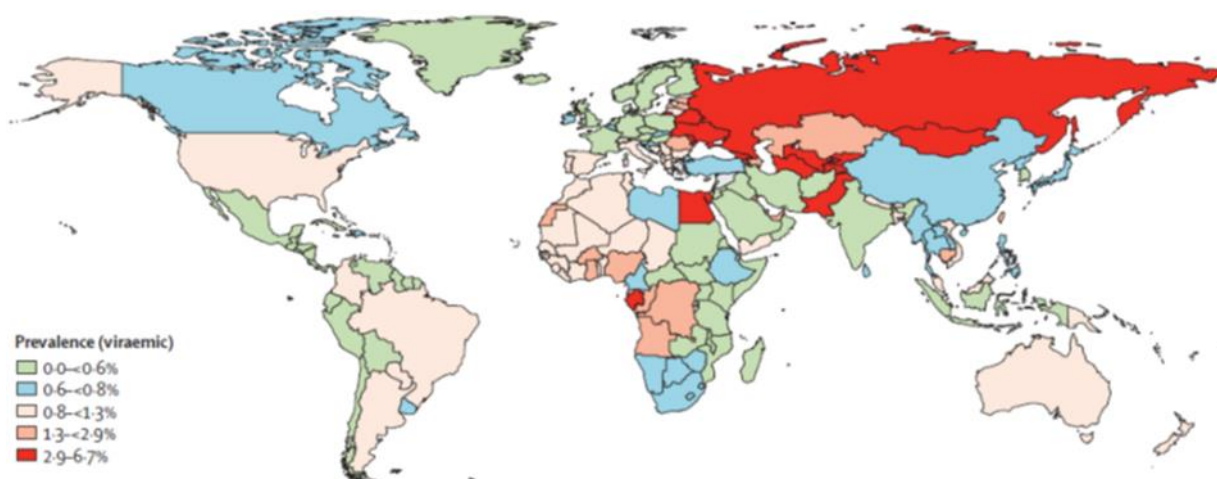
En el extremo 3' se sitúan los genes no estructurales (NS1 a NS5) que codifican distintas proteínas: NS1 regula la respuesta inmune, NS2 y NS3 codifican una helicasa y una proteasa, NS4B y NS5A juegan un papel importante a la hora de facilitar la replicación viral intracelular, al conformar la denominada red membranosa intracelular o complejos de replicación intracelular. Además de las funciones relacionadas con la reproducción viral, NS3, NS4A y B y NS5A, están directamente implicados en la evasión del VHC del sistema inmune innato, al interceptar en varios pasos los receptores reconocedores de patrones moleculares asociados a patógenos (PAMPs) interrumpiendo la secreción de interferón y otras citocinas proinflamatorias y por tanto inhibiendo la respuesta inmune intracelular^{83,85}. Dicha interacción se esquematiza en la **figura 24**.

El NS5B, tiene una especial relevancia al codificar una RNA-polimerasa fundamental para la replicación del virus. La identificación de estas proteínas no estructurales y su función ha sido clave en la elaboración de los AAD al convertirse en las principales de dianas de tratamiento.

sucede cuando se realiza la determinación del ARN viral mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Si tenemos en cuenta que se estima que el 30% de los pacientes infectados se curan espontáneamente, se suele considerar que sólo el 60-70% de los pacientes seropositivos presentarían una infección activa.

Hasta hace unos años se estimaba que habría alrededor de 170 millones de personas afectadas en el mundo⁸⁷. Sin embargo, los estudios realizados recientemente por el observatorio Polaris⁸⁴, en el que se incluyen más de 6000 estudios de más de 100 países distintos, rebajan la estimación de la población mundial virémica a 71 millones, con una prevalencia virémica global del 1%⁸⁴.

Figura 25. Prevalencia de infección por VHC en distintas partes del mundo⁸⁴



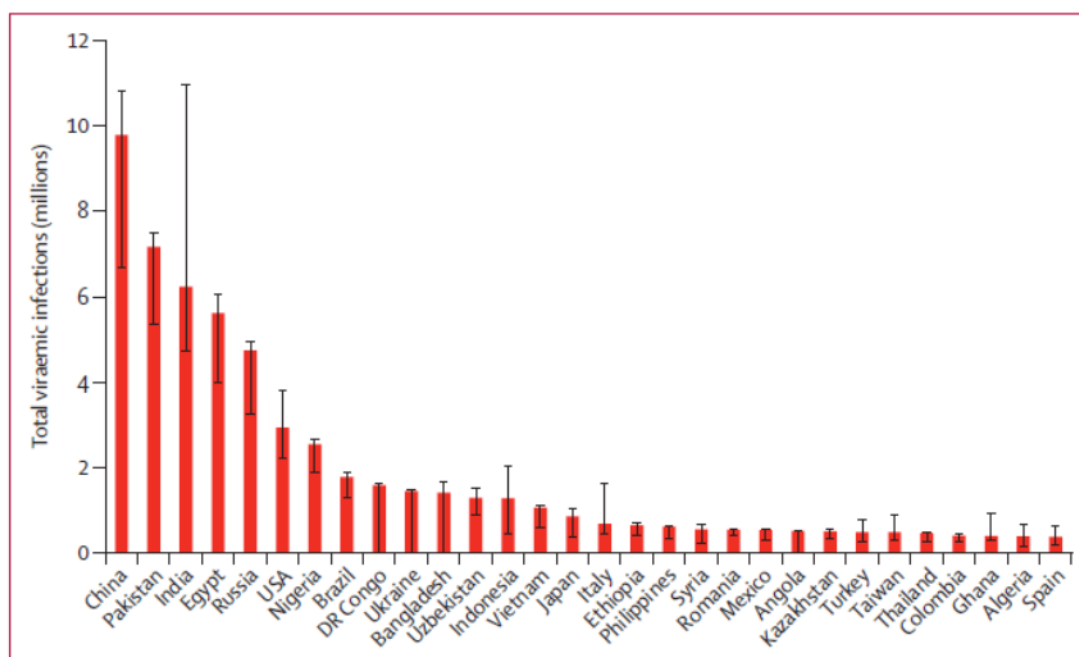
El mayor volumen de pacientes infectados la encontramos en Asia, donde se concentra aproximadamente la mitad de la población mundial infectada. Hay zonas con alta densidad de población y prevalencias medias y altas, como por ejemplo China, mientras que en otros países con menor población presentan una alta prevalencia de infección como ocurre en Pakistán o en Egipto, donde se alcanzan prevalencias

cercanas al 7%, por lo que aportan una fracción importante a la cifra global de pacientes infectados.

En la **figura 25** se ilustran los países con mayor número de pacientes y que incluyen al 80% de los pacientes infectados en el mundo, estando China en el primer lugar.

La distribución de los distintos genotipos también es muy variable, siendo en nuestro medio el subtipo 1 el dominante. La distribución geográfica por genotipos puede verse en la **figura 22**).

Figura 26. Países con el 80% del total mundial de pacientes virémicos⁸⁴



En nuestro medio, Europa occidental, encontramos una prevalencia media baja, por debajo del 1% (0-4-0,8%)⁸⁴, que contrasta con Europa del este, una de las áreas de alta prevalencia, que llega a alcanzar un 3.3% (2,1-3,4%). Si nos ceñimos a la población mediterránea la prevalencia oscila entre el 1 y el 3%, al confluir países con baja prevalencia como España o Francia con países de alta prevalencia como Egipto.

En lo que hace referencia a España, cabe destacar el reciente estudio PrevHEP-Ethon⁸⁸ llevado a cabo entre 2015 y 2017, en el que participaron más de 12.246 sujetos sanos de 20 a 74 años de edad, repartidos entre Cantabria, Madrid y Valencia, a los que se les realizó el test serológico y la PCR del VHC⁸⁸. Los resultados de este estudio han permitido actualizar de manera precisa los datos epidemiológicos en España, con unas cifras de seropositivos por debajo de las estimaciones previas, y especialmente bajas en la proporción de pacientes virémicos. Así la prevalencia global previa, cifrada en 1,8% hace unos 10 años⁸⁹, se redujo a un 1,2% (0,8-1,2%) de prevalencia global con un 25,9% de pacientes virémicos. Es decir, un 0,31% del total, lo cual supone una estimación de menos de 100.000 pacientes con infección por VHC activa en España, muy por debajo de las estimaciones previas.

El grupo de población con mayor porcentaje de positivos fue el comprendido entre los 50 a 74 años, con una prevalencia del 1,6% así como una mayor proporción de hombres VHC+. Los datos arrojados por este estudio, junto a el abaratamiento progresivo de los tratamientos con AAD, ha permitido demostrar que una estrategia de eliminación como plantea la OMS para 2030 a nivel nacional sería coste-eficaz, especialmente en los grupos de edad por encima de 45 años, tal y como demuestra el estudio liderado por este mismo grupo de investigadores⁹⁰.

1.2.3.2 Contagio y Factores de Riesgo de transmisión

El contagio del VHC se produce a través de la exposición a sangre infectada. Las vías de transmisión de VHC son la parenteral, la sexual y la vertical postparto, si bien esta última tiene una importancia mucho menor que las anteriores.

Antes del control estricto y hasta el descubrimiento del virus, una de las fuentes más importantes de contagio de la denominada hepatitis no-A no-B, fueron los bancos de sangre y los procedimientos médicos invasivos como cirugía, endoscopias o hemodiálisis. A día de hoy, aún permanece como uno de los factores de riesgo fundamentales el haber recibido una transfusión antes de 1992, cuando empezaron a testarse de manera sistemática todas las donaciones en los bancos de sangre. El uso de drogas por vía parenteral, es el mecanismo de transmisión por VHC más efectivo, habiéndose descrito virus viables en jeringuillas contaminadas hasta 9 semanas después de su uso⁹¹. Fue uno de los factores de riesgo más importantes de contagio, con especial relevancia durante el alto índice de consumo de heroína en la década de los 80, si bien todavía sigue representando una importante fuente de contagio, especialmente en grupos de alto riesgo como los presos⁹².

La transmisión sexual por vía vaginal es poco eficaz con una baja incidencia de contagio en pacientes con pareja estable que practiquen sexo por vía vaginal, donde de hecho no suelen recomendarse métodos de barrera⁹³. Sin embargo existen conductas de riesgo asociadas a transmisión sexual de VHC; como la promiscuidad sin métodos de barrera o el sexo anal, al presentar un alto riesgo de lesiones mucosas. También son prácticas de riesgo el sexo oral, especialmente en pacientes con encías sangrantes y el sexo vaginal durante el periodo menstrual.

La transmisión vertical es menor del 3% y no se contraindica la lactancia materna ni el parto vaginal^{94,95}

De cualquier manera, en el momento actual en la mayoría de las ocasiones se desconoce la causa de contagio (idiopáticas), aunque también se describen casos en pacientes hemodilizados o que reciben tratamientos invasivos, o en personas que han sido sometidas a tatuajes.

En las siguiente tabla se resumen las conductas y factores socioeconómicos de riesgo.

Tabla 6. Factores de riesgo de infección por VHC

Factores del huésped	Factores ambientales	Factores histológicos
• Sexo masculino • <u>Nacidos 1945-1965</u> • Infección VIH • <u>Transfusión antes de 1992</u> • Madre VHC+	• Bajo nivel socio-cultural • <u>Presos</u> • Sanitarios • Convivencia VHC+	• <u>UDVP</u> • Promiscuidad sexual • <u>Sexo anal/oral</u> sin protección • Piercings/tatuajes

*Se subrayan los de mayor relevancia

Un grupo de especial relevancia al compaginar de manera muy frecuente varios de los factores de riesgo arriba comentados, especialmente el uso de drogas y las conductas sexuales de riesgo, son los pacientes ingresados en prisión. En este colectivo, se estima que la prevalencia alcanza el 22,7% en España⁹², con un riesgo entre 10 y 15 veces superior al de la población general⁹⁶. Además, presentan altas tasas de reinfección, que se sitúa en torno al 10% de los pacientes que alcanzan una respuesta viral sostenida (RVS)⁹⁷

I.2.4. Historia natural de la enfermedad

Tras provocar una hepatitis aguda, habitualmente asintomática, la infección crónica por el VHC suele seguir un curso lento y en la mayoría de las ocasiones asintomático, hasta que se desarrollan las complicaciones asociadas a la enfermedad.

I.2.4.1. Fase de hepatitis aguda

En el momento del contagio, la hepatitis aguda por VHC no presenta manifestaciones clínicas en el 85% de los casos, aunque pueden detectarse alteraciones en las pruebas de función hepática, con un aumento mayor de 10 veces del límite superior del nivel normal de transaminasas. En el infrecuente caso de pacientes con sintomatología, lo más habitual es la presentación con ictericia, malestar general y astenia⁹⁸.

Se estima que únicamente el 30% de los pacientes es capaz de lograr una curación espontánea del VHC, lo que demuestra la eficacia del VHC a la hora de burlar el sistema inmune innato, tal y como se comentó en los párrafos anteriores.

En esta fase, el test diagnóstico más eficaz es la detección de ARN viral, ya que el test serológico puede obtener resultados falsos negativos las 6-8 semanas de incubación hasta que se produce la seroconversión⁹⁹.

I.2.4.2. Fase de Hepatitis crónica

Se estima que aproximadamente, el 70-80% de las infecciones por VHC se cronifican. Se considera que se ha desarrollado una hepatitis crónica cuando la infección persiste activa más allá de los primeros seis meses tras el contagio, siendo en estos casos la curación espontánea anecdótica⁹⁸. La mayoría de las hepatitis crónicas cursan de manera asintomática, o con síntomas leves e inespecíficos, como astenia o dolor sordo en hipocondrio derecho⁸⁶. Esta fase es la predominante, y cobra una relevancia

muy notable, ya que una parte importante de los pacientes con infección crónica por VHC, que en España alcanza alrededor del 40%, desconocen su enfermedad⁸⁸, lo que favorece su transmisión.

1.2.4.3. Manifestaciones extrahepáticas

El diagnóstico de la enfermedad suele realizarse tras detectarse una alteración de las enzimas hepáticas. Sin embargo, con frecuencia son las manifestaciones extrahepáticas las que pueden hacer sospechar esta infección, ya que se presentan en aproximadamente el 20% de los casos. La mayoría de estos trastornos se asocian a fenómenos de base autoinmune, generalmente por el depósito de inmunocomplejos, así como trastornos linfoproliferativos, si bien en los últimos años se han descrito otros trastornos no asociados con la alteración hepática ni con fenómenos autoinmunes sino a un estado proinflamatorio crónico motivado por la propia infección por VHC; como un aumento de riesgo cardiovascular, resistencia a la insulina y diabetes. En la **tabla 7** se recogen las manifestaciones extrahepáticas más comunes. Destaca especialmente la crioglobulinemia, una vasculitis de pequeño vaso por depósito de inmunocomplejos y manifestaciones fundamentalmente cutáneas, que hasta en el 80% de los casos se debe a una infección crónica por VHC¹⁰⁰.

Tabla 7. Principales manifestaciones extrahepáticas de los pacientes con infección por VHC¹⁰⁰

Relacionadas con el sistema inmune	Relacionadas con la inflamación
• Crioglobulinemia mixta • Vasculitis crioglobulinémica • Linfomas B • Síndrome seco • Artralgias y mialgias • Producción de autoanticuerpos • Panarteritis nodosa • Gammapatías monoclonales • Trombocitopenia inmune	• Diabetes mellitus tipo 2 • Resistencia insulínica • Glomerulonefritis • Insuficiencia renal • Astenia • Deterioro cognitivo • Depresión • Poliatritis y fibromialgia • Trastornos cardiovasculares: ictus, cardiopatía isquémica • Deterioro calidad de vida

1.2.4.4. Fibrosis hepática y desarrollo de cirrosis

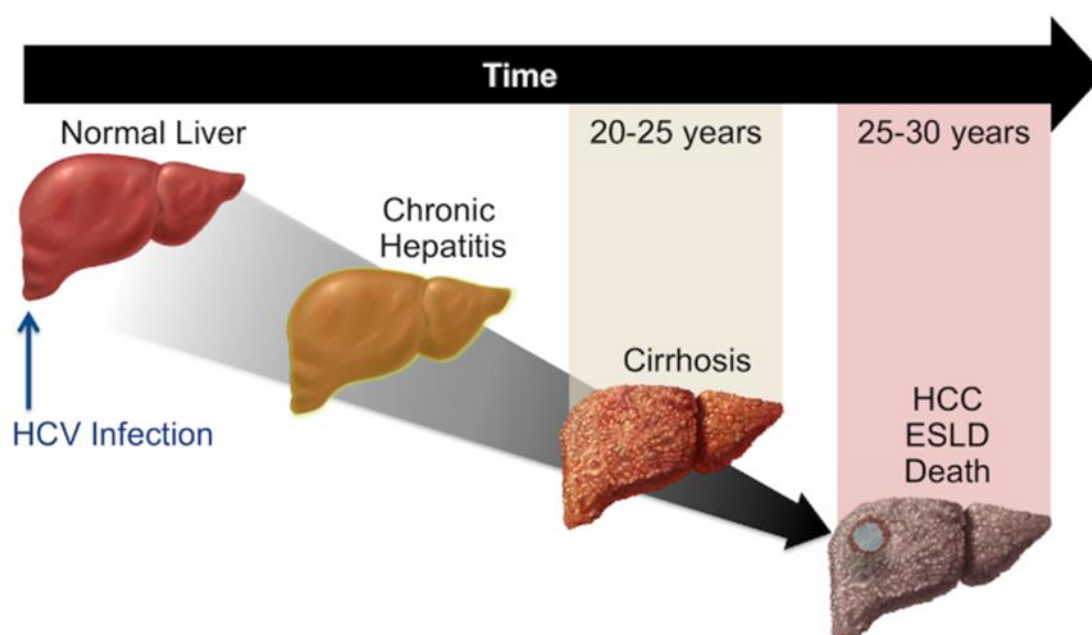
La evolución de la enfermedad en la fase crónica es muy variable. La mayoría de los pacientes permanecen en fase crónica asintomática sin desarrollar complicaciones durante largos años, mientras que otros acaban desarrollando una cirrosis o un hepatocarcinoma en un transcurso de entre 10 y 30 años^{98,101}. El factor clave es el desarrollo progresivo de fibrosis hepática hasta alcanzar el punto de no retorno de cirrosis hepática, proceso que suele desarrollarse en un plazo de entre 20 y 30 años en el 20% de los pacientes con infección crónica por VHC.^{98,102}

Si bien muchos pacientes no llegan a desarrollar manifestaciones clínicas ni cirrosis, en todos los pacientes se observa una inflamación crónica y una fibrosis que progresa a mayor o menor velocidad, pero que es irreversible, al menos en su totalidad.

La fibrosis hepática se desencadena como respuesta al daño tisular producido por la infección del VHC en un intento de reparar y remodelar el tejido hepático tras el daño tisular. La infección por VHC desencadena una lesión directa del hepatocito y también indirecta al desencadenar una respuesta inflamatoria que también daña el tejido hepatocitario^{98,102}. El daño que parece más vinculado al desarrollo de fibrosis hepática es el desencadenado por la propia respuesta inflamatoria, concretamente la liberación de factor de crecimiento transformante beta (TFG-Beta), que estimula a las células estrelladas, que se extienden entre las capas de hepatocitos y que son la fuente primaria de matriz extracelular, rica en colágeno, que determina el desarrollo de puentes de fibrosis⁸⁵.

A diferencia de lo que ocurre durante la fase aguda, la respuesta inflamatoria en la fase crónica está mediada por la inmunidad adaptativa, concretamente por los linfocitos T. Los mecanismos de evasión del VHC a la respuesta innata ya comentados, determinan que la respuesta adaptativa mediada por linfocitos T sea poco eficaz, con una producción de interferón muy mermada, que explica los largos periodos sin síntomas y escasa inflamación objetivados en muchos pacientes⁸⁵. Sin embargo, juegan un papel importante a la hora del desarrollo de fibrosis, al controlar la respuesta inflamatoria. Así, hay estudios que correlacionan los niveles de IL-8 producidos por células CD4 reguladoras (FOXP3) y el grado de fibrosis en modelos celulares¹⁰³.

Figura 27: Evolución de la infección por el VHC⁹⁸



HCC: Hepatocarcinoma; ESLD: End stage liver disease

Existen varios factores que se asocian a una progresión más rápida de la fibrosis y mayor probabilidad de desarrollo de cirrosis hepática y hepatocarcinoma. Algunos están relacionados con el huésped y su medio, mientras que otros guardan relación con las características de la lesión histológica, aunque los más importantes son los relacionados con el huésped. Estos factores se resumen en la **tabla 8**.

Así, estudios en pacientes con hepatitis postransfusional indican que al menos el 20% de los sujetos que se infectan con 40 o más años, desarrolla una cirrosis en los primeros 15 años^{102,103}. Sin embargo, tan sólo un 5% de pacientes infectados a través de inmunoglobulinas en edad joven desarrolla una cirrosis tras 20 años de infección. La inmunosupresión parece jugar también un papel clave, habiéndose descrito periodos de progresión a cirrosis hepática hasta 3 veces más cortos en pacientes coinfectados con VIH o trasplantados (7 años de media vs 21)^{104,105}

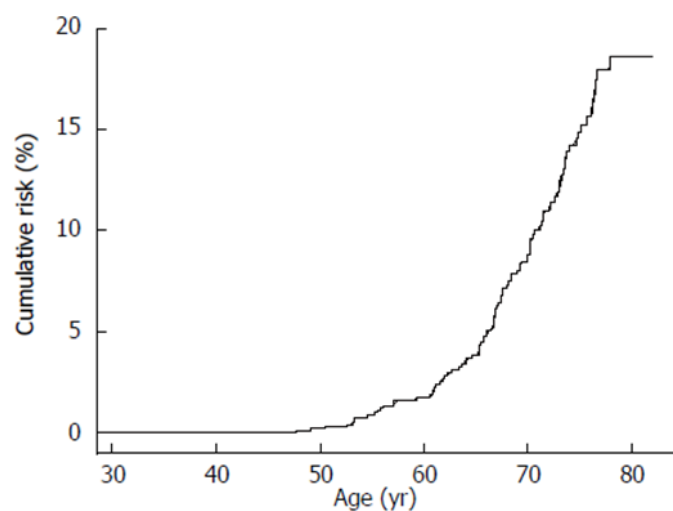
Tabla 8. Factores de riesgo de progresión a fibrosis

Factores del huésped	Factores ambientales	Factores histológicos
• Sexo masculino • Edad de infección >50 • IMC alto • Diabetes mellitus tipo 2	• Consumo OH • UDVP	• Necroinflamación • Fibrosis • Sobrecarga férica

1.2.4.5. Riesgo de hepatocarcinoma (HCC)

Como ya se ha comentado en apartados anteriores, el desarrollo de HCC es una de las complicaciones más graves de la infección por VHC, que continúa siendo la causa más frecuente de HCC y trasplante en nuestro medio. Tal y como ilustra la figura 28, el riesgo aumenta de manera significativa con la edad y el desarrollo de cirrosis¹⁰⁶.

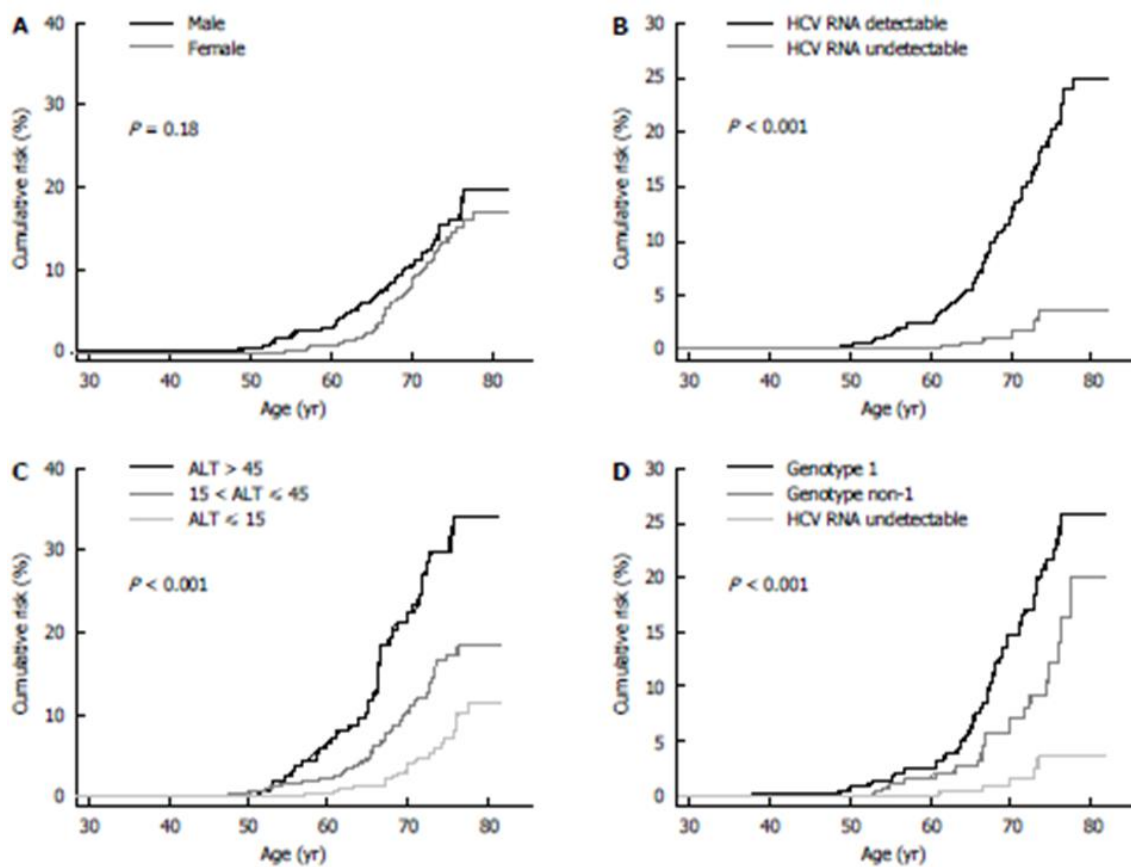
Figura 28. Riesgo acumulado de HCC en pacientes VHC+ entre los 30-80 años¹⁰⁶



Los factores fundamentales son la edad y el tiempo de infección, aunque el estudio prospectivo REVEAL¹⁰⁷, llevado a cabo en más de 23.000 pacientes que fueron seguidos durante un año en Taiwan, permitió identificar otros factores de riesgo de desarrollo de HCC asociados a la propia infección. Así, tras ajustar por posibles factores de confusión, como la edad, el tabaco o el alcohol, se identificaron como factores independientes de desarrollar HCC, el mantener una infección activa con RNA detectable, el genotipo 1b, así como un aumento persistente de transaminasas (ALT), tal y como se ilustra en la **figura 29**.

Figura 29. Riesgo acumulado 30-80 años de hepatocarcinoma según factores externos:

A) Género B) Presencia de RNA viral C) Niveles ALT D) Según genotipo¹⁰⁷



1.2.5. Diagnóstico de la infección por VHC

El diagnóstico por sospecha clínica es poco frecuente ya que, como se ha comentado en los apartados anteriores, la sintomatología es pobre y cuando la hay es inespecífica. Lo más habitual suele ser que el diagnóstico se sospeche tras detectar alteraciones en la bioquímica hepática, y por la sintomatología en caso de aparecer manifestaciones extrahepáticas ligadas al VHC.

Las técnicas diagnósticas se dividen de manera resumida en dos grupos, las técnicas serológicas, y la detección del ARN viral mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR). Secundariamente se suelen practicar pruebas para identificar la presencia de fibrosis y daño hepático que, a pesar de que no permiten el diagnóstico de la infección por VHC, son de gran utilidad.

1.2.5.1 Técnicas serológicas

Son las más extendidas y baratas. Detectan anticuerpos frente a los polipéptidos virales habitualmente del core, mediante la técnica de enzoinmunoanálisis (EIA) y tienen una sensibilidad y especificidad cercanas al 100%¹⁰⁸. Para confirmar los casos, o cuando hay dudas, se suele emplear la técnica de Inmunoblot®, que utiliza antígenos recombinantes y péptidos sintéticos, que reaccionarán si son reconocidos por anticuerpos presentes en el suero de pacientes con infección por VHC. Si bien son técnicas asequibles y que no requieren instalaciones avanzadas, tienen la importante limitación de no poder diferenciar una infección activa de una curada, al basarse en la presencia de anticuerpos y no de componentes del virus en sí¹⁰⁹.

1.2.5.2 Técnicas de detección de ARN viral

La detección de ARN viral mediante técnicas de amplificación génica (PCR) es una técnica de diagnóstico directo que puede detectar ARN del VHC en suero, hígado, u otros tejidos. Existen técnicas cualitativas y cuantitativas, siendo esta última de

especial interés al aportar información sobre la carga viral presente. La técnica de PCR es la utilizada también para la identificación del genotipo del virus, mediante sondas específicas para cada genotipo. Son de gran interés a la hora de elegir un tratamiento, si bien con la reciente aparición de los AAD pangenotípicos, el genotipado ha perdido cierta relevancia. La técnica de detección de ARN por PCR tiene tres ventajas fundamentales:

- a) Presenta una altísima sensibilidad y especificidad (mayor del 99%) al tener un umbral de detección habitual de entre 20 y 50 UI/ml
- b) Pueden ser útiles en fases iniciales de la infección, lo que es especialmente útil en hepatitis agudas, donde las técnicas de PCR son positivas a los 3 días de la exposición, mientras que las serológicas pueden permanecer negativas durante las primeras 8 semanas
- c) Permiten diferenciar infecciones activas de inactivas al detectar directamente ARN viral y no anticuerpos.

Figura 30: *Termociclador estándar para realizar PCR*



1.2.5.3. Valoración de la fibrosis y del daño hepático

1.2.5.3.1 Técnicas directas: Biopsia hepática: La *biopsia hepática* sigue siendo el patrón de referencia para valorar el grado de fibrosis en pacientes con infección crónica por VHC. La escala más extendida y utilizada en Europa es la escala Metavir¹¹⁰. Sin embargo, actualmente ha caído en desuso por varios motivos, que enumeramos a continuación:

- El tratamiento con AAD está indicado en todo paciente con VHC tenga cirrosis o no, dado su eficacia y buena tolerancia.
- La biopsia hepática es una técnica dolorosa con tasas de complicación no despreciables.
- Se han desarrollado una serie de técnicas indirectas no invasivas, como la elastografía, que permiten medir el grado de fibrosis e identificar a los pacientes cirróticos o precirróticos con cada vez mayor precisión y sin efectos secundarios

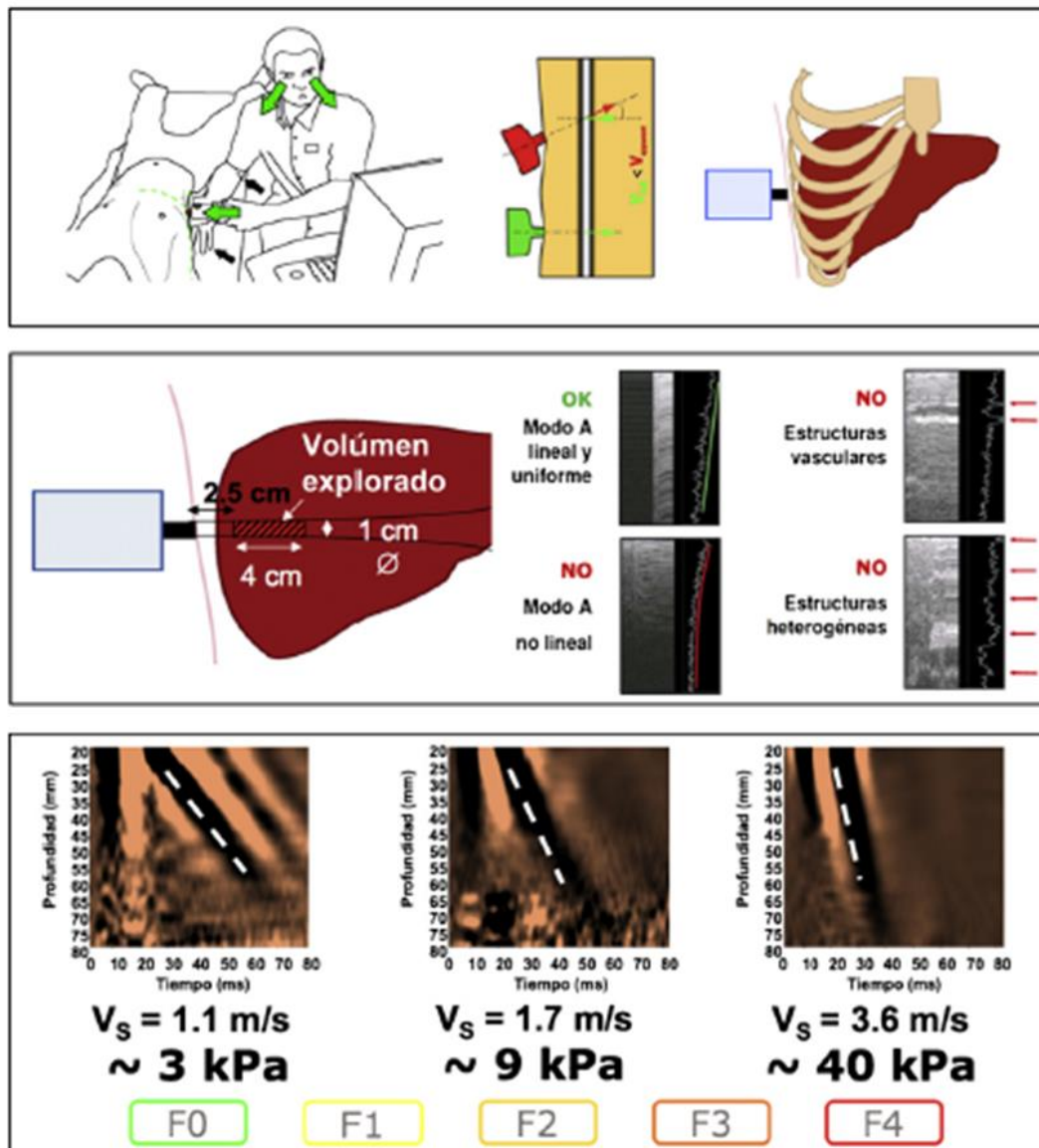
1.2.5.3.2 Técnicas indirectas para valorar la fibrosis: En las últimas guías se recomienda obtener una valoración no invasiva de fibrosis hepática¹⁰¹. Esto puede hacerse por varios métodos:

Elastografía hepática: Es la técnica más extendida debido a que es segura, barata, reproducible y está ampliamente validada. La de transición es la más extendida (Fibroscan®) junto a la de atenuación radiológica (ARFI). Su uso permite medir la rigidez hepática mediante ondas de ultrasonidos. Su funcionamiento se esquematiza en la **figura 31**, y consiste en una onda pulsátil vibratoria que penetra en el tejido hepático. Una onda de ultrasonidos que capta la velocidad a la que se propaga la primera onda, envía la información al ordenador que la procesa y genera una imagen correspondiente a la onda elástica con un valor de rigidez hepática medido en kilopascales (kPa).

Los grados de fibrosis (F) en personas con enfermedad hepática se dividen en 4 que van de F0 (normal) a F4 (máxima fibrosis o cirrosis). De acuerdo con esta escala, puede

clasificarse también a los pacientes en dos grandes grupos, los que presentan una fibrosis leve no significativa ($F < 2$) y los que presentan una fibrosis significativa ($F \geq 2$).

Figura 31. Características técnicas del Fibroscan®¹⁰¹.



Existen también una serie de escalas basadas en valores analíticos (plaquetas transaminasas etc) como el **FIB4** o el **APRI** que tienen su utilidad especialmente en

consultas de atención primaria, dado que presentan valores predictivos negativos útiles, si bien se prefiere la elastografía al proporcionar más información y estar más validada. Finalmente, la ecografía hepática permite identificar datos sugestivos de hipertensión portal, cirrosis y sus complicaciones incluyendo HCC.

I.2.6. Tratamiento de la infección por VHC

En la última década se ha vivido una auténtica revolución en relación con el tratamiento del VHC. Los avances en el conocimiento de la estructura genética y molecular del virus, han permitido la identificación de dianas que a su vez han servido como punto inicial del desarrollo de los tratamientos antiretrovirales de acción directa, que han cambiado radicalmente la vida y el pronóstico de estos pacientes. El primer fármaco de esta familia de AAD fue el Sofosbuvir (Sovaldi®), descubierto en 2010 y aprobado por la FDA (Food and Drug Administration, EEUU) en 2013. A lo largo de los años siguientes se han ido sumando numerosos AAD con distintas dianas y combinaciones, que han permitido alcanzar tasas de curación muy cercanas al 100%, en casi cualquier escenario y con muy escasos efectos secundarios, a diferencia de lo que sucedía con el interferón¹⁰¹.

I.2.6.1. Tratamiento con Interferón.

A pesar de que hasta hace pocos años, el tratamiento con interferón con o sin Rivabirina continuaba siendo el estándar, actualmente no se recomienda en ningún caso, ya que los AAD han demostrado en numerosos estudios ser muy superiores tanto en eficacia como tolerabilidad^{98,101}.

A modo de resumen y por entender el grado de revolución que han supuesto los AAD, los tratamientos más recientes basados en Interferón pegilado con Ribavirina, alcanzaban en el mejor de los casos tasas de curación en torno al 50% tras 12 meses de tratamiento, con frecuentes efectos secundarios de sintomatología pseudogripal muy desagradables, así como graves efectos secundarios psiquiátricos, especialmente relevantes al tratarse de un grupo con alta prevalencia de comorbilidades neuropsiquiátricas.

Para ponerlo en perspectiva, el ciclo de tratamiento habitual con los nuevos AAD es típicamente un comprimido oral diario durante 3 meses, con tasas de curación > 95% y efectos secundarios infrecuentes y muy leves, siendo excepcional la necesidad de suspender el tratamiento.

1.2.6.2. Objetivos de tratamiento:

Respuesta Viral sostenida y su impacto

El objetivo primario del tratamiento es alcanzar la respuesta viral sostenida (RVS), la cual se define como la ausencia de carga viral a las 12 semanas de haber finalizado el tratamiento y es sinónimo de curación de la infección por VHC⁹⁸. Esta RVS es de vital importancia, ya que, al eliminarse el virus del organismo, la inflamación, necrosis hepática y demás efectos perjudiciales ejercidos por el virus cesan, tanto a nivel hepático como sistémico. Esto permite evitar la progresión a cirrosis hepática en pacientes con fibrosis leve (F0-2 en Fibroscan) y las importantes complicaciones derivadas de la misma, lo cual supone un enorme impacto en la mortalidad, calidad de vida y de ahorro de recursos sanitarios. En pacientes con cirrosis ya establecida, mejora la mortalidad global, así como la relacionada con la hepatopatía¹¹¹. Por otro lado, disminuye el grado de hipertensión portal (HTP), minimiza el riesgo de

descompensación de la cirrosis, así como la necesidad de trasplante hepático ortotópico (TOH), permitiendo que hasta un 25 % de los pacientes salgan de la lista de espera de TOH, por mejoría de la función hepática tras alcanzar la RVS^{98,101,112}. En las **figuras 32, 33 y 34** se muestran gráficas que ilustran lo anteriormente expuesto.

Figuras 32 y 33. Curvas de mortalidad relacionada con hepatopatía (33) y global (34) en función según RVS¹⁰⁹

Fig.32

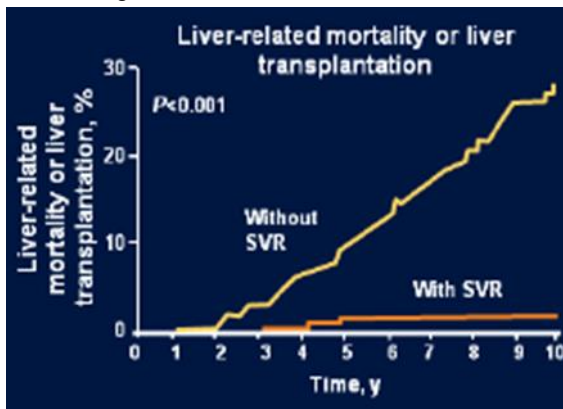


Fig 33

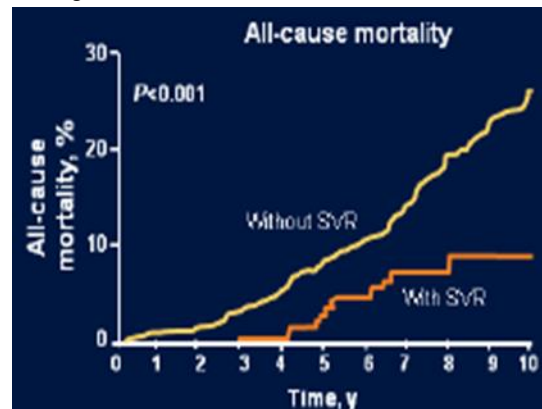
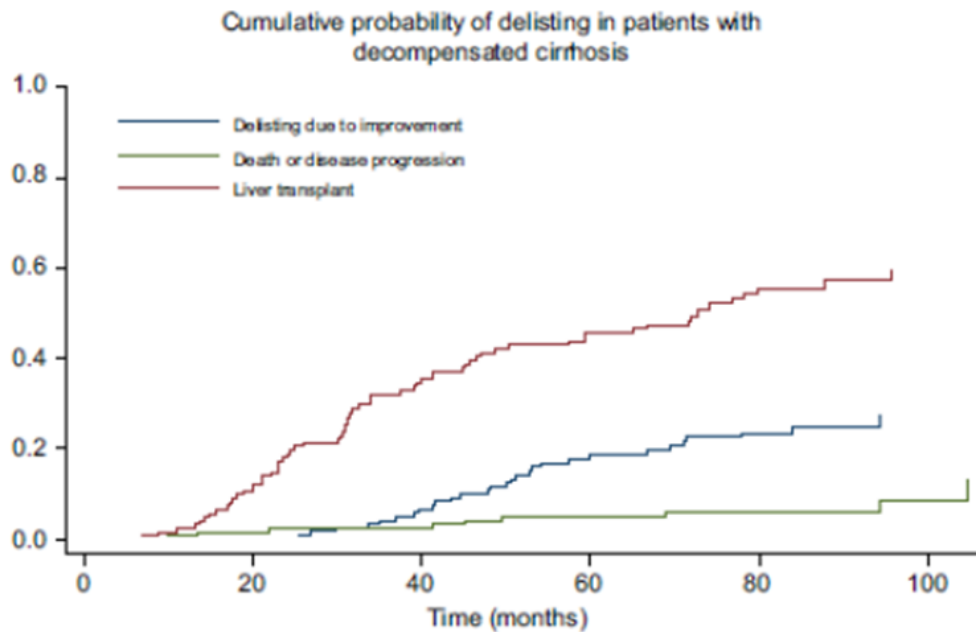


Figura 34. Incidencia acumulada de exclusión de lista de trasplante por fallecimiento, mejoría o trasplante en pacientes con cirrosis de VHC+ descompensada tratados con TARGA¹¹²



Debe tenerse en cuenta que los riesgos inherentes a la propia cirrosis, tal como el desarrollo de un HCC, no desaparecen completamente, por lo que deben continuar en vigilancia^{98,101}

1.2.6.3. Evaluación previa al tratamiento.

Según las guías europeas y españolas, todo paciente que vaya a iniciar un tratamiento AAD debe ser previamente evaluado por un especialista en Aparato Digestivo, ya que deben tenerse en cuenta numerosos factores a la hora de escoger una u otra combinación, así como la duración del tratamiento y posterior seguimiento.

Los puntos clave de evaluación previa al tratamiento son:

- Una visita presencial para identificar potenciales interacciones farmacológicas, comorbilidades, con especial atención a la insuficiencia renal crónica (IRC) y la coinfección por (VIH), y en especial la presencia de cirrosis previa con o sin descompensación actual.
- Una medida de fibrosis hepática, preferiblemente por elastografía, ya que puede variar la duración del tratamiento e identificar pacientes cirróticos compensados asintomáticos que requieran seguimiento posterior independiente del VHC.
- Valoración analítica general con transaminasas, bilirrubina, hemograma y coagulación, así como una carga viral y genotipo viral. Si bien el genotipo ha perdido relevancia con la llegada de los AAD pangenotípicos y ya no se considera imprescindible, se sigue recomendando si está disponible ya que puede ayudar a diferenciar reinfecciones de recidivas y a conocer la epidemiología de la infección en escenarios concretos como brotes de hepatitis aguda.

Durante el tratamiento no es necesario realizar visitas médicas de seguimiento, excepto en los pacientes con riesgo de complicaciones por su enfermedad hepática avanzada o en los que pueda existir duda del cumplimiento terapéutico. Los pacientes curados sin fibrosis o con fibrosis leve (F0-F2) pueden ser dados de alta una vez que se confirme la RVS, mientras que los pacientes con fibrosis significativa (>F2) y especialmente los cirróticos conocidos F4 o con descompensaciones previas, deben continuar el cribado estándar en consultas, ya que persiste el riesgo de HCC asociado a la propia cirrosis^{98,101}.

Pautas de tratamiento: Desde la introducción del Sofosbuvir, un inhibidor de la proteasa, han llegado numerosos nuevos AAD con dianas similares o en otras subunidades proteicas. A modo de resumen, se esquematizan en tres subgrupos según la diana implicada:

1. *Inhibidores de la proteasa NS2/NS3(-previr):* Grazoprevir, Glecaprevir, Simeprevir, Paritaprevir...
2. *Inhibidores de NS5A (-asvir):* Ledipasvir, Pibrentasvir Velpatasvir, Daclatasvir,...
3. *Inhibidores de la RNA polimerasa NS5B (-buvir):* Sofosbuvir, Dasbuvir.

Con los primeros AAD, tanto el genotipo, el tratamiento previo con interferón, la presencia de cirrosis, así como la insuficiencia renal crónica (IRC) y la edad, podían ser limitantes y determinar la duración y el tipo de tratamiento, en algunos casos de forma compleja. Sin embargo, con los AAD de última generación, pangenotípicos y válidos en pacientes con o sin cirrosis, estas limitaciones se han reducido al máximo facilitando de manera significativa el tratamiento. La combinación sofosbuvir/velpatasvir (SOF/VEL) demostró en el estudio ASTRAL 1¹¹³, una tasa de curación del 99% en 118 pacientes con infección por VHC que incluía pacientes con todos los genotipos y estadios de fibrosis, lo cual permitió generalizar el uso de regímenes pangenotípicos simplificando de manera significativa los tratamientos. El principal “talón de Aquiles” de (SOF/VEL) es la contraindicación en pacientes con IRC avanzada (estadio 4 o 5). Sin embargo, la segunda combinación pangenotípica Glecaprevir/Pibrentasvir (GLE/PIB), demostró eficacia y seguridad en el estudio EXPEDITION-4, al obtener tasas de respuesta del 98% en 102 pacientes de todos los genotipos, todos ellos con nefropatía avanzada, de hecho, la mayoría estaban en diálisis, con una duración únicamente de 8 semanas en pacientes no cirróticos¹¹⁴.

Así a modo de resumen, la recomendación más simplificada es la utilización de SOF/VEL 12 semanas en cualquier genotipo o estadio de fibrosis, salvo en nefropatía avanzada, o en su defecto, la combinación (GLE/PIB) en caso de nefropatía avanzada, durante 8 semanas en pacientes no cirróticos, ampliando el tratamiento a 12 semanas en caso de presentar cirrosis. Las distintas combinaciones de tratamiento recomendadas por la Sociedad Española de Hepatología en concordancia con las europeas se resumen en las **tablas 9 y 10**.

Tabla 9. Regímenes de tratamiento de la infección por VHC recomendados por la Sociedad Española de Hepatología en pacientes no cirróticos

<i>Pacientes no cirróticos</i>					
Pacientes	Experiencia tratamiento previo	SOF/VEL	GLE/PIB	LDV/SOF	EBR/GZR
Gen 1a	naïves	12 sem	8 sem	8-12 sem *	12 sem (RNA-VHC< 800.000 IU/ml)
	Experimentados a IFN	12 sem	8 sem	No	12 sem (RNA-VHC< 800.000 IU/ml)
Gen 1b	naïves	12 sem	8 sem	8-12 sem *	12 sem
	Experimentados a IFN	12 sem	8 sem	12 sem	12 sem
Gen 2	naïves	12 sem	8 sem	No	No
	Experimentados a IFN	12 sem	8 sem	No	No
Gen 3	naïves	12 sem	8-12 sem **	No	No
	Experimentados a IFN	12 sem	8-12 sem **	No	No
Gen 4	naïves	12 sem	8 sem	12 sem	12 sem
	Experimentados a IFN	12 sem	8 sem	12 sem	No
Gen 5	naïves	12 sem	8 sem	12 sem	No
	experimentados a IFN	12 sem	8 sem	12 sem	No
Gen 6	naïves	12 sem	8 sem	12 sem	No
	Experimentados a IFN	12 sem	8 sem	12 sem	No

Tabla 10. Regímenes de tratamiento de la infección por VHC recomendado por la Sociedad Española de Hepatología en pacientes cirróticos

<i>Pacientes con cirrosis compensada</i>					
Pacientes	Experiencia tratamiento previo	SOF/VEL	GLE/PIB	LDV/SOF	EBR/RZR
Gen 1a	naïves	12 sem	12 sem	12 sem	12 sem (RNA-VHC< 800.000 IU/ml)
	Experimentados a IFN	12 sem	12 sem	No	12 sem (RNA-VHC< 800.000 IU/ml)
Gen 1b	naïves	12 sem	12 sem	12 sem	12w
	experimentados a IFN	12 sem	12 sem	12 sem	12w
Gen 2	naïves	12 sem	12 sem	No	No
	Experimentados a IFN	12 sem	12 sem	No	No
Gen 3	naïves	12 sem	12 sem	No	No
	Experimentados a IFN	12 sem	16 sem	No	No
Gen 4	naïves	12 sem	12 sem	12 sem	12 sem
	Experimentados a IFN	12 sem	12 sem	12 sem	No
Gen 5	naïves	12 sem	12 sem	12 sem	No
	Experimentados a IFN	12 sem	12 sem	12 sem	No
Gen 6	naïves	12 sem	12 sem	12 sem	No
	Experimentados a IFN	12 sem	12 sem	12 sem	No

1.2.6.4. Tratamiento en grupos de riesgo.

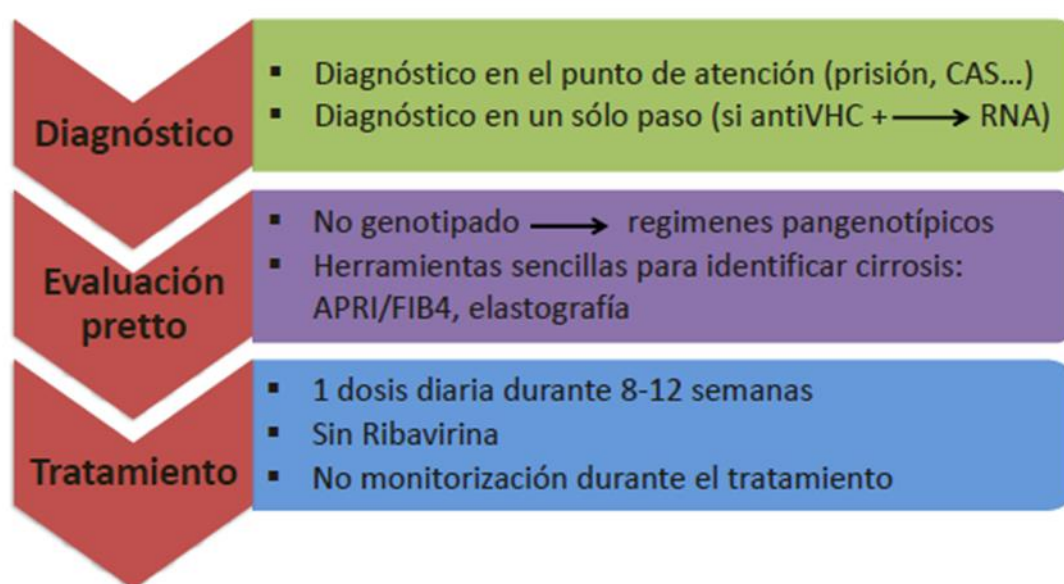
Como ya se ha comentado, existen grupos de alto riesgo con alta prevalencia de infección por VHC y que merecen una mención aparte por sus características especiales que dificultan su tratamiento, como por ejemplo la menor adherencia, la pérdida del seguimiento y altas tasas de reinfección. Los tres grupos más relevantes son los usuarios de drogas por vía intravenosa (UDVP), los pacientes coinfectados con VIH y los presos. Las recomendaciones generales en estos grupos se basan en intentar minimizar las visitas y las pruebas innecesarias con el objetivo de optimizar la adherencia al tratamiento. Estas recomendaciones se resumen en la **figura 35**.

Uno de los puntos clave en los pacientes coinfectados con VIH, son las altas tasas de reinfección por VHC, de hasta el 15%⁹⁷, por lo que se recomienda un esfuerzo

especial a la hora de cribar y tratar a este subgrupo de población para prevenir dichos contagios, debiendo tener especial precaución con las interacciones con los antiretrovirales para el VIH¹⁰¹.

Respecto a los UDVP, varios estudios han probado que la terapia con AAD es segura y eficaz en UDVP activos o previos, recomendándose siempre su tratamiento^{115,116}.

Figura 35. Recomendaciones para adherencia en pacientes de riesgo

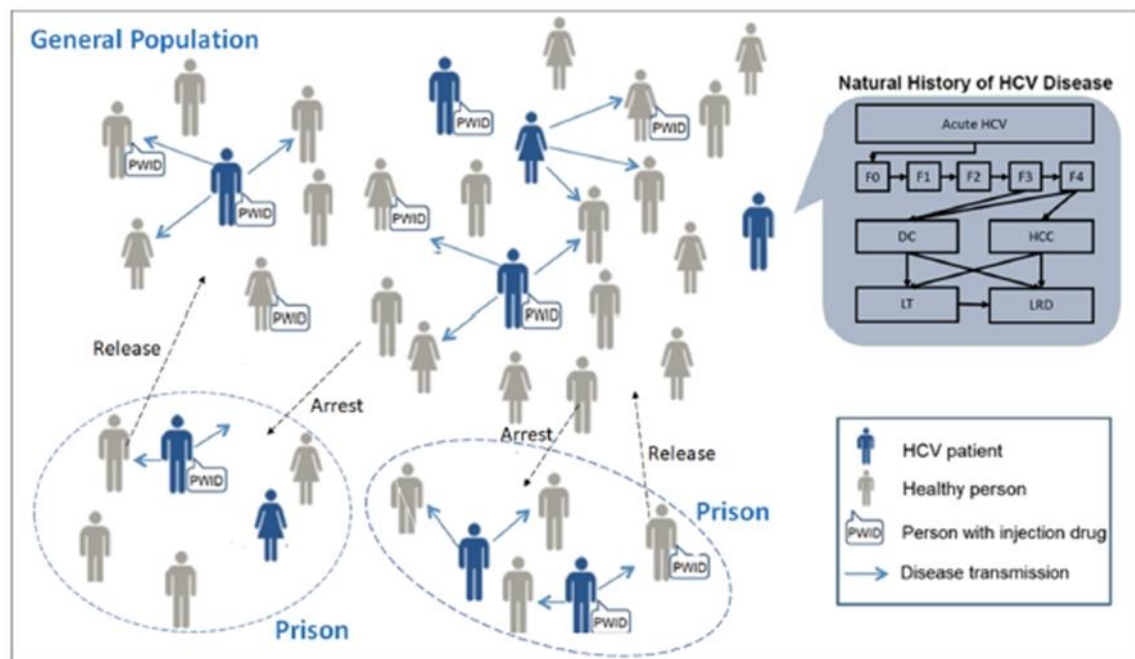


Quizás el grupo más relevante sean los presos, ya que frecuentemente aglutinan varios de los factores de riesgo más relacionados con la infección por VHC. La prevalencia de VHC es muy elevada, hasta 15 veces mayor que en la población normal, y tienen altas tasas de reinfección, representando por tanto uno de los reservorios y focos de contagio más relevantes del VHC⁹².

Esto hace que las estrategias de microeliminación en grupos de alto riesgo, como los centros penitenciarios, supongan uno de los pilares en la estrategia de eliminación global, ya que suponen una oportunidad de testar y controlar a estos pacientes de riesgo

habitualmente difíciles de seguir, y lo que es más importante, aunque se tiende a entender los centros penitenciarios como compartimentos estancos, la realidad es que existen múltiples interacciones con la población general que dificultarían sobremanera la eliminación del virus en caso de no tratar estos subgrupos^{92,117}, tal y como ilustra la **figura 36** de Ozden et al¹¹⁸

Figura 36. Esquema de interacción entre centros penitenciarios y la sociedad¹¹⁸



Sin embargo, pese a que esta recomendación epidemiológica no es nueva, existen varias barreras que han dificultado su implementación. En primer lugar y lo más importante, hasta hace pocos años, los tratamientos disponibles eran poco eficaces, de larga duración y con importantes efectos secundarios, lo cual hacía muy difícil su implementación en este grupo de pacientes¹¹⁹. Además, los sistemas de salud públicos, habitualmente con dificultades de presupuesto y no siempre ligados al sistema nacional de prisiones, han mostrado recelo a la hora de priorizar volúmenes importantes de

recursos en pacientes reclusos con altas tasas de reinfección dentro de los mismos centros penitenciarios.

De acuerdo con lo expuesto anteriormente, el grupo de Hepatología del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, liderado por el Dr. J. Crespo⁹², realizó en 2016 un estudio piloto en un centro penitenciario en Cantabria, ofreciendo testar y tratar con AAD a todos los reclusos de dicho centro, siguiéndolos posteriormente durante un año mediante telemedicina. En este estudio se incluyeron un total de 847 internos, el 99,5% aceptaron participar, tratando a un total de 86 pacientes virémicos, obteniendo una RVS del 96,9% sin ninguna reinfección tras un año de seguimiento. Por tanto, se demostró que, con la nueva generación de tratamientos, la estrategia de microeliminación en centros penitenciarios es factible y eficaz⁹².

Estudios de coste efectividad posteriores demuestran el enorme beneficio de esta estrategia tanto para los internos como para la población general y su coste-efectividad. Se estima que testar y tratar a todos los pacientes internos en prisión en España de 2019 a 2050, independientemente de la duración de la condena, evitaría 10.200 infecciones por HCV, y 8.300 muertes, el 90% de ellas en la comunidad no penitenciaria, con una relación coste-efectividad claramente favorable de 9.600 €/QALY¹¹⁸

1.2.6.5. Estrategia de eliminación 2030.

Tras la generalización de los AAD y al publicarse numerosos estudios en la vida real que corroboraron la altísima eficacia de los nuevos AAD, así como su alta tolerabilidad, la estrategia de eliminar la infección por VHC comenzó a establecerse como una meta alcanzable. Así, en 2015 la Organización Mundial de la Salud (OMS), en sintonía con otras instituciones sanitarias y gobiernos, estableció una estrategia global con el objetivo de conseguir la eliminación del VHC como problema de salud pública para el año 2030¹¹⁷.

Dicha estrategia define la eliminación como una reducción del 80% en las nuevas infecciones por VHC y una reducción del 65% en la mortalidad por VHC, a diferencia de la erradicación, que consiste en la desaparición global al completo de una enfermedad, únicamente lograda con la viruela y para la cual es imprescindible el desarrollo de una vacuna eficaz.

En España, el Plan Estratégico Nacional para el Abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud (PEAHC)¹²⁰ estableció cuatro líneas de acción: cuantificar la magnitud de la hepatitis C; definir el acceso al tratamiento con agentes antivirales directos (AAD); establecer mecanismos de coordinación para implantar la estrategia, y fomentar el avance en el conocimiento de la prevención, diagnóstico y tratamiento de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud (SNS) mediante actuaciones en I+D+I.

Tal y como establece la primera línea, una de las medidas más urgentes para planificar el tratamiento de manera generalizada y plantear estrategias de eliminación, es disponer de datos actualizados de la enfermedad en España. Este apartado queda resuelto tras el ambicioso estudio ETHON-PREVHEP multicéntrico, ya comentado previamente, en el que se demostró que la prevalencia de VHC en España era menor de la esperada, especialmente de pacientes virémicos, estimándose únicamente entre un 0,2 y un 0,4% de pacientes con infección activa y por tanto subsidiarios de tratamiento⁸⁸. A la luz de estos datos, en el estudio de Crespo et al⁹², quedó demostrado que la estrategia de cribar y tratar en todos los grupos de edad era coste efectivo, especialmente en los grupos de alto riesgo y en la población de entre 50 y 60 años⁹⁰.

Figura 37. Esquema de coste efectividad de eliminación de VHC poblacional por grupos de edad ⁹⁰

Age cohort [†]	Costs of the screening programme (€) [‡]				Efficiency of the screening programme				Cost effectiveness of treatment				
	Total number of subjects to screen (millions)	Viraemic subjects identified by screening	Unit cost/ subject screened	Total cost of screening (millions)	Unit cost/ viraemic subject identified (€)	NNS	Viraemic subjects as proportion of all viraemic subjects in	QALYs – treatment scenario	QALYs – natural history scenario	Costs – treatment scenario (€ millions)	Costs – natural history scenario (€ millions)	ICER €/QALY	ICER €/QALY screening and treatment
20–34	7.74	10,116	4.40	34.10	3,370	765	11.4	199,610	143,703	109.68	161.67	-930	Cost saving
35–39	3.72	5,669	4.44	16.49	2,909	656	6.4	103,563	76,354	59.07	83.90	-913	Cost saving
40–44	3.96	7,048	4.48	17.73	2,515	562	8.0	120,152	90,201	71.25	97.13	-864	Cost saving
45–49	3.74	10,858	4.95	18.53	1,706	345	12.3	170,575	130,522	106.41	137.24	-770	Cost saving
50–54	3.52	21,618	5.15	18.16	840	163	24.5	308,695	240,922	205.33	246.24	-604	Cost saving

Desde el año 2014 se han tratado en España más de 100.000 pacientes con estas nuevas combinaciones, consiguiéndose la curación en la mayor parte de ellos. A esto se deben sumar la estimación de los pacientes curados con combinaciones de interferón, estimando unos 150.000 pacientes curados en total. Sin embargo, se estima que un número importante de pacientes virémicos no ha recibido tratamiento ni se encuentra en el circuito de salud, por desconocer su infección, por el estigma social asociado, o por pertenecer a grupos de riesgo de exclusión social, como los presos o los inmigrantes¹²¹.

Por ello, es necesario implementar una búsqueda activa de pacientes fuera del sistema arriba indicado y facilitar el acceso al tratamiento a estos grupos. Como ya se ha comentado anteriormente, las estrategias de micro-eliminación en los centros de alto riesgo como los penitenciarios, son viables, eficaces y coste-efectivos, así como uno de los puntos clave en la eliminación, dada su alta prevalencia de infección por VHC y su repercusión en la población general. En definitiva, para lograr cumplir el objetivo de eliminación en 2030, tal y como aboga la AEEH, es necesario implementar una

estrategia nacional de eliminación de la infección por virus C, basándose en los siguientes pilares¹²²:

- 1) Cribado del VHC en función de la edad, de la existencia de factores de riesgo clásicos de adquisición de la infección, búsqueda activa de pacientes diagnosticados con anterioridad y desarrollo de estrategias de microeliminación en poblaciones vulnerables.
- 2) Simplificación del diagnóstico del VHC (diagnóstico en un solo paso diagnóstico) en el punto de atención del paciente.
- 3) Simplificación del tratamiento de los pacientes y mejora de los circuitos asistenciales.
- 4) Medidas de política sanitaria.
- 5) Establecimiento de indicadores de eliminación del VHC.

I.3. ALTERACIONES DEL METABOLISMO ÓSEO EN PACIENTES CON HEPATOPATÍAS CRÓNICAS

La osteoporosis es una complicación frecuente en la enfermedad hepática crónica, especialmente en las etapas finales de la enfermedad. De hecho, la hepatopatía crónica es uno de los trastornos que se incluyen entre las causas de osteoporosis secundaria en la herramienta FRAX®. Además, algunos tipos de hepatopatías crónicas, como las colestásicas, pueden acompañarse de otros trastornos, como la osteomalacia. Por ello, se ha acuñado el término “osteodistrofia hepática” para englobar la totalidad de los trastornos del metabolismo óseo en la hepatopatía crónica, fundamentalmente la osteoporosis y osteopenia, ya que la osteomalacia es excepcional salvo, como hemos comentado, en las situaciones de colestasis crónica^{123,124,125}.

La osteoporosis y osteopenia se relacionan con la edad de los pacientes y con la gravedad del daño hepático¹²⁶. Por tanto, si tenemos en cuenta el envejecimiento progresivo de la población general y la mejoría de la supervivencia en los pacientes con hepatopatía crónica avanzada, es de esperar que las alteraciones del metabolismo óseo cobren cada vez una mayor relevancia en estos pacientes. Ello, podría limitar de manera importante la calidad de vida de los enfermos con hepatopatías crónicas y suponer importantes costes para la sanidad pública.

Dado el carácter asintomático de la osteoporosis hasta que se producen las fracturas, y las importantes consecuencias derivadas de las mismas, las Guías de Práctica Clínica Europeas recomiendan evaluar la DMO en los pacientes cirróticos, y en pacientes con hepatopatías no cirróticas pero con factores de riesgo asociados, como las hepatopatías colestásicas, o el tratamiento con glucocorticoides^{123,124}.

I.3.1. Prevalencia de osteoporosis y fracturas en pacientes con hepatopatías crónicas

Existe cierta heterogeneidad en la prevalencia de osteoporosis en los pacientes con enfermedad hepática crónica, que guarda relación con la selección de los pacientes y con los criterios diagnósticos utilizados¹²⁷. De cualquier forma, se estima que la prevalencia de osteoporosis densitométrica alcanzaría el 30% en el conjunto de los pacientes con hepatopatías crónicas^{123,125}; pudiendo llegar a más del 40% en los enfermos con hepatopatías colestásicas o en fases avanzadas de cirrosis^{124,128}. Por otra parte, algunos metaanálisis recientes señalan que los pacientes cirróticos tendrían un riesgo al menos dos veces superior que la población general de sufrir osteoporosis, (OR: 2,52; 95%CI: 1,11; 5,69; P = 0,03)¹²⁹.

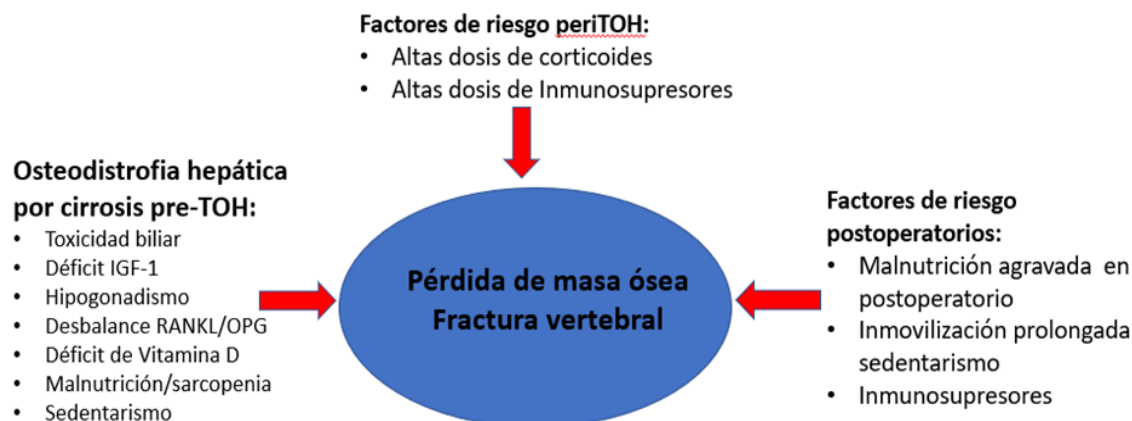
La prevalencia de fracturas también es heterogénea y oscila entre el 7 y el 35%^{126,130,131}. Por ejemplo, en una serie de 185 mujeres españolas con colestasis crónica, la prevalencia de osteoporosis densitométrica fue del 37% mientras que la de fractura alcanzó el 21%¹²⁶. De manera similar, hasta el 20% de los pacientes con colangitis biliar primaria (CBP) de la serie publicada por Menon et al¹³² en pacientes valorados en la Clínica Mayo, tenían osteoporosis. A resultados similares (26%) se llegó en otro estudio llevado a cabo recientemente en Japón¹³³.

Finalmente, en otra serie de 930 pacientes británicos con CBP se observó que el riesgo de fractura (cadera, cúbito y radio distal) duplicaba al observado en el grupo control (HR: 2,03 [IC 95%: 1,70-2,44]¹³⁴. Al igual que sucede en la población general, el riesgo de osteoporosis y de fractura es mayor en mujeres postmenopáusicas^{125,135}.

La osteoporosis aparece también con frecuencia en los pacientes con colangitis esclerosante primaria (CEP). En un estudio llevado a cabo en 237 pacientes, la prevalencia de osteoporosis fue del 15%, casi 25 veces mayor que la observada en el grupo control (OR: 23,8 [IC 95%: 4,6-122,8]). En estos pacientes, la pérdida de masa ósea guardó también relación con la edad, el IMC y la duración de la enfermedad¹³⁶.

En los pacientes con enfermedad hepática terminal, la prevalencia de osteoporosis densitométrica oscila entre el 24 y el 38%^{125,137}. Además, estos pacientes con frecuencia sufren fracturas. Esta situación es especialmente relevante en los pacientes sometidos a un trasplante hepático (TOH). Más de un tercio de los pacientes con enfermedad hepática en fase terminal, antes del trasplante, tienen osteoporosis¹²⁵. Además, estos enfermos experimentan una pérdida de masa ósea acelerada durante los primeros 6 meses después del trasplante, en los que la incidencia de fracturas, fundamentalmente vertebrales, alcanza el 25-35% de los casos¹³⁸. Existen varios factores que podrían explicar la alta prevalencia de osteoporosis en estas situaciones. Los pacientes en lista de espera de TOH presentan una hepatopatía grave a la que se asocia el importante efecto deletéreo del tratamiento inmunosupresor y glucocorticoideo sobre la masa ósea, así como el sedentarismo o el deterioro nutricional ya de por sí alterado en la cirrosis, que se agrava en las primeras semanas tras el TOH^{125,138}. En la **figura 38** se resumen los diferentes mecanismos implicados en la pérdida de masa ósea en torno al TOH.

Figura 38. Osteodistrofia hepática en el trasplante hepático



No obstante, en los últimos años, con la optimización del tratamiento inmunosupresor y la implementación de algunas medidas preventivas esta situación ha mejorado significativamente^{123,125,138}.

Por tanto, la osteoporosis es una complicación frecuente en la enfermedad hepática crónica, especialmente en las etapas finales de la enfermedad. La pérdida de DMO y el consiguiente aumento del riesgo de fractura se han descrito principalmente en las enfermedades colestásicas crónicas: CBP, y CEP, y en los estadios avanzados de la cirrosis hepática. El problema es más crítico en los pacientes trasplantados, cuando la pérdida ósea se acelera durante el período inmediatamente después de la cirugía. Sin embargo, hay menos información sobre la prevalencia de osteoporosis en otras enfermedades hepáticas, como por ejemplo la hemocromatosis, la hepatopatía alcohólica o la cirrosis de origen viral^{125,137,139}. En el caso de la hemocromatosis, se calcula que entre el 25% al 34% de los pacientes tienen osteoporosis^{139,140}. Así, en un estudio de 87 pacientes con hemocromatosis, de los que el 80% eran hombres y en los que no existían datos de cirrosis ni hipogonadismo, se constató que una cuarta parte de ellos tenía osteoporosis y el 41% tenía osteopenia¹³⁹. Por otra parte, la prevalencia de

fracturas se sitúa en algunos estudios en torno al 20% y guarda relación con el grado de afectación hepática¹⁴¹.

Sin embargo, en otros estudios se observa un discreto aumento de la prevalencia de fractura que no alcanzó significación estadística^{125,142}.

En cuanto a las hepatopatías de origen viral los resultados son heterogéneos y en ocasiones contradictorios, como comentaremos más adelante. De cualquier manera, las estimaciones sobre la prevalencia de osteoporosis en pacientes con cirrosis de etiología viral oscilan entre un 20 y un 45%¹⁴³.

También existe cierta controversia acerca de la posible relación entre la esteatosis hepática no alcohólica (NAFLD) y la osteoporosis. Algunos autores han comunicado la existencia de una disminución de la masa ósea en los pacientes con NAFLD así como un aumento del riesgo de fracturas^{144,145}, aunque en un metaanálisis reciente, Upala et al.¹⁴⁶ no encontraron diferencias entre la DMO de los pacientes con NAFLD y los controles.

En el caso de la hepatopatía alcohólica, la mayoría de los estudios señalan la existencia de un aumento de la prevalencia de osteoporosis, aunque, hay que tener en cuenta que el consumo excesivo de alcohol es un importante factor de riesgo de osteoporosis. Por ejemplo, los estudios del grupo de Guañabens et al.¹²⁵ muestran que la DMO lumbar está disminuida en varones alcohólicos con afectación hepática leve o sin enfermedad hepática en comparación con los controles. Además, la DMO mejoró después de 2 años de abstinencia. De hecho, el 29% de los pacientes alcohólicos tenían osteoporosis con una alta frecuencia de fracturas vertebrales radiológicas (36%), aunque hay que tener presente la alta incidencia de caídas en estos pacientes, por lo que muchas de estas fracturas podrían ser traumáticas.

Tabla 11. Prevalencia de osteoporosis y fracturas en las enfermedades hepáticas según su etiología

Causas de hepatopatía crónica	Prevalencia estimada
Colangitis biliar primaria	20-45%
Colangitis esclerosante primaria	15%
Hemocromatosis	25-34%
Cirrosis de origen viral	20-45%
Cirrosis de cualquier etiología	12-55%

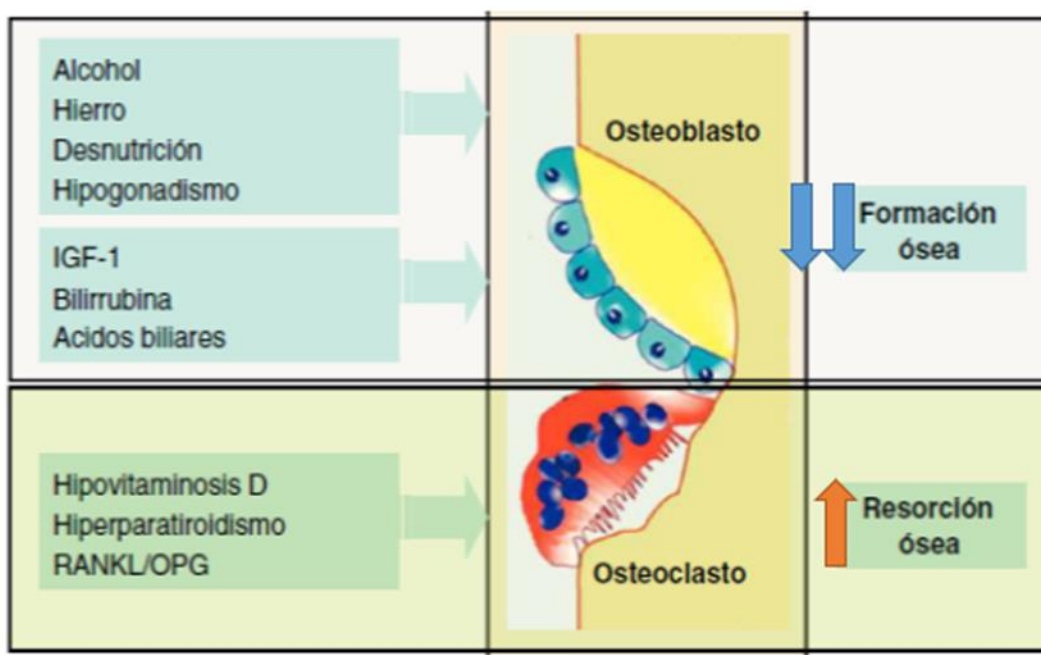
I.3.2. Patogenia de la osteodistrofia hepática

Los mecanismos patogénicos involucrados en esta pérdida de masa ósea son diversos y varían según la etiología de la hepatopatía, el grado de afectación hepática y la presencia de algunos factores de riesgo comunes a ambos procesos (alcohol) o que se dan con frecuencia en las cirrosis y que también son deletéreos para el hueso (sedentarismo, malnutrición o fármacos utilizados en el tratamiento de algunas hepatopatías). Como se ha comentado anteriormente, el hueso es un tejido dinámico, cuya estabilidad depende de un fino equilibrio entre la formación ósea, a cargo de los osteoblastos, con la resorción ósea, a cargo de los osteoclastos^{125,137}

En la hepatopatía crónica existen varios factores que alteran este equilibrio, favoreciendo una pérdida de masa ósea al aumentar la resorción osteoclástica y disminuir la síntesis osteoblástica, siendo esta última el factor más determinante^{124,125}. La mayoría de la evidencia disponible se basa en estudios de hepatopatías colestásicas y en post-TOH, siendo mucho más pobre en hepatopatías de otras etiologías, especialmente en las de origen viral.

En la **figura 39** tomada de una revisión llevada a cabo por Guañabens et al.¹⁴⁷ se recogen las causas relacionadas con este desbalance entre la formación y resorción que favorece la pérdida de masa ósea en los pacientes con trastornos hepáticos.

Figura 39. Factores que interviene en la patogenia de la osteodistrofia hepática¹⁴⁷



1.3.2.1. Factores que influyen negativamente sobre la actividad osteoblástica

Toxicidad por bilirrubina y ácidos biliares: Uno de los factores más estudiados y relacionados con la pérdida de actividad osteoblástica es el aumento de ácidos biliares y de bilirrubina no conjugada, situación que se produce en los pacientes con hepatopatía colestásica, así como en hepatopatías avanzadas de cualquier etiología. Estudios in vitro han demostrado que la bilirrubina no conjugada altera la proliferación y viabilidad de los osteoblastos en cultivo, así como su actividad en el proceso de mineralización ósea^{148,149}.

Así mismo, en estudios experimentales utilizando líneas celulares osteoblásticas con medios de cultivo enriquecidos en bilirrubina no conjugada, se demostró una reducción del Runx2, un factor de transcripción fundamental en la diferenciación celular osteoblástica¹⁵⁰.

Entre los ácidos biliares, el más estudiado ha sido el ácido litocólico, habiéndose demostrado que esta sustancia es también capaz de disminuir la viabilidad de las células osteoblásticas¹⁵¹. Se ha observado, a su vez que el ácido litocólico puede ejercer un efecto indirecto a través de del receptor de la vitamina D (VDR), al bloquear la expresión de genes implicados en la formación ósea que en condiciones normales serían activados por la vitamina D¹⁴⁷. El ácido litocólico tiene afinidad por el VDR, compitiendo con la vitamina D por la unión a su receptor. Este efecto cobra mayor importancia cuando en fases avanzadas de la cirrosis se desarrolla hipoalbuminemia, ya que la albúmina tiene una alta afinidad por los ácidos biliares, limitándose por tanto la cantidad de ácido litocólico unida a la albúmina y aumentando la fracción libre de esta sustancia, capaz de unirse al VDR. Si tenemos en cuenta lo anteriormente expuesto, sumado a que las hepatopatías colestásicas suelen afectar más a mujeres postmenopáusicas que frecuentemente requieren tratamiento corticoide por comorbilidades autoinmunes o la propia hepatopatía, se explica las altas tasas de osteoporosis registradas en este tipo de hepatopatías^{124,132}.

Factor de crecimiento similar a la insulina tipo 1 (IGF1): El factor de crecimiento semejante a la insulina tipo 1 (IGF1) desarrolla varias funciones de carácter anabólico, entre las que se encuentra el estímulo de la formación de masa ósea¹²⁴. Su síntesis es predominantemente hepática (>90%), y existen estudios que demuestran una significativa caída de los niveles de IGF1 en pacientes con hepatopatía crónica, incluso en fases iniciales de la cirrosis, cuando todavía los valores de bilirrubina, albúmina y protrombina son normales^{137,152}, lo que contribuiría a explicar el deterioro de la actividad

osteoblástica en los pacientes cirróticos. Esta idea se ve reforzada en estudios experimentales en ratas cirróticas, en los cuales se demostró un aumento de la DMO tras administrarles IGF1¹⁵³. Además, otras alteraciones como el aumento de producción de una isoforma de fibronectina con un dominio oncofetal en los pacientes hepatópatas, podrían contribuir a una menor formación ósea¹⁴⁷.

Aumento de los depósitos de hierro: El aumento de los depósitos de hierro, que característicamente presentan los pacientes con hemocromatosis podría también influir en la alteración de la formación ósea, ya que existen estudios que evidencian que el hierro provocaría una lesión directa sobre la actividad de los osteoblastos¹⁵⁴. Por otra parte, existen estudios que demuestran una mejoría de la DMO lumbar tras realizar flebotomías seriadas a pacientes con hemocromatosis¹³⁹.

Hipogonadismo: El hipogonadismo, se considera una de las causas de osteoporosis secundaria, ya que como se ha comentado anteriormente, las hormonas sexuales tanto masculinas como femeninas, son fundamentales en el mantenimiento de la masa ósea^{48,49}. Por ello, el hipogonadismo que frecuentemente se observa en pacientes con cirrosis avanzada, especialmente en la etílica y en la hemocromatosis, es otro de los factores que se considera implicados en el desarrollo de la osteodistrofia hepática¹⁵⁵.

Aumento de los niveles de esclerostina: En los pacientes con colangitis biliar primaria se ha descrito un aumento en los niveles de esclerostina, factor producido por los osteocitos que actúa inhibiendo la actividad osteoblástica a través del bloqueo de la vía Wnt¹⁵⁶. También se ha descrito un aumento de esta sustancia en los pacientes con consumo excesivo de alcohol y en pacientes con cirrosis hepática avanzada^{157,158}.

Factores de riesgo comunes y procesos relacionados con la afectación hepática o con su tratamiento que repercuten sobre el esqueleto: Existen otros factores de riesgo que son comunes a ambos procesos, como el consumo excesivo de alcohol, o trastornos que se observan con frecuencia en los enfermos hepáticos y que repercuten negativamente sobre el hueso, como el sedentarismo, la malnutrición o determinados tratamientos.

- *El consumo de alcohol*, una de las causas más frecuentes de hepatopatía en nuestro medio, es también un importante factor de riesgo de osteoporosis. Su consumo excesivo tiene un efecto tóxico sobre el hueso, ejerciendo un efecto directo sobre los osteoblastos disminuyendo su actividad osteoformadora. También actúa de forma indirecta alterando el metabolismo del calcio, el magnesio y fósforo, así como el de la vitamina D, fundamental para la absorción de calcio¹⁵⁹. De hecho, es uno de los factores incluidos en la herramienta FRAX⁴⁶. Finalmente, ya hemos comentado que se ha descrito un aumento de los niveles de esclerostina en las personas con consumo excesivo de alcohol.
- *El sedentarismo y la baja actividad física*. El pobre estado nutricional, las dificultades para la movilidad de estos pacientes, especialmente si tienen ascitis, sumado a los frecuentes ingresos por descompensaciones (encefalopatía, descompensación hidrópica, hemorragias, etc), hace que los pacientes con hepatopatía avanzada tengan un nivel de actividad física muy pobre^{123,160}.
- *La malnutrición* es otro de los factores relacionados con la osteoporosis, siendo el índice de masa corporal (IMC) uno de los factores incluidos en el FRAX como ya se comentó anteriormente¹⁶¹. La cirrosis, especialmente en sus fases más avanzadas está estrechamente ligada con deficiencias nutricionales y sarcopenia, que de hecho tiene una relevancia pronóstica ya que está asociada a mayor índice de complicaciones infecciosas, ascitis y encefalopatía por lo que

en los últimos años ya se recomienda una valoración y optimización nutricional a todos los pacientes cirróticos^{123,162}.

- *Tratamiento con corticoides o inmunosupresores:* Como ya se señaló anteriormente, el tratamiento con glucocorticoides es probablemente la causa más frecuente de osteoporosis secundaria en nuestro medio. Los glucocorticoides actúan directamente sobre los osteoblastos inhibiendo su replicación, diferenciación y actividad funcional y favoreciendo tanto su apoptosis como la de los osteocitos. También actúan sobre los osteoclastos reduciendo su proliferación pero prolongando su supervivencia, provocando finalmente una pérdida de masa ósea, especialmente de la trabecular. Por otra parte, los glucocorticoides ejercen un efecto indirecto sobre la generación de células osteoblásticas al suprimir la expresión de proteínas morfogenéticas óseas (BMP), de IGF1 y del factor de transcripción Runx2, que se requieren para inducir la diferenciación osteoblástica de las células madre mesenquimales. Además, estos fármacos interfieren en la actividad funcional osteoformadora (reduciendo los niveles de ARN mensajero del colágeno tipo 1 y de la principal proteína no colágena del hueso, la osteocalcina). Por otra parte, los glucocorticoides inhiben la producción de osteoprotegerina y aumentan los niveles de RANKL, estimulando así la formación y diferenciación de los osteoclastos y, por consecuencia, acelerando la destrucción ósea^{147,163,164}. Hay que tener presente que el uso de corticoides es frecuente en algunas hepatopatías, con especial relevancia en la hepatitis autoinmune y en el trasplante hepático. En este último caso, el riesgo de osteoporosis y fractura es uno de los más altos todo el espectro de hepatopatías, tal y como se comenta en el anterior apartado. Los inhibidores de la calcineurina, tienen un conocido efecto negativo sobre la masa ósea, siendo especialmente importante el de la ciclosporina A¹⁶⁵.

1.3.2.2. Factores que favorecen la resorción ósea

Si bien el factor que desequilibra la balanza de manera predominante es el déficit de formación ósea^{125,127,135,137}, también existe evidencia de un aumento de la resorción ósea en pacientes cirróticos que guardarían relación con diversos factores¹⁶⁶.

Equilibrio OPG/RANKL: En estudios in vitro con células de estirpe osteoblástica se ha observado que el suero de pacientes ictericos añadido al medio de cultivo es capaz de activar los genes implicados en la osteoclastogénesis, aumentando el cociente RANKL/OPG y favoreciendo por tanto la resorción ósea¹⁵⁰. En algunos estudios se ha observado que las células ductales de pacientes con CBP, expresan niveles significativamente más altos del activador del receptor del factor nuclear kappa B (RANK) y de su ligando, el RANKL. Sin embargo, el papel exacto del eje RANK/RANKL en la CBP sigue sin estar claro¹⁶⁷. Por otro lado, se ha demostrado que los pacientes cirróticos tienen una relación RANKL/OPG aumentada, lo que resulta en una alta resorción ósea y, en última instancia, en una mayor pérdida ósea¹⁶⁸.

Hipovitaminosis D: La vitamina D tiene un papel primordial en la homeostasis del calcio y es uno de los factores ambientales implicados en la osteoporosis. El déficit de vitamina D en pacientes con hepatopatía crónica es muy frecuente y proporcional al daño hepático, especialmente en hepatopatías colestásicas y cirrosis avanzadas, con niveles por debajo de 20 ng/ml hasta en el 93% de los pacientes^{169,170,171}. Este déficit puede contribuir a la pérdida de masa ósea al dificultar la absorción de calcio e inducir un hiperparatiroidismo secundario¹⁷² al disminuir los niveles de calcio y perder el feedback negativo que ejerce el calcitriol sobre la PTH. Esto, sumado a la alta prevalencia de osteoporosis en pacientes cirróticos, justifica la reciente recomendación de determinar los niveles de 25(OH)D y tratar con suplementos de calcio y vitamina D a todos los pacientes cirróticos con niveles por debajo de 30 ng/ml o con factores de riesgo¹²³.

Entre los *factores que explican el déficit de vitamina D* en estos pacientes podemos señalar los siguientes:

- En el hígado se lleva a cabo la 25-hidroxilación de la vitamina D y se sintetiza la proteína transportadora de la vitamina D (Vitamin D Binding Protein-DBP-) que tiene una alta afinidad por la 25(OH)D y contiene más del 80% la 25(OH)D presente en el plasma¹⁷³. Además, el hígado actúa como un órgano de depósito de 25(OH)D.
- El aumento de bilirrubina no conjugada en pacientes cirróticos compite por el VDR, tal y como se ha comentado anteriormente.
- Los pacientes cirróticos presentan frecuentemente malnutrición y déficit de ingesta. Además, la absorción se puede ver comprometida por el edema intestinal secundario a la hipertensión portal (HTP) y en las situaciones de colestasis¹⁷⁴.

Citoquinas inflamatorias: Recientemente, se ha señalado la posibilidad de que las citoquinas proinflamatorias puedan desempeñar algún papel en la patogenia de la pérdida de masa ósea que aparece en las enfermedades crónicas del hígado¹⁷⁵. El efecto negativo de las citoquinas inflamatorias sobre el metabolismo óseo está bien documentado tanto en condiciones fisiológicas como patológicas. Así, la interleuquina 1 (IL-1), 6 (IL-6) y 17 (IL-17) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) favorecen la resorción ósea al activar a los osteoclastos a través de la vía RANK-RANKL, o aumentando los niveles de PTH¹⁷⁶. En estudios llevados a cabo en pacientes con cirrosis de etiología viral, se observó que las concentraciones séricas del receptor soluble del factor de necrosis tumoral p55 (sTNFR-55) eran mayores en los pacientes que presentaban osteoporosis y se correlacionaban inversamente con la DMO¹⁷⁷. Por tanto, cabe la posibilidad de que el estado proinflamatorio que se observa en las hepatopatías virales pudiera jugar un papel en la patogenia de la

osteodistrofia hepática, aunque existen escasos estudios en esta área por lo que no se pueden extraer conclusiones firmes^{137,166}.

Déficit de vitamina K: Por último, también se ha considerado el déficit de vitamina K como un factor adicional en la patogenia de la osteoporosis en la enfermedad hepática, ya que la vitamina K interviene en la carboxilación de los residuos glutamyl de la osteocalcina¹²⁵.

I.3.3. Alteraciones metabólicas óseas en las hepatopatías de origen viral

Existe poca información acerca de las posibles alteraciones del metabolismo óseo en los pacientes con infección por el virus de la hepatitis B y C, especialmente en los que no presentan enfermedad hepática crónica¹³⁷. Se trata además de estudios llevados a cabo en una población heterogénea y con muchos factores confusores (edad, sexo, consumo de alcohol, grado de afectación hepática, coinfección por VIH, tratamientos antivirales, etc.).

I.3.3.1. Infección por el virus de la hepatitis B (VHB)

En el caso del virus de la hepatitis B (VHB), los datos sobre el efecto de la infección en la enfermedad ósea son limitados. Los primeros datos proceden de un pequeño estudio realizado por Schiefke et al.¹⁷⁸ que incluyó 13 pacientes con infección por VHB y otros 30 con infección por VHC y en el que se observó una ligera disminución en la DMO que no alcanzó significación estadística. Por otra parte, la prevalencia de osteoporosis densitométrica fue del 7% en columna lumbar y del 19% en cuello femoral. Hay que tener presente que los resultados se analizaron conjuntamente en los 43 pacientes y que al no disponer de grupo de control, se comparó la Z de los pacientes con la que proporciona el aparato, que en este caso era un Hologic.

Finalmente, los autores comprobaron que la disminución de la DMO se asociaba con la existencia de fibrosis en la biopsia hepática¹⁷⁸.

Posteriormente se ha señalado que la infección por el VHB se asocia con una mayor incidencia de osteoporosis en comparación con los controles (OR: 1,14 [IC 95%: 1,03-1,25]), después de ajustar por algunos factores de confusión como la edad, el sexo y las comorbilidades. Sin embargo, en este estudio no se realizó el ajuste para la presencia de tratamiento con tenofovir, fármaco que puede disminuir la DMO¹⁷⁹. Chen et al.¹⁸⁰, en un estudio realizado en Taiwán en más de 35.000 pacientes con infección por VHB y cerca de 150.000 controles, comprobaron que los pacientes con infección por VHB presentaban un riesgo ligeramente mayor (HR: 1,13 [IC 95%: 1,03-1,25]) de desarrollar osteoporosis, mientras que el riesgo de fractura osteoporótica fue similar al del grupo control (HR: 1,20 [IC 95%: 0,77-1,86])¹⁸⁰. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que el diagnóstico de la osteoporosis y las fracturas se llevó a cabo mediante el análisis de los registros hospitalarios (ICD-9-CM), por lo que no hay información acerca de los criterios utilizados para el diagnóstico de la osteoporosis. En otro estudio, llevado a cabo posteriormente también en Taiwán en alrededor de 3000 pacientes VHB y 20.000 controles, se observó que la infección crónica por el VHB en pacientes sin cirrosis, se asociaba de forma significativa con una reducción de la DMO, especialmente en los hombres (β : -0,17 [IC 95%: -0,29/-0,05]; p: 0,007)¹⁸¹. Finalmente, en una cohorte de más de 25.000 pacientes VHB de EEUU, Byrne et al.¹⁸² comprobaron que los pacientes con infección crónica por el VHB presentaban un riesgo de fractura mayor que el de las personas sanas (HR: 2,55 [IC 95%: 1,42-4,58]), aunque en este estudio, el aumento solo fue significativo en los pacientes afroamericanos que no recibían tratamiento, lo que le resta algo de validez.

1.3.3.2. Infección por el virus de la hepatitis C (VHC)

Los datos en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) también son escasos y en ocasiones contradictorios. Los autores que realizaron el estudio sobre la infección por VHB en Taiwan¹⁸⁰, han publicado también los resultados de otro análisis en más de 10.000 pacientes con infección por VHC y 40.000 controles¹⁸³. Al igual que sucedía en el caso de la infección por VHB, los pacientes con infección por VHC presentaban un riesgo ajustado ligeramente mayor de sufrir una osteoporosis que los controles (HR: 1,35 [IC 95%: 1,21-1,25]). Sin embargo, el riesgo de osteoporosis atribuido al VHC disminuyó con la edad y la presencia de comorbilidad, mientras que el riesgo de fractura fue similar al de los controles. En un metaanálisis posterior llevado a cabo por Wijarnpreecha et al.¹⁸⁴ se observó que el riesgo de osteoporosis densitométrica era mayor (OR 2,47 [IC 95%: 1,03-5,93]) entre los pacientes con VHC en comparación con los controles. Sin embargo, a esta conclusión se llegó después de eliminar del análisis el estudio de Chen et al.¹⁸³ que acabamos de comentar, y que era precisamente el que contaba con un mayor número de pacientes (más de 10.000). Los autores del metaanálisis decidieron excluir del análisis este estudio debido a que la identificación de los casos de infección por VHC, así como el diagnóstico de la osteoporosis y las fracturas, se llevó a cabo a través de los registros hospitalarios (ICD-9-CM) sin revisar las historias clínicas. Cuando se analizaron los resultados del estudio de Chen et al.¹⁸³ junto a los otros dos estudios incluidos en el metaanálisis, en los que tan solo participaron un total de 249 pacientes y en los que sí que se realizó la revisión de las historias clínicas, las diferencias no fueron significativas (OR 1,65 [IC 95%: 0,98-2,77]). Por otra parte, los trabajos en los que se basó este análisis no se ajustaron por el consumo de tabaco y alcohol, el tratamiento con interferón o la presencia de cirrosis, factores que pueden disminuir la DMO¹³⁷. De hecho, la prevalencia de osteoporosis entre los pacientes con VHC y cirrosis, alcanza más del 40% en algunas poblaciones¹⁸⁵, mientras que en hombres no cirróticos y mujeres premenopáusicas la prevalencia es

mucho menor¹⁸⁶. Finalmente, en la otra serie de Taiwán que hemos referido anteriormente¹⁸¹, se incluyeron también alrededor de 1.000 pacientes con infección por VHC. A diferencia de lo que sucedía en la infección por VHB, la infección por el VHC no se asoció con la DMO (β : 0,09 [IC 95%: -0,04/0,03]; p: 0,496) tras ajustar por edad, sexo, IMC, tabaco o ingesta de alcohol. Hay que recordar que los pacientes incluidos en este estudio no presentaban cirrosis.

También hay discrepancias en la estimación del riesgo de fractura. En algunos trabajos se ha señalado la existencia de un incremento del riesgo^{187,188} mientras que, como hemos comentado, en otros no se han observado diferencias significativas¹⁸³. La interpretación de los resultados se complica más si tenemos en cuenta la heterogeneidad de los pacientes estudiados. Así, en el estudio de Hansen et al.¹⁸⁷ la exposición al VHC dejó de ser un factor de riesgo significativo tras ajustar por otros factores de riesgo de osteoporosis, como la infección por VIH, el uso de drogas intravenosas o el consumo de alcohol¹⁸⁷. Además, el riesgo de fractura seguía siendo elevado en los pacientes con VHC que eliminaban el virus, lo que indicaría que la infección por VHC podría ser más un marcador de comportamiento de alto riesgo que una causa de osteoporosis y fractura. En el estudio de Lo Re et al.¹⁸⁸, la infección por VHC se asoció a un mayor riesgo de fractura de cadera en comparación con las personas no infectadas (HR: 1,47 [IC 95%: 1,42-1,52]), aunque el aumento relativo fue mayor en los grupos de edad más jóvenes. De hecho, entre las personas de 70 años o más, no se observó asociación entre la infección por VHC y la fractura de cadera.

Finalmente, en un metaanálisis publicado recientemente por Wijarnpreecha et al.¹⁸⁹ en el que se incluyeron los tres estudios que acabamos de mencionar, se señala que existe un mayor riesgo de fractura osteoporótica entre los pacientes con infección por VHC (RR: 1,53 [IC 95%: 1,09- 2,14]).

Por tanto, además de la incertidumbre sobre los efectos de la infección por el VHC sobre el esqueleto, uno de los problemas que plantea el análisis de estos estudios es que no hay una evidencia clara que permita afirmar si la infección por el VHC puede tener un efecto directo negativo sobre la masa ósea, o si las alteraciones que se observan guardan relación con las alteraciones de la función hepática o con otros factores confusores (coinfección por VIH, alcohol, tratamientos, etc.). Una de las razones es que hay pocos estudios consistentes en pacientes VHC sin cirrosis o en fases iniciales de la enfermedad y que no presenten otros factores de confusión, como el alcohol, la coinfección por VHB, VIH, el tratamiento antiviral, etc.¹²⁷

Como hemos comentado anteriormente en el estudio llevado a cabo por de Schiefke et al.¹⁷⁸ se valoró la DMO a 43 pacientes con infección por VHB y VHC, (13 y 30 pacientes, respectivamente), observando que la masa ósea estaba disminuida en el grupo de pacientes infectados. Concretamente, la prevalencia de osteoporosis fue del 19% y la de osteopenia del 58%, cifras que pueden considerarse elevadas si tenemos en cuenta que se trataba de varones con una media de edad de 49 años¹⁷⁸. Los pacientes con infección por VHC tenían una DMO ligeramente inferior al de los infectados por el VHB, aunque estas diferencias no alcanzaron significación estadística. Por otro lado, tal y como hemos comentado, también se constató la existencia de una relación significativa entre la pérdida de masa ósea y el grado de fibrosis observado en la biopsia hepática.

Posteriormente, se han publicado otros trabajos, la mayoría con pequeño número de casos y controles que trataron de identificar si realmente existía un mayor riesgo de osteoporosis en pacientes con infección por VHC sin cirrosis^{186,190,191}.

En líneas generales se señala la existencia una asociación entre la infección por VHC y la osteoporosis. Se trata, sin embargo, de estudios con poblaciones muy

pequeñas y en algunos de ellos se aprecian varios factores metodológicos y epidemiológicos que limitan la calidad y fiabilidad de los mismos.

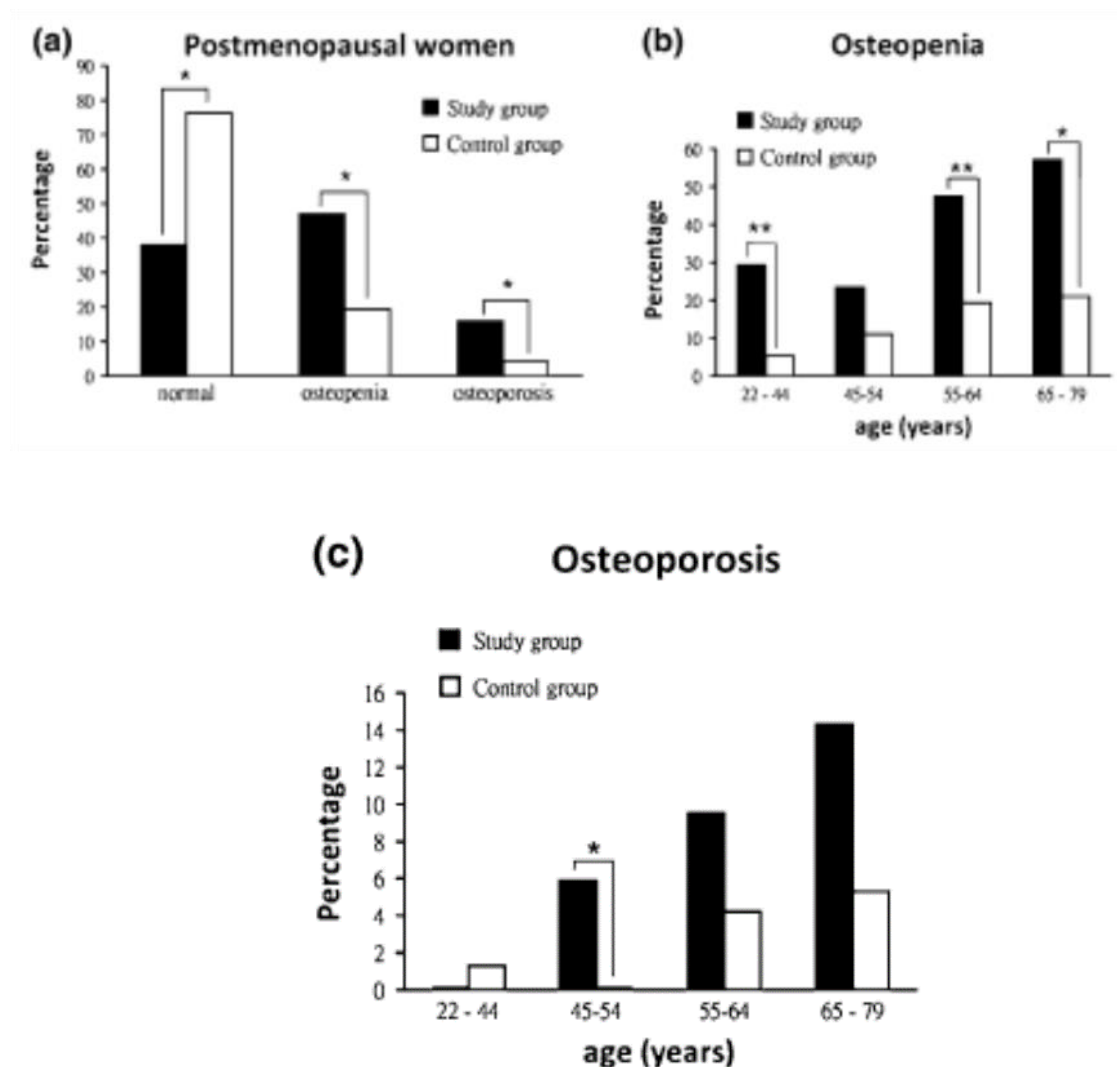
Por ejemplo, volviendo al estudio de Shiefke et al.¹⁷⁸, ya hemos señalado que se analizaron conjuntamente los pacientes con infección por VHB y VHC y que no se incluyó un grupo de controles sanos para comparar los resultados. Posteriormente, Lai et al.¹⁹⁰ en un estudio llevado a cabo en 60 pacientes (32 mujeres y 28 hombres) de 40-60 años, con infección por VHC sin cirrosis, comprobaron que el 12% tenía osteoporosis y otro 30% osteopenia. Sin embargo, hay que tener en cuenta que no había grupo control y que las personas incluidas en el estudio eran de diversas razas y, entre las mujeres, el 75% eran postmenopáusicas y el otro 25% premenopáusicas.

Probablemente el estudio más completo y adecuado desde el punto de vista metodológico es el publicado hace algunos años por de Lin et al.¹⁸⁶. Estos autores evaluaron la DMO, las hormonas calciotropas (PTH y 25[OH]D), así como los marcadores de la remodelación ósea (Fosfatasa alcalina ósea y CTX) en 69 pacientes VHC+ no cirróticos. El análisis se llevó a cabo dividiendo a los pacientes por sexos y separando a las mujeres en dos grupos -premenopáusicas y postmenopáusicas-. Como hemos comentado, se excluyeron a los pacientes cirróticos y también a los coinfectados con otros virus o a los que consumían alcohol o drogas intravenosas, así como a los que seguían tratamiento con fármacos con influencia ósea (glucocorticoides, antirresortivos, vitamina D, etc.), comparándolo con un grupo control apareado por edad y sexo.

Como se aprecia en la **figura 40**, la DMO era menor en los pacientes con infección por VHC, presentando una proporción de osteoporosis significativamente mayor en el grupo de VHC+ con edades comprendidas entre 45 y 54 años¹⁸⁶.

Además, la disminución de la DMO fue mayor en los pacientes con mayor grado de afectación hepática, que fue evaluada a través de un conjunto de datos clínicos.

Figura 40. (a): Prevalencia de osteoporosis/osteopenia en mujeres postmenopáusicas; (b): Prevalencia de osteopenia en pacientes con infección por VHC o sin ella, agrupados por segmentos de edad; (c): Prevalencia de osteoporosis en pacientes con infección por VHC o sin ella, agrupados por segmentos de edad. (*) $p < 0,05$; (**) $p < 0,001$ ¹⁸⁶.



En otra publicación posterior, Orsini et al¹⁹¹ analizaron la DMO, los MRO (fosfatasa alcalina y CTX), las hormonas calciotropas (PTH y vitamina D) y la prevalencia de fracturas vertebrales en 60 varones con infección por VHC sin cirrosis y en 59 controles. Estos autores comprobaron que la DMO en la cadera total fue significativamente menor en los pacientes con VHC en comparación con los hombres sanos ($1,051 \pm 0,15$ g/cm² vs $1,111 \pm 0,15$ g/cm², respectivamente; $p: 0,04$). No se

observaron diferencias en la DMO de columna lumbar. En los pacientes de 50 o más años, la prevalencia de osteoporosis (en fémur y columna lumbar) fue significativamente mayor que en los controles (36% vs. 4%, respectivamente; $p: 0,01$). La inflamación y fibrosis hepática, la carga viral y el genotipo no se correlacionaron con las mediciones de DMO. Los marcadores óseos y las concentraciones de 25OHD fueron similares en ambos grupos y sólo se observaron algunas fracturas vertebrales (una en los pacientes y tres en el grupo control).

Finalmente, en el trabajo publicado por Pelazas et al¹⁹² y que fue llevado a cabo en España, concretamente en Tenerife, se comparó la DMO de 40 pacientes no cirróticos con buen estado nutricional, con la de 40 controles sanos apareados por sexo y edad, sin encontrarse diferencias significativas. Concretamente el T-score en columna fue de $-0,78 \pm 1,24$ en los VHC y $-0,34 \pm 1,29$ en el grupo control ($p: 0,49$). En el caso de la cadera total los valores de T fueron $-0,40 \pm 1,16$ en los VHC y $-0,012 \pm 1,12$ en los controles ($p: 0,70$).

En resumen, parece existir una asociación entre la infección por VHC y la osteoporosis, aunque la evidencia actual no permite poderlo afirmar con contundencia. Tal y como hemos comentado, otro de los problemas que plantea el análisis de estos estudios es que no hay una evidencia clara que permita afirmar si la infección por el VHC puede tener un efecto directo negativo sobre la masa ósea o si las alteraciones que se observan guardan relación con las alteraciones de la función hepática, ya que hay pocos estudios consistentes en pacientes VHC sin cirrosis o en fases iniciales de la enfermedad. Por ello, nos hemos planteamos el desarrollo de esta tesis doctoral como se describe en el siguiente apartado.

II. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

II.1. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

Como hemos comentado, la osteoporosis es una complicación frecuente en la enfermedad hepática crónica, especialmente en las etapas finales de la enfermedad. La pérdida de masa ósea y el consiguiente aumento del riesgo de fractura se han descrito principalmente en las enfermedades colestásicas crónicas y en los estadios avanzados de la cirrosis hepática o en los pacientes trasplantados. Sin embargo, la prevalencia de osteoporosis en otras enfermedades hepáticas, especialmente en las hepatopatías víricas, ha sido menos estudiada. Así, existe poca información acerca de las posibles alteraciones del metabolismo óseo en los pacientes con infección por el virus de la hepatitis C (VHC), especialmente en los que no han desarrollado una cirrosis. En este sentido, conviene señalar que la infección por VHC es un problema de salud pública global que afecta en España a más de medio millón de personas. Si no reciben tratamiento, la inmensa mayoría de estas personas evolucionarán hacia la cronicidad, determinando con el tiempo la aparición de una hepatitis crónica, una cirrosis o un cáncer hepático.

Por ello, nos hemos propuesto valorar las posibles alteraciones del metabolismo mineral en pacientes con infección por el VHC sin cirrosis, y comparar sus resultados con los de un grupo control. Para ello, hemos determinado la densidad mineral ósea (DMO) y el Índice Trabecular Óseo (TBS), así como las concentraciones séricas de las hormonas calciotropas, PTH y Vitamina D, y los marcadores de la remodelación ósea (PINP y CTX), en pacientes con infección por VHC con distintos grados de fibrosis -estimados a través de elastometría- y en un grupo control. La inclusión de un grupo de pacientes con infección crónica por VHC sin afectación hepática avanzada, nos permitiría 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

infección por VHC, incluso antes de que desarrollen una enfermedad hepática crónica avanzada.

II. 2. HIPÓTESIS DEL ESTUDIO

De acuerdo con lo expuesto, la hipótesis que nos hemos planteado en esta tesis es que los pacientes con infección por el virus de la hepatitis C 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.

III. OBJETIVOS

III.1. OBJETIVO PRINCIPAL

- Valorar las características del 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.

III.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Analizar en pacientes con infección por VHC y en el grupo control los siguientes aspectos:
 - a) Densidad Mineral Ósea (DMO) medida mediante absorciometría radiológica de doble nivel de energía (DXA) en columna lumbar y cadera, así como el Índice Trabecular Óseo (TBS).
 - b) Hormonas calciotropas (PTH y vitamina D) y marcadores de remodelación (PINP y CTX).
 - c) Prevalencia de fracturas vertebrales.
2. Determinar si existe una asociación entre los distintos aspectos del metabolismo mineral, el grado de fibrosis hepática, determinado mediante elastometría, y el genotipo del VHC

IV. PACIENTES Y MÉTODOS

IV. 1. DISEÑO DEL ESTUDIO Y PARTICIPANTES.

IV.1.1. Pacientes con infección por el VHC

Se incluyeron los 171 pacientes con infección crónica por el VHC atendidos en la Consulta del Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander) entre el mes de abril de 2016 y el de octubre de 2017, previa a la valoración presencial para instaurar tratamiento con AAD.

El diagnóstico de infección crónica por VHC se basó en la existencia de una serología positiva frente al VHC, confirmada con una PCR con carga viral activa durante más de 6 meses. Con la petición de la PCR se determinaba al mismo tiempo el genotipo viral.

- a) Criterios de inclusión del estudio: Pacientes entre 18 y 75 años con infección crónica por VHC (serología positiva frente al VHC y carga viral activa), sin tratamiento previo (Naive).
- b) Criterios de exclusión: Fueron excluidos del estudio los pacientes de menos de 18 años o de más de 75 años, los que habían recibido tratamiento antiviral, los que presentaban datos compatibles con cirrosis hepática (definida de la siguiente manera: i) puntuación de Child-Pugh > 6; ii) Fibroscan® F4 con alteración del recuento plaquetario; iii) alteración del tiempo de protrombina o de los niveles séricos de bilirrubina; y iv) antecedentes clínicos de complicaciones de enfermedad hepática en etapa terminal [por ejemplo, varices, ascitis o encefalopatía hepática]), los que presentaban coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), coinfección por el virus de la hepatitis B (VHB), enfermedad hepática autoinmune, enfermedad hepática genética (p. ej., enfermedad de Wilson, hemocromatosis) o cualquier otra causa de enfermedad hepática. También se consideraron como criterios de exclusión, el consumo de alcohol por encima de 30 gramos al día, los antecedentes recientes o el uso concomitante de fármacos con influencia sobre el

metabolismo óseo (bisfosfonatos, corticosteroides, vitamina D, etc.) y el uso activo de drogas por vía intravenosa. Los pacientes con enfermedad renal crónica (definida como la tasa de filtración glomerular estimada <45 ml / minuto / 1.73 m^2) también fueron excluidos.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica de Cantabria-IDIVAL (Código Interno: 2016.003) y tanto los pacientes como las personas del grupo control firmaron el consentimiento informado (ANEXO I).

IV.1.2 Grupo control

El grupo control lo forman 233 personas (157 varones y 76 mujeres) sanos sin infección por el VHC. La mayoría de ellos (127 varones y las 76 mujeres) forman parte de un estudio poblacional realizado en mujeres postmenopáusicas y varones de 50 o más años atendidos en el Centro de Salud de Camargo, Cantabria (la cohorte Camargo). Dicha cohorte es la base poblacional de un estudio prospectivo, basado en una comunidad, y diseñado para evaluar la prevalencia e incidencia de enfermedades metabólicas óseas y alteraciones del metabolismo mineral en mujeres postmenopáusicas y varones mayores de 50 años^{193,194}. En el proyecto participan médicos de familia de los Centros de Salud Camargo-Interior y Camargo-Costa y especialistas de la Unidad de Metabolismo Óseo y Mineral del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla (Santander). La constitución de la Cohorte tuvo lugar entre los meses de febrero de 2006 y febrero de 2011, y se encuentra en la actualidad en la fase longitudinal o de seguimiento de los participantes.

Además, se utilizaron los datos de 30 voluntarios sanos (personal sanitario del hospital) para completar la parte más joven de la población de control, ya que la cohorte de Camargo no incluye a varones de menos de 50.

IV.2. TAMAÑO MUESTRAL Y POTENCIA DEL ESTUDIO

El tamaño muestral se estableció teniendo en cuenta una potencia deseada del 80% para detectar una diferencia del 6% en la DMO, un valor de significación $\alpha=0,05$ y dos controles por caso. Cada uno de los casos fue emparejado de forma aleatoria con dos personas sin infección por VHC de su misma edad y sexo, pertenecientes a la Cohorte de Camargo o a voluntarios jóvenes que también actuaron como controles. El tamaño muestral requerido (90 pacientes y 180 controles) fue incrementado en previsión de pérdidas de información, y finalmente, han sido estudiados 112 pacientes y 233 controles que fueron emparejados con los casos, según la edad y el esquema de 2 controles por cada caso.

IV.3. VARIABLES ESTUDIADAS

En la visita basal, tanto los pacientes como los controles fueron entrevistados por los investigadores, mediante una historia clínica estructurada, a través de un cuestionario informatizado, recogiendo variables demográficas, antropométricas y clínicas relacionadas con el VHC y el metabolismo óseo y mineral (ANEXO II). Se recogieron además, los datos relacionados con los principales factores de riesgo de osteoporosis y fracturas, incluyendo la edad, la raza, la edad de menarquia, la edad de menopausia, el consumo de tabaco, el de productos lácteos, la ingesta de alcohol, el ejercicio físico, la presencia de enfermedades crónicas asociadas (hipertensión, dislipemia, diabetes mellitus, enfermedad renal, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, entre otras) y el consumo presente o pasado de medicamentos con influencia ósea. Asimismo, se les realizó un estudio antropométrico (peso, talla, índice de masa corporal [IMC]). Con posterioridad a esta primera visita, se les realizó un estudio radiológico simple de columna torácica y lumbar, una densitometría ósea y un examen sanguíneo que incluyó un hemograma, una bioquímica básica (las determinaciones de glucosa, creatinina, calcio, albúmina, fósforo, fosfatasa alcalina, etc.) y un panel de metabolismo

óseo que incluyó niveles séricos de 25OHD, PTHi, PINP y CTX (como marcadores de formación y resorción, respectivamente). En el caso de los pacientes con infección por el VHC se determinaron también las concentraciones de bilirrubina, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST) y la actividad de protrombina.

El índice de masa corporal (IMC) se calculó dividiendo el peso (kg) entre el cuadrado de la altura (m²). El consumo de calcio en productos lácteos se valoró mediante un cuestionario semicuantitativo. En cuanto al hábito tabáquico, las personas se dividieron en fumadoras, no fumadoras o exfumadoras. Se consideró fumador a aquella persona que estuviera fumando en el momento del estudio o que lo hubiera hecho hasta menos de 1 año antes y no fumadoras y ex-fumadores las que llevaban más de 1 año sin fumar. Se registraron los pacientes con consumo activo de alcohol, excluyendo todos aquellos con un consumo diario superior a 30 gramos de alcohol. Las personas que bebían menos de 30 g diarios de alcohol se dividieron en consumidoras (consumo de más de 15 gr diarios de alcohol) y no consumidoras (menos de 15 gr diarios de alcohol). La actividad física se clasificó en tres niveles: alto (practicar algún deporte o andar durante más de seis horas a la semana), moderado (realizar las actividades básicas de la vida diaria, pasear, salir de compras, aunque sin llegar a realizar ejercicio vigoroso), o sedentaria (salir en contadas ocasiones de su domicilio o realizar vida cama-sillón). La menopausia se definió como la ausencia de menstruación durante al menos los últimos 12 meses.

IV.4. DETERMINACIONES DE LABORATORIO

Las muestras de sangre fueron obtenidas de la vena antecubital, tras 12 horas de ayuno, entre las 09:00 y las 10:30 horas. El suero fue dividido en alícuotas de 0,5 ml, y se almacenaron a -40°C.

IV.4.1. Determinaciones generales de laboratorio.

Las determinaciones habituales de laboratorio -glucosa, creatinina, calcio sérico total (Ca T), fosfato, albúmina, bilirrubina, alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), fosfatasa alcalina total (FAT)- se han realizado en el laboratorio de bioquímica del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, mediante métodos estándar automatizados, en un autoanalizador ADVIA 2400 Chemistry System (Siemens). Las determinaciones de calcio total se corrigieron por la concentración de albúmina. El índice del filtrado glomerular fue calculado utilizando la fórmula MDRD de cuatro variables y expresado en ml/min/1.73 m².

IV.4.2. Determinaciones relacionadas con la infección por el VHC.

Los diferentes estudios relacionados con el VHC se solicitaron tras la primera visita de valoración en las consultas externas del S. de Digestivo, y se llevaron a cabo en el Servicio de Microbiología del HUMV. Las diferentes peticiones se detallan a continuación:

- ***Serología frente al VHC:*** Técnica indirecta de detección de anticuerpos anti-VHC mediante enzimoimmunoanálisis automatizado Architect® anti-HCV (Abbott

Laboratories, Wiesbaden, Alemania), con Ag: Architect® HCV core Ag, Abbott y confirmatorio: Inno-LIA® HCV Score (Fujirebio Europe, Zwijnaarde, Bélgica).

- **Genotipo VHC:** Genotipado por técnica de PCR VERSANT® HCV Genotype 2.0 Assay (LiPA) (Siemens, Tarrytown, NY, EEUU).
- **Carga viral:** Amplificación viral cuantitativa expresada en U/ml, con límite inferior de detección en 25U/ml AmpliPrep/cobas® TaqMan® HCV Quantitative Test, v2.0 (Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania).

IV.4.3. Determinaciones específicas de metabolismo óseo.

Las concentraciones séricas de 25(OH)D, PTHi, PINP y β -CTX, se han llevado a cabo mediante un método automatizado de electroquimioluminiscencia (ECLIA) (Elecsys 2010, Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim, Alemania).

El Elecsys 2010 (figura 41) es un sistema de análisis inmunológico totalmente automatizado, que se basa en la detección por electroquimioluminiscencia de distintos analitos.

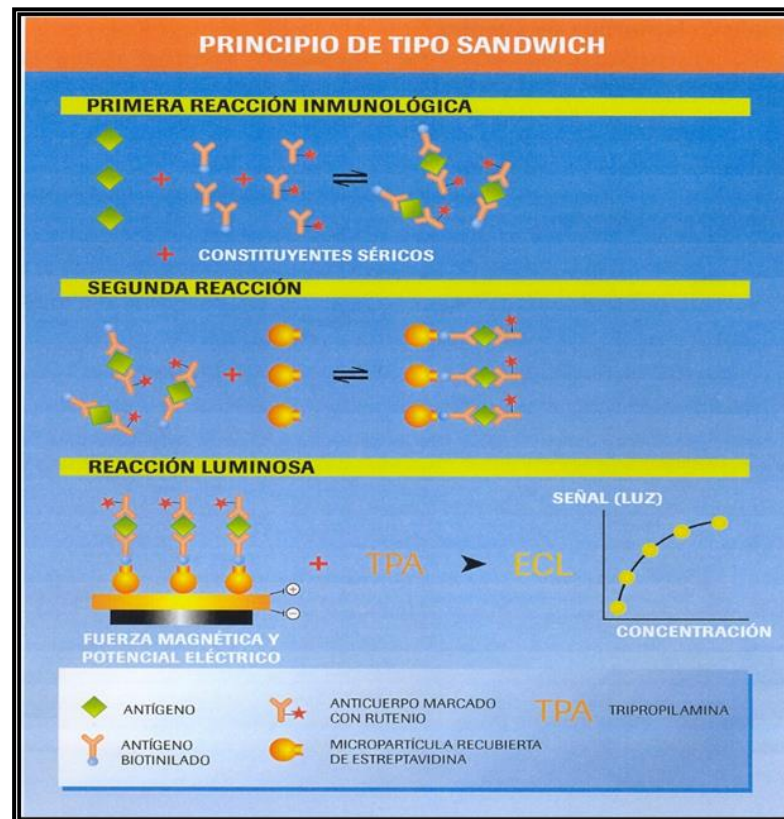
Figura 41. *Elecsys 2010.*



Este método de detección está basado en la interacción entre un quelato de rutenio (trisbipiridil-rutenio) y tripropilamina sobre la superficie de un electrodo de platino. El quelato de rutenio produce sales altamente estables que pueden acoplarse fácilmente a muchas especies biológicamente interesantes como proteínas, haptenos, péptidos y ácidos nucleicos. Para desencadenar una reacción electroquimioluminiscente no se requiere más que una simple excitación eléctrica. A continuación, la emisión de luz se mide con un fotomultiplicador situado por encima de la célula de excitación (figura 43).

En líneas generales, las determinaciones de los distintos analitos se basan en el principio de ensayo tipo sándwich, en el que un anticuerpo monoclonal biotilado reacciona con una parte de la molécula que queremos medir, y otro anticuerpo marcado con rutenio reacciona con otra parte de dicha molécula. En una segunda incubación, se incorporan micropartículas recubiertas de estreptavidina. El complejo analito-anticuerpo biotilado se fija a la fase sólida por interacción entre la biotina y la estreptavidina. Posteriormente, la mezcla de la reacción es trasladada a la célula de lectura donde, por magnetismo, las micropartículas se fijan temporalmente a la superficie del electrodo. Los elementos no fijados se eliminan posteriormente a través de un lavado, añadiéndose posteriormente tripropilamina. Al aplicar una corriente eléctrica definida, se produce una reacción quimioluminiscente, cuya emisión de luz se mide directamente con un fotomultiplicador. Los resultados se obtienen mediante una curva de calibración.

Figura 42. Fundamento del método de la electroquimioluminiscencia.



IV.4.3.1. Determinación de PINP

El método es un ensayo de tipo sándwich en un solo paso basado en la tecnología de estreptavidina-biotina a la que ya nos hemos referido. El anticuerpo biotinilado es un anticuerpo monoclonal de ratón dirigido contra PINP purificado, obtenido a partir de líquido amniótico humano. Un segundo complejo de rutenio-anticuerpo monoclonal de ratón se dirige contra otra zona de la molécula de PINP. Este test mide el PINP total. Es decir, tanto las formas triméricas (liberadas al torrente sanguíneo durante la formación del colágeno tipo I) como las formas monoméricas que aparecen tras la degradación del mismo.

El límite de detección del PINP fue de 5 ng/ml, el rango de referencia 15-78 ng/ml en los varones y 19-100 ng/ml en las mujeres postmenopáusicas, y los coeficientes de variación (CV) intraensayo e interensayo del 3,9% y del 4,1% respectivamente.

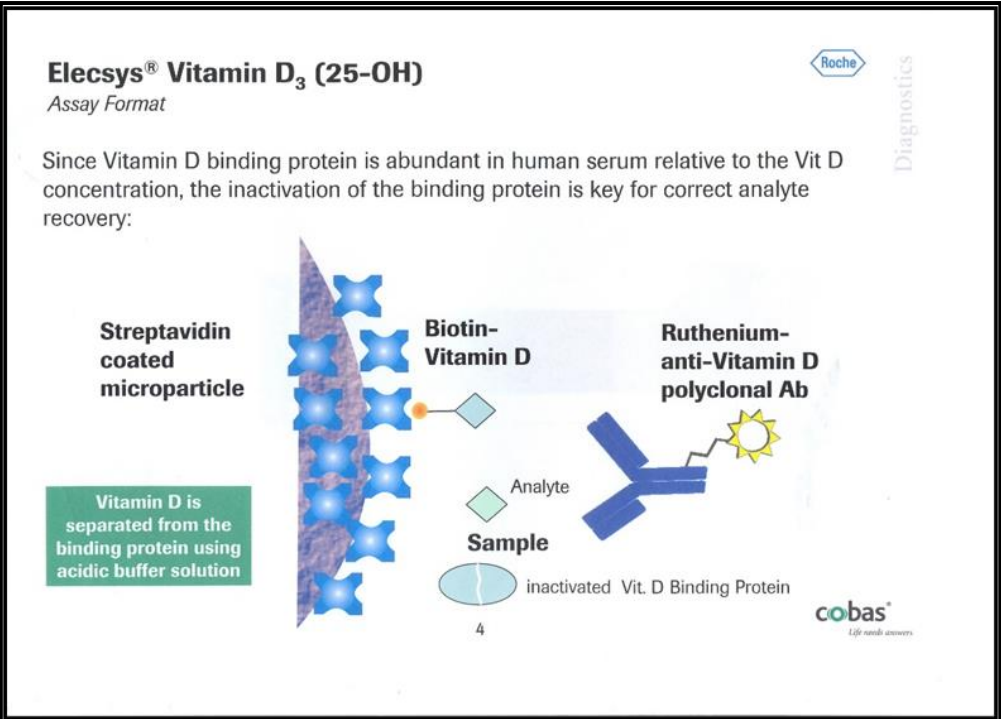
IV.4.3.2. Determinación de CTX

Es también un ensayo tipo sándwich que utiliza dos anticuerpos monoclonales de ratón que reconocen los octapéptidos lineales β -8AA (EKAHD- β -GGR). El CTX presentó un límite de detección de 0,01 ng/ml, situándose el rango de referencia entre 0,069 y 0,760 ng/ml en los varones y entre 0,112 y 1,018 en las mujeres postmenopáusicas, con unos CV intra e interensayo del 4,2% y del 4,7% respectivamente.

IV.4.3.3. Determinación de 25(OH)D

La determinación de los niveles de vitamina D se realiza con un anticuerpo policlonal de oveja dirigido contra la 25(OH)D. El ensayo es un poco diferente a los anteriores, dado que en primer lugar debe llevarse a cabo un proceso de extracción con ácido para separar el 25OHD de su proteína fijadora (DBP: Vitamin D Binding Protein). Posteriormente se realiza una primera incubación en la que el 25(OH)D de la muestra compite con la vitamina D marcada con biotina en el complejo contenido en uno de los reactivos (vitamina D-biotina/anticuerpo policlonal específico anti-25(OH)D marcado con rutenio), de manera que la cantidad restante del complejo guarda relación con la concentración del analito en la muestra (**figura 43**). La especificidad analítica reflejada a través del porcentaje de reactividad cruzada con otros metabolitos es de 98% para 25(OH)D₃, 81% para 25(OH)D₂ y 93% epímero C3 de 25(OH)D₃.

Figura 43. Esquema de la técnica utilizada para valorar las concentraciones de 25(OH)D.
(Proporcionado por Roche diagnostic).



Con este método, los CV intra e interensayo del 25(OH)D fueron del 5% y del 7,5%, respectivamente, siendo el límite de detección de 4 ng/ml.

IV.4.3.4. Determinación de Parathormona intacta (PTHi)

El método para determinar la PTH intacta (PTH_i) utiliza también el principio de ensayo sándwich, en el que el anticuerpo de ratón biotilnado reacciona con el fragmento N-terminal (1-37) y el segundo anticuerpo marcado con rutenio, con el fragmento C-terminal (38-84). Los anticuerpos utilizados en este test reaccionan con epítomos en las regiones de los aminoácidos 26-32 y 37-42. El límite de detección de la PTH se situó en 6 pg/ml, oscilando el rango de la normalidad entre 15 y 65 pg/ml, siendo los CV intra e interensayo del 3,4% y del 5,9% respectivamente.

IV.5. VALORACIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA (DMO) Y DEL ÍNDICE TRABECULAR ÓSEO (TBS).

IV.5.1. Densitometría ósea.

La DMO fue determinada mediante DXA (Hologic QDR 4500, Bedford, MA, USA) a nivel de la columna vertebral (L1-L4), cuello femoral (CF), y cadera total (CT). La precisión in vivo fue de 0.4-1.5% en los diferentes lugares de medición. Los resultados fueron expresados en gramos por centímetro cuadrado (g/cm²) y T-score (definida como el número de desviaciones estándar [DEs] por debajo del valor medio en mujeres y hombres jóvenes), y Z-score (definida como el número de DEs por debajo del valor medio en mujeres y hombres de la misma edad). Los índices T y Z se calculan usando la base de datos de referencia del National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III) para las mediciones de la cadera¹⁹⁵. El control de calidad fue realizado según los estándares habituales¹⁹⁶.

Figura 44. Densidad mineral ósea en columna lumbar.

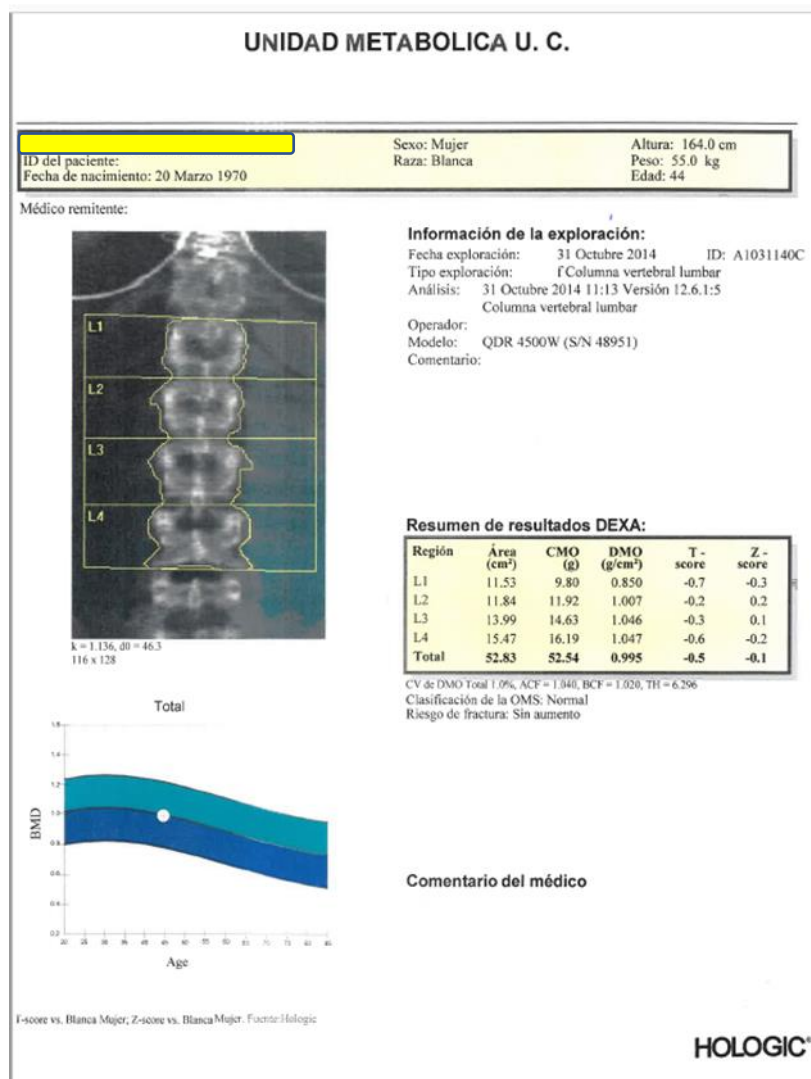
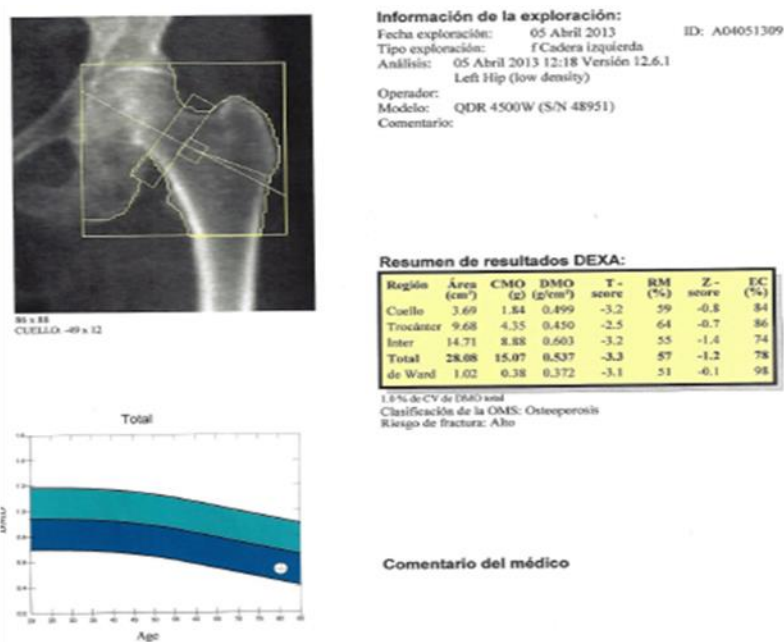


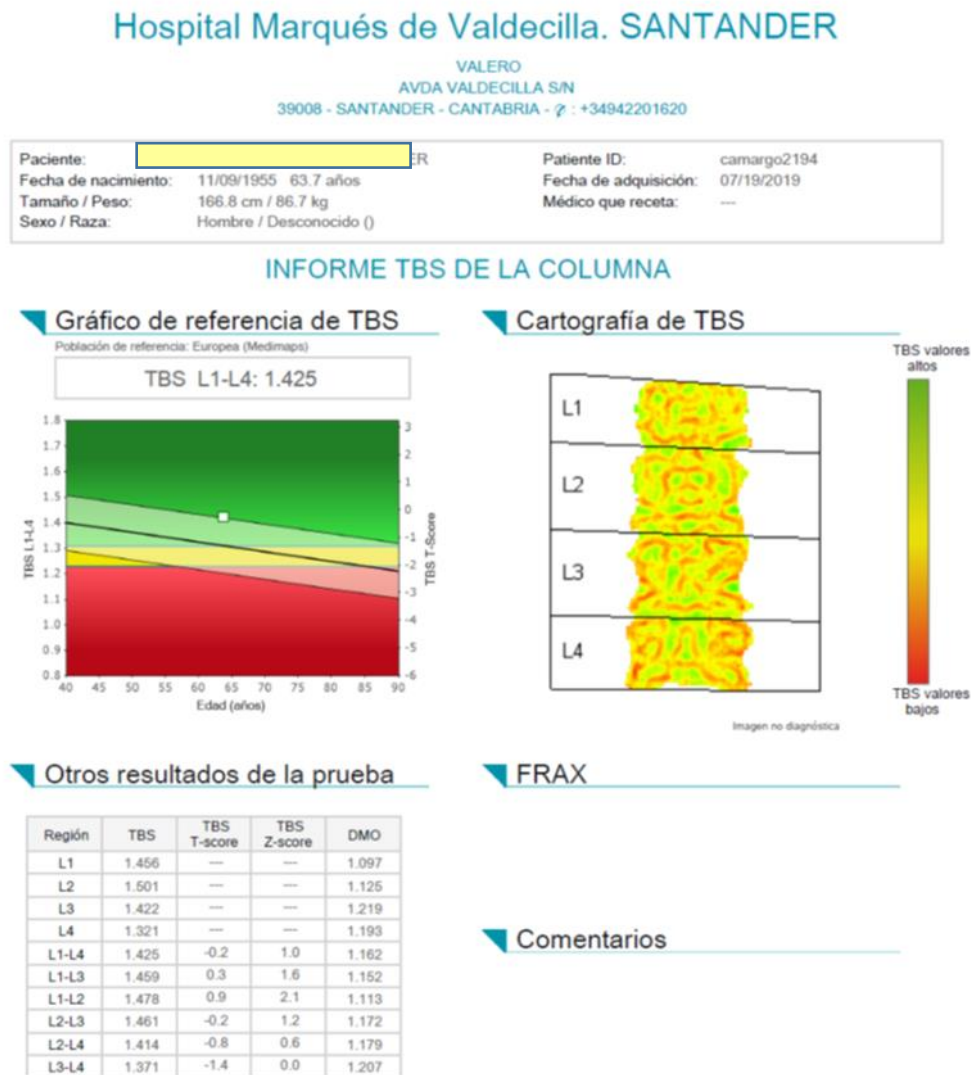
Figura 45. Densidad mineral ósea en cadera.



IV.5.2. Índice trabecular óseo (TBS).

Las mediciones de TBS de la columna vertebral se realizaron utilizando el software instalado en el densitómetro (TBS iNsight® v2.1, Med-Imaps, Pessac, Francia). El TBS se calculó sobre la base de los datos en bruto adquiridos en la exploración DXA, evaluando las mismas vértebras en las que se midió el LS-BMD.

Figura 46. Índice trabecular óseo (TBS)



IV.6. ELASTOGRAFÍA HEPÁTICA.

La estimación del grado de fibrosis hepática fue determinada mediante la técnica no invasiva de elastografía de transición. En los últimos años, esta técnica está sustituyendo a la biopsia hepática como herramienta de medida de fibrosis hepática dada su buena correlación con la escala METAVIR con los puntos de corte de Kpa validados según la etiología de la hepatopatía¹⁹⁷, su amplia disponibilidad, así como su seguridad y comodidad. En el caso concreto de nuestros pacientes la elastografía se

llevó a cabo en un aparato FibroScan® 502 50-Hz Touch (Echosens, North America Inc.), situado en el servicio de Consultas de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Como se ha comentado anteriormente, mediante la transmisión de ondas sónicas, la elastografía de transición obtiene un valor de rigidez hepática medida en kilopascales (Kpa) que se correlaciona de manera proporcional con los 4 grados de fibrosis hepática medidos por análisis histológico (METAVIR) según los puntos de corte de valores de Kpa validados para VHC con áreas bajo la curva entre el 84 y el 95%^{197,198}

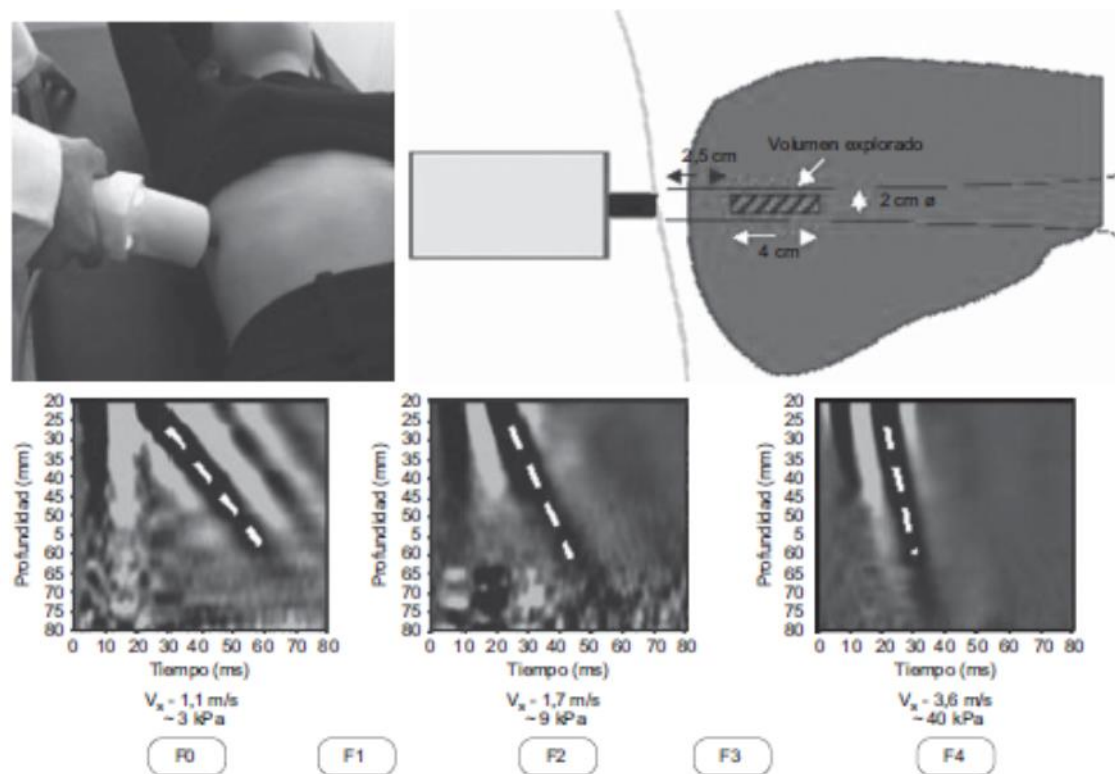
F0-1: sin fibrosis o fibrosis mínima 0-6KPa

F2: fibrosis significativa presente >8,4KPa

F3; Fibrosis avanzada con puentes de fibrosis >10KPa

F4: Cirrosis >13KPa

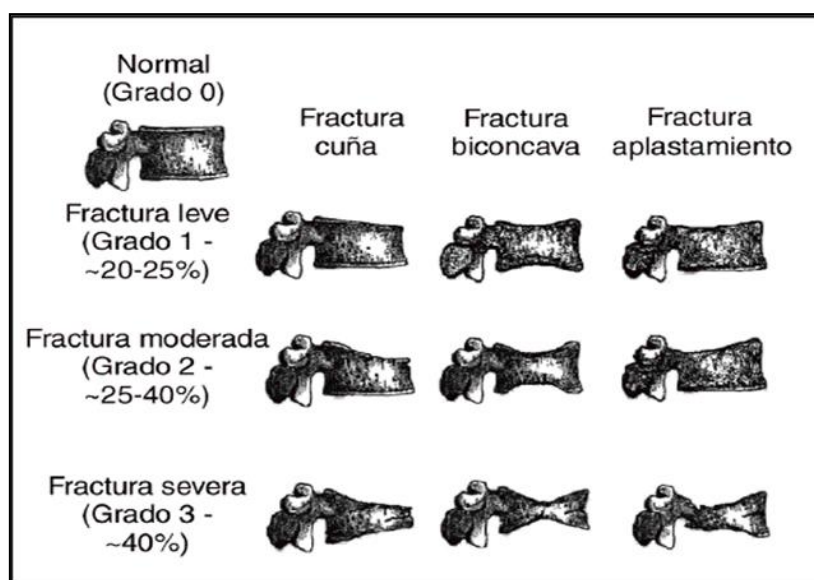
Figura 47. Fibroscan¹⁹⁸



IV.7. IDENTIFICACIÓN DE LAS FRACTURAS VERTEBRALES.

Las radiografías de columna dorso-lumbar se obtuvieron en la primera visita. Las radiografías torácicas se centraron sobre la vértebra T7, y las lumbares en la L3. Las fracturas vertebrales se identificaron según el método semicuantitativo de Genant²⁴. La altura anterior, media y posterior de cada vértebra se comparó con las demás. La reducción de la misma entre un 20 al 25% se consideró como grado 1; entre 25 y 40% grado 2; y superior al 40% grado 3. Las radiografías fueron revisadas por uno de los investigadores, experto en osteoporosis, y ciego a otros datos clínicos de los sujetos estudiados. Las fracturas no vertebrales no relacionadas con traumatismos graves fueron recogidas mediante un cuestionario, y posteriormente confirmadas mediante el examen de la historia clínica o el informe radiológico.

Figura 48. Clasificación de las deformidades vertebrales según el método de Genant



IV.8. ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Las características basales de la población se registraron de forma global y estratificada por género -varones y mujeres-. Antes de realizar el análisis estadístico se determinó si las variables continuas seguían una distribución normal mediante el test de Kolmogorov-Smirnov, realizándose en caso contrario una transformación logarítmica de las mismas. Los resultados se expresaron como media $\pm$ desviación estándar (DE), mediana y rango intercuartílico o como número y porcentaje, según fuera apropiado.

Se empleó la prueba “t” de Student o “U” de Mann-Whitney para determinar las diferencias entre las variables continuas de los grupos de estudio y el test de χ^2 para las categóricas. Para el análisis de correlación entre dos variables, se utilizó la “r” de Pearson o la “rho” de Spearman.

Por otro lado, para contrarrestar el efecto en las distintas poblaciones estudiadas de algunos factores de riesgo de osteoporosis que podrían alterar los resultados, se realizaron modelos lineales generales (ANCOVA) ajustando los resultados de las mediciones densitométricas, de TBS y de marcadores serológicos, a la edad, el consumo de tabaco, el IMC y la presencia de diabetes.

La asociación entre la DMO en las distintas localizaciones y los valores de hormonas calciotropas, marcadores de la remodelación y TBS de los pacientes con VHC y los controles, se analizó mediante un modelo lineal general (ANCOVA), ajustado por las covariables relacionadas con la DMO y el TBS, como la edad, el IMC, el consumo de tabaco y la diabetes.

Finalmente, se construyeron modelos de regresión múltiple univariados y multivariados para analizar la asociación entre la infección por VHC, incluyendo el grado de fibrosis, con los resultados densitométricos y los valores del TBS.

Todos los resultados en los que se obtuvo una $p < 0,05$ se consideraron significativos.

El análisis estadístico se llevó a cabo con el paquete informático IBM SPSS Statistics 15 (Chicago, Illinois).

IV. RESULTADOS

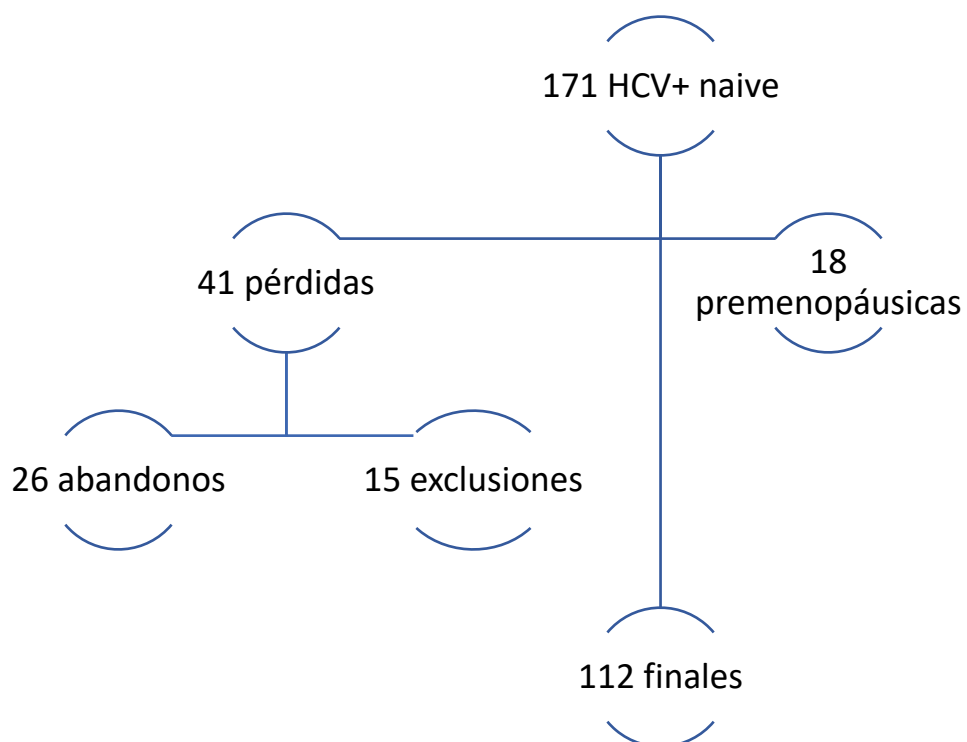
V.1. ASPECTOS GENERALES DE LA POBLACIÓN ESTUDIADA

Inicialmente se reclutó un total de 171 pacientes ambulatorios que habían sido diagnosticados de infección crónica activa por VHC y que acudieron a consulta en el Servicio de Aparato Digestivo del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla para valorar el inicio del tratamiento antiviral. Como hemos comentado previamente, el reclutamiento se llevó a cabo entre los meses de Abril de 2016 y Octubre de 2017.

Tal y como muestra el flujograma de la **figura 49**, de los 171 pacientes inicialmente entrevistados se excluyeron a 18 mujeres premenopáusicas y hubo 41 pérdidas, por lo que, finalmente se incluyeron un total de 112 pacientes en el análisis definitivo.

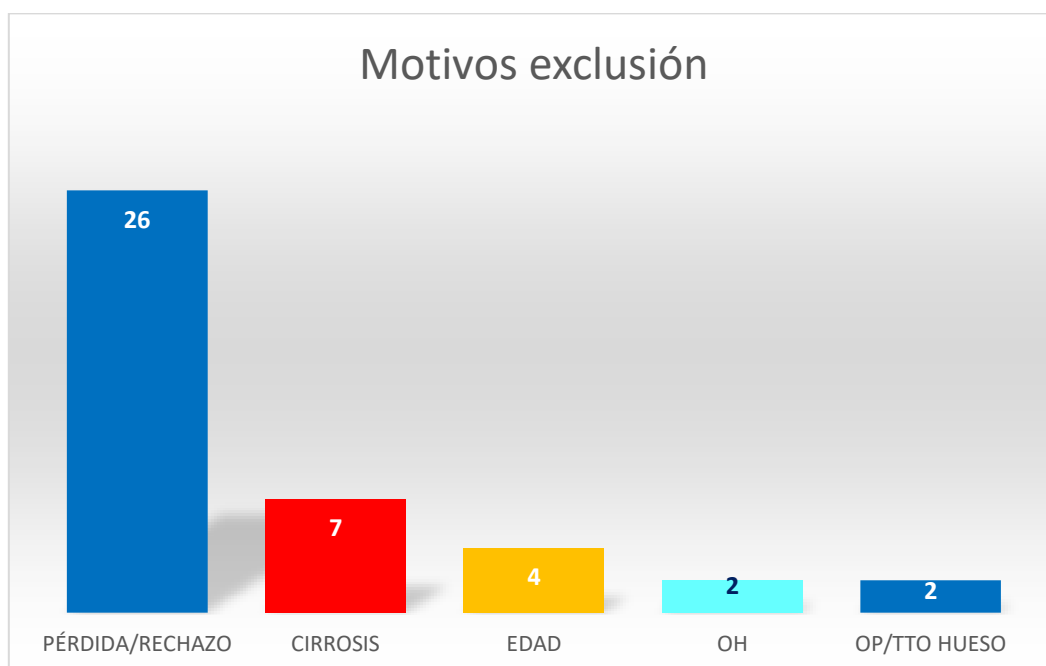
La causa más frecuente de pérdida de pacientes fue la negativa por parte de los mismos a acudir a realizar los estudios densitométricos, pese a haber aceptado y firmado los consentimientos en la visita inicial. Debido a esta circunstancia se perdieron un total de 26 pacientes.

Figura 49. *Flujograma de los pacientes con infección por VHC incluidos en el estudio.*



Otros 15 pacientes, inicialmente incluidos, tuvieron que ser posteriormente retirados del análisis por presentar algunos de los criterios de exclusión, siendo la causa más frecuente la presencia de cirrosis como ilustra la **figura 50**.

Figura 50. Pérdidas y motivos de exclusión del estudio de pacientes con infección por VHC.



Los datos demográficos y clínicos generales de los 112 pacientes incluidos finalmente en el estudio se recogen en las **tablas 12, 13 y 14**.

Setenta y siete pacientes eran varones con edades comprendidas entre 19 y 74 años y los 35 restantes eran mujeres postmenopáusicas de 38 a 73 años de edad.

Como hemos comentado, el grupo control lo forman 233 personas (157 varones y 76 mujeres) sanos sin infección por el VHC.

La media de edad de los pacientes con infección por el VHC fue similar a la de los controles ($53,0 \pm 9,1$ frente a $52,8 \pm 8,8$ años), aunque el índice de masa corporal (IMC) fue menor en los pacientes ($25,6 \pm 4,5$ frente a $28,6 \pm 4,5$; $p: 0,0001$) y había más fumadores entre los pacientes que en los controles (60,7% vs. 21%, $p: 0,0001$). También hubo diferencias en el porcentaje de pacientes que consumían alcohol que fue mayor en los varones del grupo control (28,6% vs. 54,5 %, $p: 0,0001$) pero no en las mujeres, en las que se dio el fenómeno contrario (31,4% vs. 13,2%, $p: 0,0001$).

De cualquier forma, hay que tener en cuenta que estas diferencias tendrían poca trascendencia clínica ya que se excluyeron a todas aquellas personas que consumían más de 30 g de etanol al día. También en el caso de los varones se observó un mayor consumo de calcio en productos lácteos en los pacientes con infección por el VHC (696 ± 342 mg/día frente a 551 ± 311 mg/día, $p: 0,001$).

Por otro lado, al analizar las comorbilidades de los pacientes con infección por el VHC y los controles se observó que la prevalencia de dislipemia y diabetes mellitus era similar, mientras que la hipertensión arterial se observó con mayor frecuencia en el grupo control (24,31% vs. 35,2%, $p: 0,04$).

Tabla 12. Características basales de los pacientes con infección por VHC y del grupo control

VARIABLE	VHC+ (Global) (N=112)	CONTROLES (N=223)	p
Edad (años)	53,0±9,1	52,8±8,8	0,84
Índice de masa corporal (kg/m ²)	25,6±4,5	28,6±4,5	0,0001
Fumadores (%)	60,7	21,0	0,0001
Consumo de alcohol ^a (%)	29,5	39,5	0,07
Consumo de calcio (mg/día) ^b	670±274	604±315	0,01
VHC RNA (x10 ⁶ UI/ml)	6,07±2,02	-	-
Fibrosis significativa F≥2 (%)	48,6	-	-
Hipertensión arterial (%)	24,1	35,2	0,004
Dislipemia (%)	18,8	25,1	0,56
Diabetes Mellitus (%)	11,6	8,6	0,37
Leucocitos (10 ³ /μl)	6,8±2,2	6,8±1,2	0,89
Hemoglobina (g/dl)	14,6±1,1	15,4±0,9	0,13
Plaquetas (10 ³ /μl)	198±61	211±79	0,15
Actividad de Protrombina (%)	90,4±12,6	-	-
Glucosa (mg/dl)	95,8±29,5	96,3±29,9	0,88
Creatinina (mg/dl)	0,8±0,4	1,0±0,2	0,0001
AST (UI/l)	48,9±28,9	-	-
ALT (UI/l)	65,1±49,5	-	-
Fosfatasa Alcalina (UI/l)	78,9±26,4	63,3±19,6	0,0001
Calcio total (mg/dl)	9,2±0,4	9,6±0,4	0,0001
Albumina (g/dl)	4,3±0,3	4,5±0,3	0,0001
Calcio corregido (mg/dl)	8,9 ± 0,4	9,1 ± 0,3	0,0001

AST: Aspartato aminotransferasa; ALT: Alanino aminotransferasa; Calcio corregido: calcio corregido por albúmina; ^a El consumo de alcohol fue menor de 30 g al día, tanto en los pacientes como en los controles;

^b Ingesta de calcio en productos lácteos

Tabla 13. Características basales de los varones con infección por VHC y del grupo control

VARIABLE	VHC+ (Varones) (N=77)	CONTROLES (N=157)	p
Edad (años)	50,9±8,8	51,6±8,9	0,57
Índice de masa corporal (kg/m ²)	26,0±4,3	28,6±4,0	0,0001
Fumadores (%)	63,6	23,9	0,0001
Consumo de alcohol (%) ^a	28,6	54,5	0,0001
Consumo de calcio (mg/día) ^b	696±342	551±311	0,001
VHC RNA (x10 ⁶ UI/ml)	7,04±2,5	-	-
Fibrosis significativa F≥2 (%)	56,6	-	-
Hipertensión arterial (%)	20,8	38,9	0,006
Dislipemia (%)	19,5	20,4	0,87
Diabetes Mellitus (%)	14,3	10,8	0,44
Leucocitos (10 ³ /μl)	7,2±2,7	6,9±1,7	0,43
Hemoglobina (g/dl)	15,0±1,3	15,2±0,9	0,22
Plaquetas (10 ³ /μl)	197±65	201±74	0,65
Actividad de Protrombina (%)	90,4±12,6	-	-
Glucosa (mg/dl)	98,7±34,1	99,6±34,4	0,86
Creatinina (mg/dl)	0,9±0,4	1,0±0,2	0,001
AST (UI/l)	47,4±28,5	-	-
ALT (UI/l)	68,1±55,0	-	-
Fosfatasa Alcalina (UI/l)	74,9±22,6	63,3±19,5	0,001
Calcio total (mg/dl)	9,2±0,4	9,6±0,3	0,001
Albumina (g/dl)	4,3±0,2	4,6±0,3	0,001
Calcio corregido (mg/dl)	8,9 ± 0,5	9,1 ± 0,3	0,001

AST: Aspartato aminotransferasa; ALT: Alanino aminotransferasa; Calcio corregido: calcio corregido por albúmina; ^a El consumo de alcohol fue menor de 30 g al día, tanto en los pacientes como en los controles;

^b Ingesta de calcio en productos lácteos

Tabla 14. Características basales de las mujeres con infección por VHC y del grupo control

VARIABLE	VHC+ (Mujeres) (N=35)	CONTROLES (N=76)	p
Edad (años)	57,7±8,0	55,4±8,0	0,16
Índice de masa corporal (kg/m ²)	24,8±4.9	28,5±5.3	0,001
Fumadores (%)	45,5±12.9	20,9±17.3	0,001
Consumo de alcohol (%) ^a	31,4	13,2	0,0001
Consumo de calcio (mg/día) ^b	614±125	634±295	0,76
VHC RNA (x10 ⁶ UI/ml)	3,96 ±5,2	-	-
Fibrosis significativa F≥2 (%)	40,0	-	-
Edad de menopausia (años)	47,1±6,7	48,1±4,4	0,43
Años de menopausia	18,8±8,8	7,3±8,3	0,04
Hipertensión arterial (%)	31,4	27,6	0,68
Dislipemia (%)	17,1	23,7	0,44
Diabetes Mellitus (%)	5,7	3,9	0,68
Leucocitos (10 ³ /μl)	6,1±1,6	6,7±2,0	0,10
Hemoglobina (g/dl)	14,0±0,9	13,8±0,8	0,28
Plaquetas (10 ³ /μl)	203±55	206±78	0,76
Actividad de Protrombina (%)	89,0±13,2	-	-
Glucosa (mg/dl)	89.3±13.7	90.5±18.3	0,73
Creatinina (mg/dl)	0,7±0,1	0,9±0,1	0,0001
AST (UI/l)	52,3±29,6	-	-
ALT (UI/l)	58,5±34,1	-	-
Fosfatasa Alcalina (UI/l)	87,7±31,8	77,2±18,6	0,01
Calcio total (mg/dl)	9,2±0,3	9,7±0,4	0,0001
Albúmina (g/dl)	4,4±0,2	4,5±0,3	0,05
Calcio corregido (mg/dl)	8,9 ± 0,4	9,3 ± 0,3	0,0001

AST: Aspartato aminotransferasa; ALT: Alanino aminotransferasa; Calcio corregido: calcio corregido por albúmina; ^a El consumo de alcohol fue menor de 30 g al día, tanto en los pacientes como en los controles;

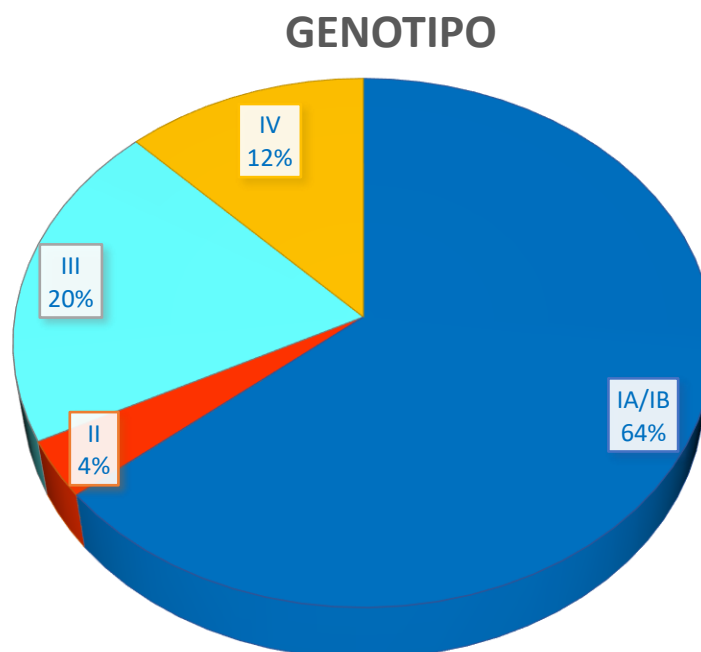
^b Ingesta de calcio en productos lácteos

V.2. CARACTERÍSTICAS DE LA INFECCIÓN CRÓNICA

POR VHC

Entre los pacientes con VHC, el genotipo más frecuente fue el 1a y el 1b (64%), con una prevalencia discretamente superior del subtipo 1b (33,3 vs 30,7%) (Fig. 52). La carga viral media fue de $6,07 \times 10^6$ UI/ml ($7,04 \times 10^6$ UI/ml en los hombres y $3,96 \times 10^6$ UI/ml en las mujeres), detectándose una carga viral superior al millón de copias en el 67% de los pacientes ($CV > 10^6$ UI/l).

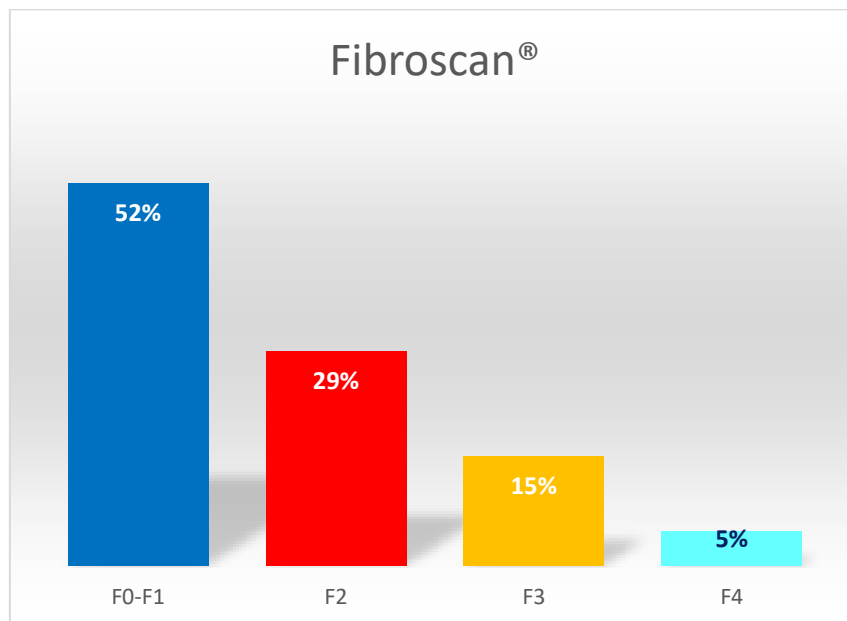
Figura 51. Distribución genotipo en la población VHC estudiada



La **figura 52** muestra la distribución de los resultados del test de elastometría por fibroscan®. Cabe destacar que el resultado más frecuente fue el F0-1 con el 51,6% de los casos, lo cual representa una población con hepatopatía poco avanzada, ya que un resultado F0-1 en la elastografía es superponible al de la población sana. El 48,4% de la población VHC+ restante presentaba una fibrosis marcada ($F \geq 2$), mientras que si

subdividimos los resultados por sexos, encontramos una proporción ligeramente superior de pacientes con fibrosis avanzada ($F \geq 2$) en los hombres que en el de mujeres (56% y 40%, respectivamente)

Figura 52. Resultados elastografía hepática pacientes VHC+



La duración conocida de la infección por el VHC fue de aproximadamente 15 años tanto en hombres (15 ± 12 años) como en mujeres (16 ± 14 años), si bien debe tenerse en cuenta que la duración exacta registrada de las infecciones, salvo en casos de transmisión parenteral/accidental, es aproximada y está basada en la entrevista con el paciente, por lo que puede no corresponderse de manera precisa con la realidad.

V.3. HORMONAS CALCITROPAS Y MARCADORES DE LA REMODELACIÓN ÓSEA

Como se aprecia en las **tablas 15, 16 y 17**, los niveles séricos de 25OHD fueron más altos en los pacientes que en los controles, aunque estas diferencias desaparecieron al estratificar por sexos y cuando se ajustaron por factores de confusión, como la edad, el IMC, o el consumo de tabaco. Por el contrario, los niveles de PTH fueron significativamente menores, tanto en hombres como en mujeres con VHC, aunque de nuevo estas diferencias desaparecieron al ajustar por los factores de confusión.

Tabla 15. Concentraciones de hormonas calcitropas y marcadores de la remodelación en pacientes con infección por VHC y el grupo control

VARIABLE	VHC+ (Global) (N=112)	CONTROLES (N=223)	p
25OHD (ng/ml)	28,4±14,8	24,8±10,7	0,03
PTHi (pg/ml)	39,9±32,1	47,9±20,3	0,007
PINP (ng/ml)	55,8±25,4	43,1±20,5	0,0001
CTX (ng/ml)	0,342±0,191	0,303±0,176	0,07

25(OH)D: 25-hidroxivitamina D, PTHi: Parathormona; PINP: Propéptido aminoterminal delprocolágeno tipo I; CTX: Telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I.

En cuanto a los marcadores de la remodelación, el PINP fue mayor en los pacientes, tanto en los hombres como en las mujeres, y estas diferencias persistieron tras ajustar por los factores de confusión (p = 0,02 en hombres y p = 0,04 en mujeres). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas en las concentraciones de CTX entre los pacientes con VHC y los controles (**Tablas 16 y 17**).

Tabla 16: Concentraciones de hormonas calciotropas y marcadores de la remodelación en varones con infección por VHC y controles

VARIABLE	VHC+ (Varones) (N=77)	CONTROLES (N=157)	<i>p</i>
25OHD (ng/ml)	28,4±15,8	25,0±9,7	0,13
PTHi (pg/ml)	40,1±37,2	48,5±18,2	0,0001
PINP (ng/ml)	53,4±27,4	38,9±18,7	0,0001
CTX (ng/ml)	0,311±0,187	0,278±0,160	0,12

25(OH)D: 25-hidroxivitamina D; PTHi: Parathormona; PINP: Propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I; CTX: Telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I.

Tabla 17. Concentraciones de hormonas calciotropas y marcadores de la remodelación en las mujeres con infección por VHC y controles

VARIABLE	VHC+ (Mujeres) (N=35)	CONTROLES (N=76)	<i>p</i>
25OHD (ng/ml)	28,2±12,5	24,6±12,4	0,11
PTHi (pg/ml)	39,3±16,9	46,9±23,6	0,03
PINP (ng/ml)	60,7±20,1	50,4±21,7	0,01
CTX (ng/ml)	0,410±0,186	0,348±0,195	0,10

25(OH)D: 25-hidroxivitamina D; PTHi: Parathormona; PINP: Propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I; CTX: Telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I.

V.4. DENSITOMETRÍA ÓSEA (DXA)

V.4.1. Valores de densidad mineral ósea.

En las **tablas 18, 19 y 20** se resumen los valores de densidad mineral ósea (DMO) en las distintas localizaciones (columna lumbar [CL], cuello femoral [CF] y cadera total [CT]) en pacientes y controles. Los resultados de la DMO se expresan en g/cm^2 y como índice T y Z, tanto en el conjunto de la población como en los hombres y mujeres por separado.

Como puede apreciarse, los pacientes con infección por VHC presentaron una masa ósea menor que la de los controles. Estas diferencias fueron especialmente notables en las mujeres. Por ejemplo, las mujeres con infección por el VHC presentaron una DMO en la columna lumbar un 9% menor que las del grupo control ($p: 0,001$), mientras que en los hombres, la diferencia solo fue del 4,3% ($p = 0,03$). En el cuello femoral, la DMO fue significativamente inferior en los pacientes de ambos sexos, con diferencias del 12% en las mujeres ($p: 0,0001$) y del 4,5% en los varones ($p: 0,03$), mientras que en la cadera total sólo se observó un descenso significativo en las mujeres (8,7%, $p: 0,001$) sin que los cambios en los varones (1,9%) alcanzaran significación estadística. Si tenemos en cuenta el T-score se observa que las mujeres con infección por VHC presentan una disminución de la T en cuello femoral que alcanza casi la unidad (una desviación estándar) en relación con las mujeres sanas (T: - 1.47 en las pacientes vs. T: - 0.62 en el grupo control).

Tabla 18. Valores “crudos” (media $\pm$ DE) de densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar (CL), cuello femoral (CF) y cadera total (CT) en los pacientes con VHC y en el grupo control

VARIABLE	VHC+ (Global) (N=112)	CONTROLES (N=223)	p
DMO CL (g/cm ²)	0,935 $\pm$ 0,151	0,991 $\pm$ 0,143	0,01
T-score CL	-1,29 $\pm$ 1,33	-0,98 $\pm$ 1,27	0,04
Z-score CL	-0,61 $\pm$ 1,37	-0,30 $\pm$ 1,32	0,04
DMO CF (g/cm ²)	0,764 $\pm$ 0,123	0,818 $\pm$ 0,123	0,0001
T-score	-1,10 $\pm$ 0,91	-0,65 $\pm$ 0,96	0,0001
Z-score	-0,22 $\pm$ 0,87	0,23 $\pm$ 0,96	0,0001
DMO CT (g/cm ²)	0,926 $\pm$ 0,148	0,963 $\pm$ 0,132	0,02
T-score	-0,56 $\pm$ 0,95	-0,28 $\pm$ 0,89	0,007
Z-score	-0,03 $\pm$ 0,93	0,21 $\pm$ 0,91	0,02

Tabla 19. Valores “crudos” (media $\pm$ DE) de densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar (CL), cuello femoral (CF) y cadera total (CT) en los varones con VHC y en el grupo control

VARIABLE	VHC+ (Varones) (N=77)	CONTROLES (N=157)	p
DMO CL (g/cm ²)	0,971 $\pm$ 0,148	1,015 $\pm$ 0,146	0,03
T-score CL	-1,07 $\pm$ 1,34	-0,85 $\pm$ 1,32	0,23
Z-score CL	-0,66 $\pm$ 1,41	-0,41 $\pm$ 1,34	0,21
DMO CF (g/cm ²)	0,800 $\pm$ 0,120	0,836 $\pm$ 0,118	0,03
T-score	-0,93 $\pm$ 10,90	-0,66 $\pm$ 0,89	0,03
Z-score	-0,17 $\pm$ 0,92	-0,12 $\pm$ 0,88	0,02
DMO CT (g/cm ²)	0,975 $\pm$ 0,136	0,995 $\pm$ 0,126	0,27
T-score	-0,36 $\pm$ 0,91	-0,23 $\pm$ 0,85	0,30
Z-score	0,01 $\pm$ 0,95	0,12 $\pm$ 0,84	0,36

Tabla 20: Valores “crudos” (media $\pm$ DE) de densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar

VARIABLE	VHC+ (Mujeres) (N=35)	CONTROLES (N=76)	p
DMO CL (g/cm ²)	0,854 $\pm$ 0,128	0,941 $\pm$ 0,124	0,001
T-score CL	-1,71 $\pm$ 1,19	-1,24 $\pm$ 1,22	0,05
Z-score CL	-0,48 $\pm$ 1,24	-0,07 $\pm$ 1,24	0,11
DMO CF (g/cm ²)	0,687 $\pm$ 0,09	0,781 $\pm$ 0,12	0,0001
T-score	-1,47 $\pm$ 0,82	-0,62 $\pm$ 1,10	0,0001
Z-score	-0,32 $\pm$ 0,74	0,45 $\pm$ 1,10	0,0001
DMO CT (g/cm ²)	0,819 $\pm$ 0,113	0,897 $\pm$ 0,117	0,001
T-score	-1,00 $\pm$ 0,86	-0,37 $\pm$ 0,96	0,001
Z-score	-0,12 $\pm$ 0,89	0,40 $\pm$ 0,99	0,009

(CL), cuello femoral (CF) y cadera total (CT) en las mujeres con VHC y en el grupo control

Tal y como se comentó en el análisis descriptivo de la muestra incluida en el estudio (**Tablas 12,13 y 14**), los pacientes con infección por el VHC presentaban algunas diferencias con las personas incluidas en el grupo control. Por ello, se llevó a cabo un ajuste de los resultados de la DMO (así como del TBS y de otros parámetros del metabolismo mineral) por los posibles factores de confusión. En las **tablas 21 y 22** se muestran los resultados de la DMO en los varones y mujeres después de ser ajustados por edad, IMC, consumo de tabaco y presencia de diabetes. Como puede apreciarse, tras realizar el ajuste, las diferencias en la DMO perdieron la significación estadística en los hombres (**Tabla 21**), mientras que en las mujeres las diferencias se mantuvieron en la columna lumbar y el cuello femoral ($p < 0.05$), cancelándose en la cadera total (**Tabla 22**).

Tabla 21: Valores de densidad mineral ósea en la columna lumbar (DMO-CL), cuello femoral (DMO-CF) y cadera total (DMO-CT), en varones con infección por VHC y controles, ajustados por factores de confusión

VARIABLE	VHC+ (Varones) (N=77)	CONTROLES (N=157)	p
DMO CL (g/cm ²)	0,983 (0,02)*	1,013 (0,01)	0,26
DMO CF (g/cm ²)	0,825 (0,01)	0,818 (0,01)	0,71
DMO CT (g/cm ²)	1,000 (0,02)	0,980 (0,01)	0,35

(*) Media de mínimos cuadrados y error estándar

Ajustado por edad, índice de masa corporal, consumo de tabaco y diabetes mellitus

Tabla 22. Valores de densidad mineral ósea en la columna lumbar (DMO-CL), cuello femoral (DMO-CF) y cadera total (DMO-CT), en mujeres con infección por VHC y controles, ajustados por factores de confusión

VARIABLE	VHC+ (Mujeres) (N=35)	CONTROLES (N=76)	p
DMO CL (g/cm ²)	0,874 (0,02)	0,933 (0,01)	0,046
DMO CF (g/cm ²)	0,718 (0,02)	0,766 (0,01)	0,048
DMO CT (g/cm ²)	0,850 (0,02)	0,883(0,01)	0,17

(*) Media de mínimos cuadrados y error estándar

Ajustado por edad, índice de masa corporal, consumo de tabaco y diabetes mellitus

Por otra parte, dado que el número de años transcurridos desde la menopausia fue mayor en las mujeres con infección por el VHC que en las del grupo control, se realizó un ajuste adicional agregando este factor. Después de ello, la disminución de la DMO se mantuvo significativa en la columna lumbar ($p = 0.05$) y mostró una tendencia hacia la significación ($p = 0.06$) en el cuello femoral (**Tabla 23**).

Tabla 23. Valores de densidad mineral ósea en la columna lumbar (DMO-CL), cuello femoral (DMO-CF) y cadera total (DMO-CT), en mujeres con infección por VHC y controles, ajustados por factores de confusión, incluyendo la duración de la menopausia

VARIABLE	VHC+ (Mujeres) (N=35)	CONTROLES (N=76)	p
DMO CL (g/cm ²)	0,876 (0,02)	0,932 (0,01)	0,05
DMO CF (g/cm ²)	0,721 (0,02)	0,765 (0,01)	0,06
DMO CT (g/cm ²)	0,863 (0,02)	0,877 (0,01)	0,56

(*) Media de mínimos cuadrados y error estándar

Ajustado por edad, índice de masa corporal, consumo de tabaco, diabetes mellitus y duración de la menopausia.

V.4.2. Prevalencia de osteoporosis, osteopenia y masa ósea normal

Al analizar la prevalencia de osteoporosis y osteopenia en la muestra incluida en el estudio, se observa que el 18,8% de los pacientes con infección por VHC y el 12,9% de los controles presentaban valores densitométricos compatibles con osteoporosis, si bien esta diferencia no alcanzó significación estadística. En el caso de la osteopenia (T score <-1,5 y >-2,5), la prevalencia fue del 52,7% en los pacientes y del 27,5% en los controles (p: 0,001) (**Figura 53**). Al estratificar por sexos, el 15,6% de los hombres y el 25,7% de las mujeres con infección por VHC, presentaron una osteoporosis, mientras que estas cifras alcanzaron el 12,7% (p = 0,3) y el 13,2% (p: 0,09) entre las personas sanas de ambos sexos. Aproximadamente la mitad (49%) de los varones VHC + y el 63% de las mujeres postmenopáusicas mostraron valores de DMO compatibles con osteopenia (**Figuras 54 y 55**). Estos porcentajes fueron mayores que los observados en controles de ambos sexos (22,3% en hombres; p <0,0001 y 38,2% en mujeres; p: 0,015). Si analizamos el conjunto de los sujetos estudiados, el 64% y el 75% de los hombres y las mujeres postmenopáusicas VHC + presentaron valores de T compatibles con osteoporosis u osteopenia, comparados con el 35% (p: 0,0001) y el 51% (p: 0,015) en hombres y mujeres del grupo control (**Figura 56**).

Figura 53. Prevalencia de osteoporosis, osteopenia y masa ósea normal en el conjunto de los pacientes con infección por VHC y en los controles

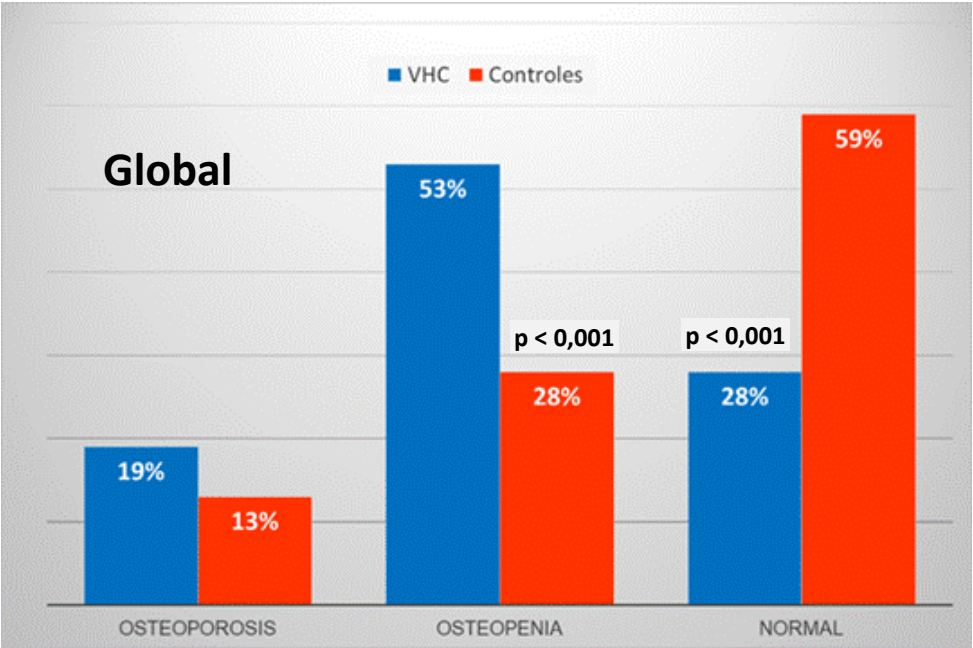


Figura 54: Prevalencia de osteoporosis en pacientes VHC+ y controles en hombres, mujeres y conjuntamente en ambos sexos.

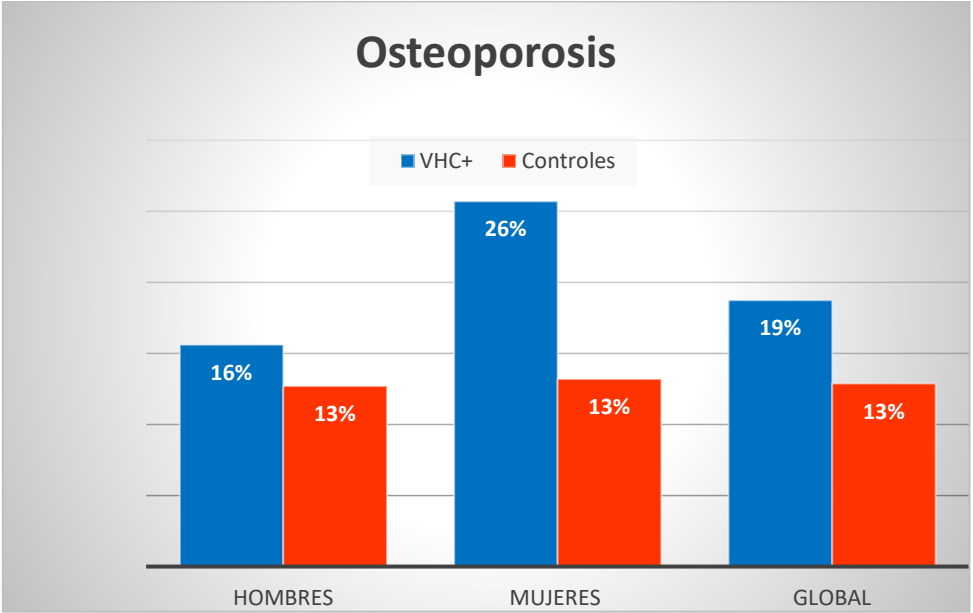


Figura 55. Prevalencia de osteopenia en pacientes VHC+ y controles en hombres, mujeres y conjuntamente en ambos sexos.

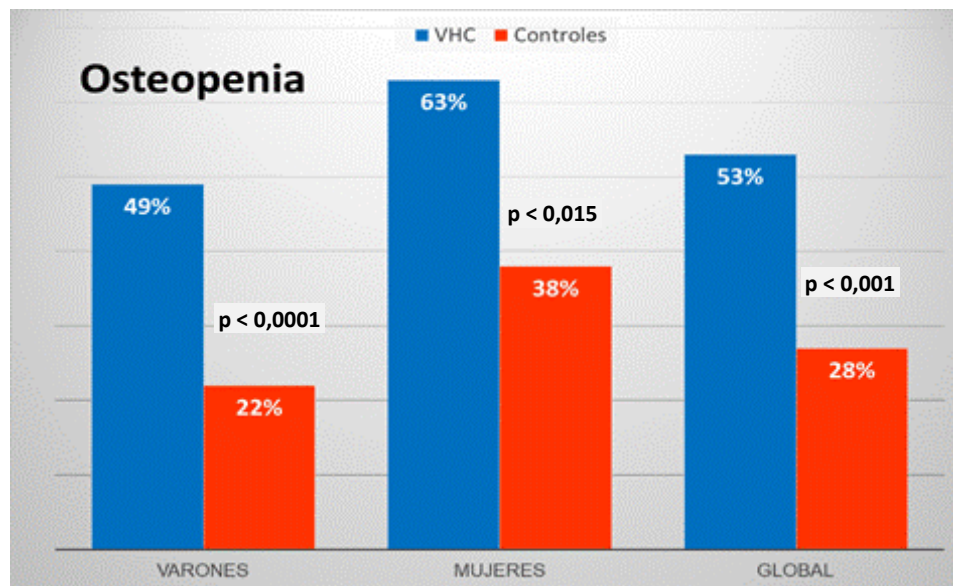
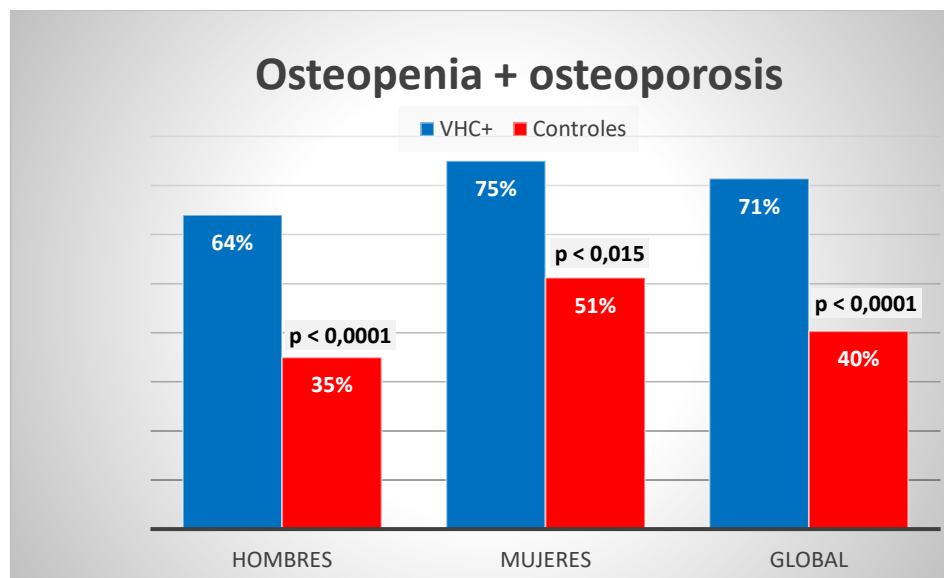
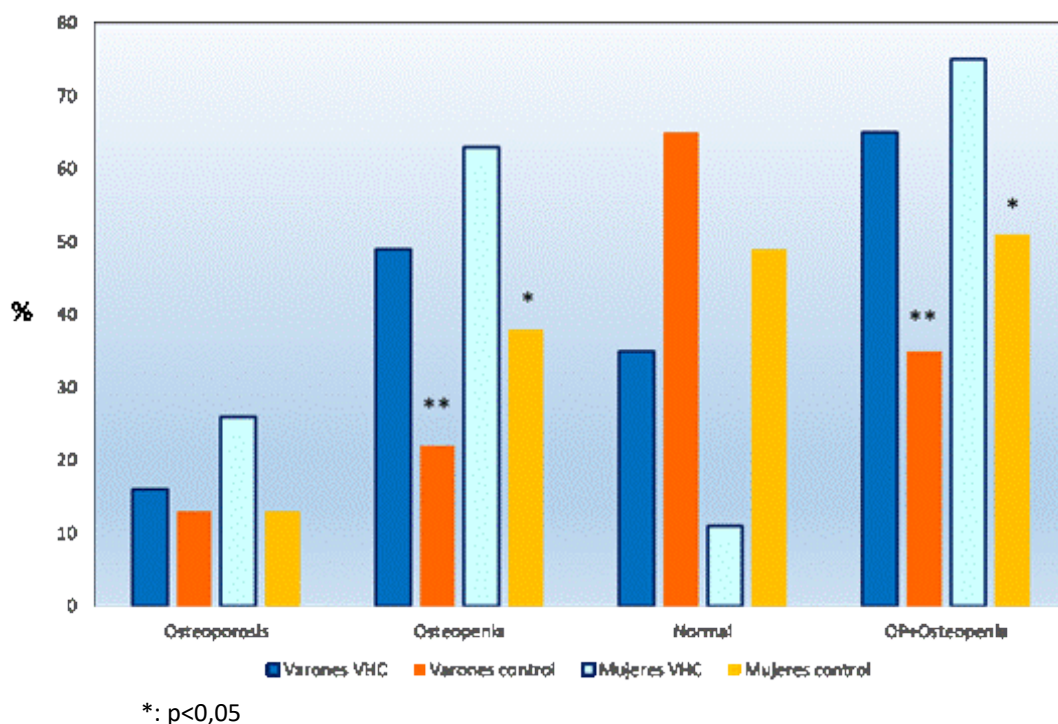


Figura 56: Prevalencia de osteopenia y osteoporosis en pacientes VHC+ y controles estratificado por sexos.



En la **figura 57** se recogen de forma conjunta las prevalencias de osteoporosis, osteopenia, masa ósea normal y osteoporosis y osteopenia en pacientes VHC+ y controles estratificados por sexo.

Figura 57. Prevalencia de osteoporosis, osteopenia, masa ósea normal y osteoporosis+osteopenia en hombres y mujeres con infección por VHC y en controles



V.4.3. Relación entre la DMO y el grado de afectación hepática

Se practicaron análisis de regresión lineal general (ANCOVA) entre la masa ósea y el grado de afectación hepática en los pacientes con infección por VHC, para determinar si existía una asociación entre el grado de afectación ósea y hepática, de forma global y tras estudiar por separado a los hombres y mujeres.

Las variables más relevantes estudiadas que se estimaron pudieran tener relación en un hipotético efecto deletéreo de la infección por VHC sobre el metabolismo óseo, fueron:

- Antigüedad/Años de infección
- Carga viral ($\times 10^6$ U/L)
- Genotipo
- Estadio de fibrosis hepática medida por fibroscan®

Tal y como se especificaba en material y métodos los pacientes con lecturas de fibroscan® ≥ 2 se consideraron pacientes con fibrosis hepática significativa, mientras que los pacientes F0 y F1 se clasificaron como pacientes sin fibrosis significativa. Por otro lado el punto de corte establecido para diferenciar pacientes con alta o baja carga virémica VHC fue 10^6 U/L.

El análisis de todos los factores anteriormente expuestos y las principales variables del metabolismo óseo no evidenció asociaciones en ninguno de los casos.

Concretamente, no se encontró relación entre los valores de DMO o el porcentaje de osteoporosis/osteopenia con la duración de la infección, la presencia de fibrosis significativa ($F \geq 2$), alta carga viral ($> 10 \times 6$ UI / ml), ni con ninguno de los genotipos de VHC incluidos en el estudio. El riesgo de osteopenia u osteoporosis tampoco se asoció con la duración estimada de la infección por VHC.

V.4.4. Índice trabecular óseo (TBS)

Como se objetiva en la **tabla 24** los valores de TBS fueron significativamente más bajos en los pacientes con infección por VHC que en los controles, considerando la población en su conjunto (global) ($1,337 \pm 0,119$ vs $1,377 \pm 0,122$; p: 0,005) y después

de la estratificación por sexo (1,347±0,123 vs 1,381±0,131; p: 0,04 en los varones y 1,314±0,102 vs. 1,369±0,111; p: 0,01 en las mujeres).

Tabla 24. Valores (media ±DE) del índice trabecular óseo (TBS) en los pacientes con VHC y en el grupo control, analizados globalmente y separados por sexos

VARIABLE	Global VHC+ (N=112)	Global CONTROLES (N=223)	p
TBS L1-L4	1,337±0,119	1,377±0,122	0,005
VARIABLE	Varones VHC+ (N=77)	Varones CONTROLES (N=157)	p
TBS L1-L4	1,347±0,123	1,381±0,131	0,04
VARIABLE	Mujeres VHC+ (N=35)	Mujeres CONTROLES (N=76)	p
TBS L1-L4	1,314±0,102	1,369±0,111	0,01

La diferencia se mantuvo significativa (p <0,0001 en todos los casos) después de ajustar por factores de confusión (**Tablas 25 y 26**). Al igual que sucedía con la DMO, dado que el número de años transcurridos desde la menopausia fue mayor en las mujeres con infección por el VHC que en las del grupo control, se realizó un ajuste adicional agregando este factor. También en este caso las diferencias en los valores de TBS se mantuvieron significativas, con una p < 0,0001 (**Tabla 27**).

También de acuerdo con lo que sucedía con la DMO, no encontramos ninguna asociación entre los valores de TBS y la presencia de fibrosis hepática significativa (F≥2), la carga viral, el genotipo de VHC y la duración de la infección.

Tabla 25. Valores de densidad mineral ósea en la columna lumbar (DMO-CL), cuello femoral (DMO-CF) y cadera total (DMO-CT), y valores de TBS, en varones con infección por VHC y controles, ajustados por factores de confusión

VARIABLE	Varones VHC+ (N=77)	CONTROLES (N=157)	p
DMO CL (g/cm ²)	0,983 (0,02)*	1,013 (0,01)	0,26
DMO CF (g/cm ²)	0,825 (0,01)	0,818 (0,01)	0,71
DMO CT (g/cm ²)	1,000 (0,02)	0,980 (0,01)	0,35
TBS L1-L4	1,304 (0,02)	1,388 (0,01)	<0,0001

(*) Media de mínimos cuadrados y error estándar

Ajustado por edad, índice de masa corporal, consumo de tabaco y diabetes mellitus

Tabla 26. Valores de densidad mineral ósea en la columna lumbar (DMO-CL), cuello femoral (DMO-CF) y cadera total (DMO-CT), y valores de TBS, en mujeres con infección por VHC y controles, ajustados por factores de confusión

VARIABLE	Mujeres VHC+ (N=35)	CONTROLES (N=76)	p
DMO CL (g/cm ²)	0,874 (0,02)	0,933 (0,01)	0,05
DMO CF (g/cm ²)	0,718 (0,02)	0,766 (0,01)	0,05
DMO CT (g/cm ²)	0,850 (0,02)	0,883 (0,01)	0,17
TBS L1-L4	1,290 (0,02)	1,379 (0,01)	<0,0001

(*) Media de mínimos cuadrados y error estándar

Ajustado por edad, índice de masa corporal, consumo de tabaco y diabetes mellitus

Tabla 27: Valores de densidad mineral ósea en la columna lumbar (DMO-CL), cuello femoral (DMO-CF) y cadera total (DMO-CT), y valores de TBS, en mujeres con infección por VHC y controles, ajustados por factores de confusión, incluyendo la duración de la menopausia

VARIABLE	VHC+ (N=35)	CONTROLES (N=76)	p
DMO CL (g/cm ²)	0,876 (0,02)	0,932 (0,01)	0,05
DMO CF (g/cm ²)	0,721 (0,02)	0,765 (0,01)	0,06
DMO CT (g/cm ²)	0,863 (0,02)	0,877(0,01)	0,56
TBS L1-L4	1,289 (0,02)	1,379 (0,01)	<0,0001

(*) Media de mínimos cuadrados y error estándar

Ajustado por edad, índice de masa corporal, consumo de tabaco, diabetes mellitus y duración de la menopausia.

Entre los pacientes con VHC, 49 hombres (63%) y 15 mujeres (44%) tenían un valor de TBS > 1,310, lo que se considera normal; 12 hombres (16%) y 10 mujeres (29%) tenían valores entre 1,230 y 1,310, consistentes con microarquitectura parcialmente degradada; y 12 hombres (16%) y 7 mujeres (22%) tenían un valor de TBS <1.230, que define la microarquitectura degradada^{73,200}. En los controles, estas cifras fueron 117 hombres (74%) y 56 mujeres (74%); 17 hombres (10%) y 14 mujeres (18%); y 23 hombres (14%) y 6 mujeres (8%; p: 0,04), respectivamente (ver **figuras 58, 59 y 60**).

Figura 58. Proporción de pacientes con microarquitectura ósea parcial o totalmente degradada (TBS<1,310)

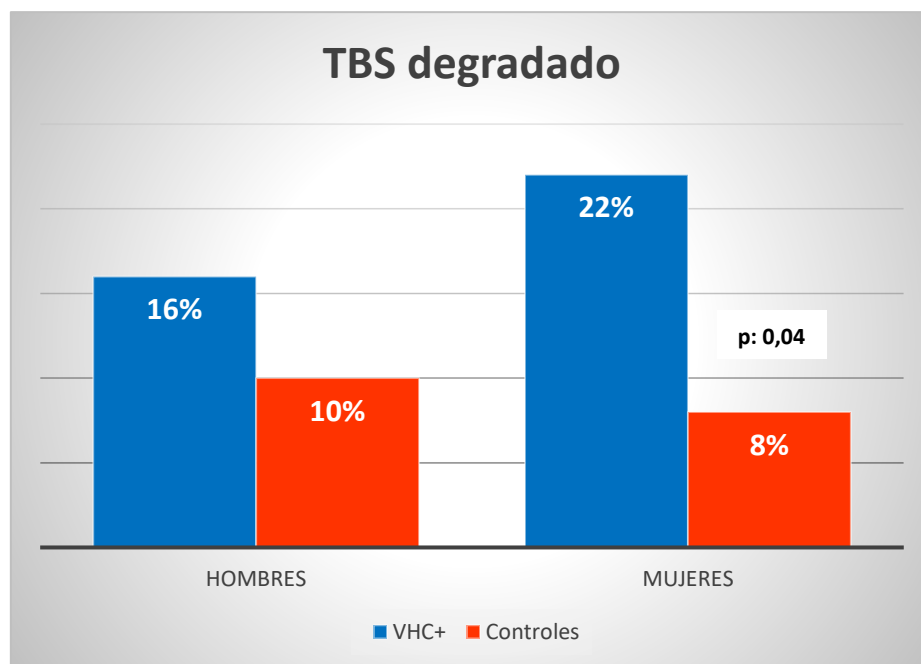


Figura 59. Proporción de pacientes con microarquitectura ósea parcialmente degradada (TBS<1,310>1,230)

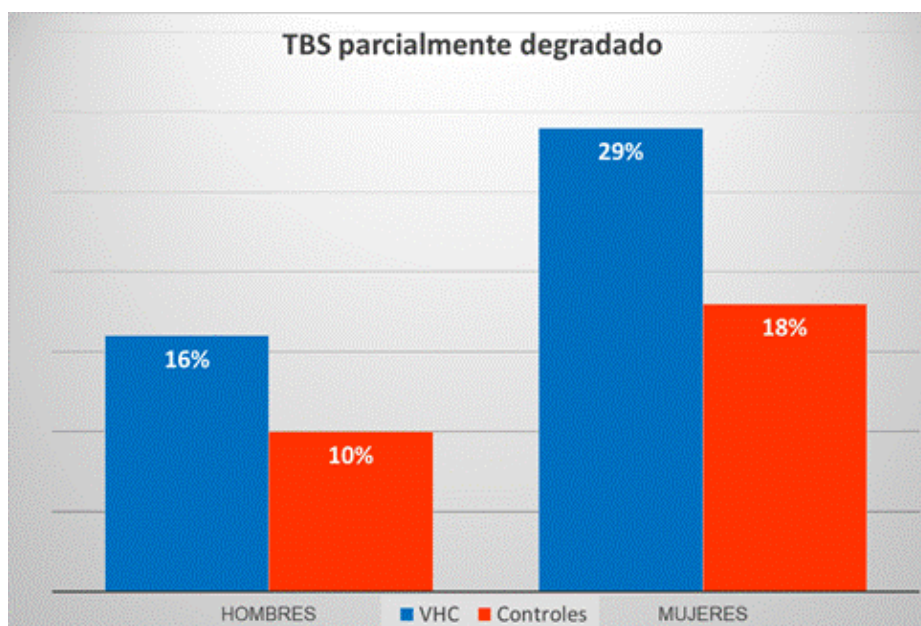
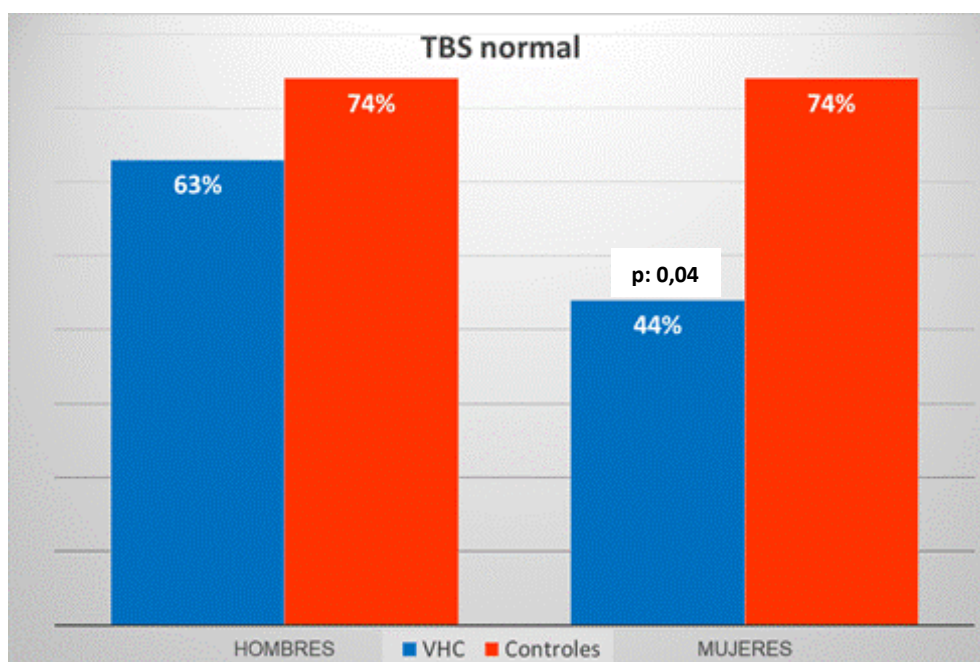


Figura 60. Proporción de pacientes con microarquitectura ósea normal ($TBS > 1,310$)



V.4.5. Relación entre los distintos parámetros del metabolismo mineral en los pacientes con infección por VHC

Como cabría esperar, los valores de TBS se relacionaron con los de DMO, especialmente en la columna lumbar (**Tabla 28**), manteniéndose dicha asociación tras el ajuste por los factores de confusión ($p < 0,01$).

Los valores de TBS también se relacionaron, en este caso negativamente, con los niveles séricos de PTH ($r = -0,227$; $p < 0,03$), aunque esta asociación se canceló después de ajustar por la edad y el IMC (tabla 29).

Tabla 28. Correlaciones “crudas” entre los valores de densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar, cuello femoral y cadera total, TBS, hormonas calciotropas y marcadores de la remodelación (PINP y CTX) en pacientes con infección por VHC

	Correlación			
Variable	DMO en columna lumbar	DMO en cuello femoral	DMO en cadera total	TBS
TBS	0,263 **	0,046	0,076	
25(OH)D	-0,047	0,054 *	0,066 *	-0,002
PTHi	-0,089	-0,137 **	-0,101 **	-0,227 *
PINP	-0,070	-0,233 *	-0,192 *	-0,100
CTX	-0,228 *	-0,328 **	-0,327 **	-0,030

(*): $p < 0,03$; (**): $p < 0,01$

Tabla 29. Correlación entre los valores de densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar, cuello femoral y cadera total, TBS, hormonas calciotropas y marcadores de la remodelación en pacientes con infección por VHC, ajustadas por edad e IMC.

	Correlación			
Variable	DMO en columna lumbar	DMO en cuello femoral	DMO en cadera total	TBS
TBS	0,603 **	0,439 **	0,530 **	
25(OH)D	-0,047	0,122	0,107	-0,002
PTHi	-0,089	-0,110	-0,213*	-0,202
PINP	-0,070	-0,180	-0,229 **	0,169
CTX	-0,136	-0,139	-0,266 *	-0,092

(*) $p < 0,05$; (**): $p < 0,01$

La DMO de la cadera también se relacionó negativamente con la PTH (CF: $r = -0.137$ [$p < 0.0001$]; CT: $r = -0.101$ [$p < 0.0001$]), mientras que no se observó asociación con la DMO en columna lumbar. Tras el ajuste por la edad y el IMC, la asociación entre la DMO en cadera y la PTH, se canceló en el cuello femoral, pero no en la cadera total. También se encontró una relación, en este caso positiva, entre las concentraciones de

25 (OH) D y la DMO en el cuello femoral ($r = 0,054$ [$p = 0,04$]) y la cadera total ($r = 0,066$ [$p = 0,01$]). Nuevamente, después del ajuste por edad e IMC, esta asociación se canceló en el cuello femoral, pero no en la cadera total.

También se observaron algunas relaciones significativas entre la DMO y los marcadores de remodelación. Así, las concentraciones de PINP guardaron relación con la DMO en cuello femoral ($r: -0,233$ [$p: 0,02$]) y cadera total ($r: -0,192$ [$p: 0,05$]), mientras que las de CTX lo hicieron con la DMO en todas las localizaciones (columna lumbar, $r: -0,228$ [$p: 0,02$]; cuello femoral, $r: -0,328$ [$p: 0,001$]; y cadera total, $r: -0,327$ [$p: 0,001$]). Sin embargo, no hubo asociación entre los valores de TBS y los de PINP ($r = -0,100$ [$p: 0,33$]) ni con los de CTX ($r: -0,030$ [$p: 0,56$]). Después de ajustar por la edad y el IMC, solo las asociaciones entre la DMO del cuello femoral y el PINP y CTX ($p: 0,04$ y $p: 0,03$, respectivamente), y entre la DMO en cadera total y el CTX ($p: 0,03$) permanecieron significativas. Finalmente, no se encontró correlación entre los marcadores de recambio óseo sérico y la carga viral.

V.4.6. Prevalencia de fracturas vertebrales

La prevalencia de fracturas vertebrales fue similar en los pacientes con infección por VHC y en el grupo control, tanto cuando se evaluaron de forma global, como cuando se analizaron por sexos (**Tabla 30**). Concretamente, nueve pacientes (6 varones y 3 mujeres) con infección por VHC presentaban una fractura vertebral, mientras que esta alteración se observó en 23 personas del grupo control (16 varones y 7 mujeres) (**Figura 61**). El 44% y el 61% de las fracturas vertebrales observadas en los pacientes y controles, respectivamente, se produjeron entre las personas de 50 a 59 años, y el 55% y 39% restante en los de 60 o más años. No se detectó ninguna fractura en las personas de menos de 50 años, tanto en los pacientes como en los controles.

Tabla 30. Prevalencia de fracturas vertebrales en los pacientes con infección por VHC y en el grupo control, analizados globalmente y separados por sexos (entre paréntesis se recoge el número de sujetos con fractura)

VARIABLE	Global VHC+ (N=112)	Global CONTROLES (N=223)	p
Fracturas vertebrales (%)	8,4 (9)	10,4 (23)	NS
VARIABLE	Varones VHC+ (N=77)	Varones CONTROLES (N=157)	p
Fracturas vertebrales (%)	8,3 (6)	12,6 (16)	NS
VARIABLE	Mujeres VHC+ (N=35)	Mujeres CONTROLES (N=76)	p
Fracturas Vertebrales (%)	8,6 (3)	7,4 (7)	NS

*NS: no significativo, $p > 0,05$

Figura 61. Porcentaje de fracturas vertebrales observadas en los pacientes con infección por VHC y en el grupo control en función de la edad

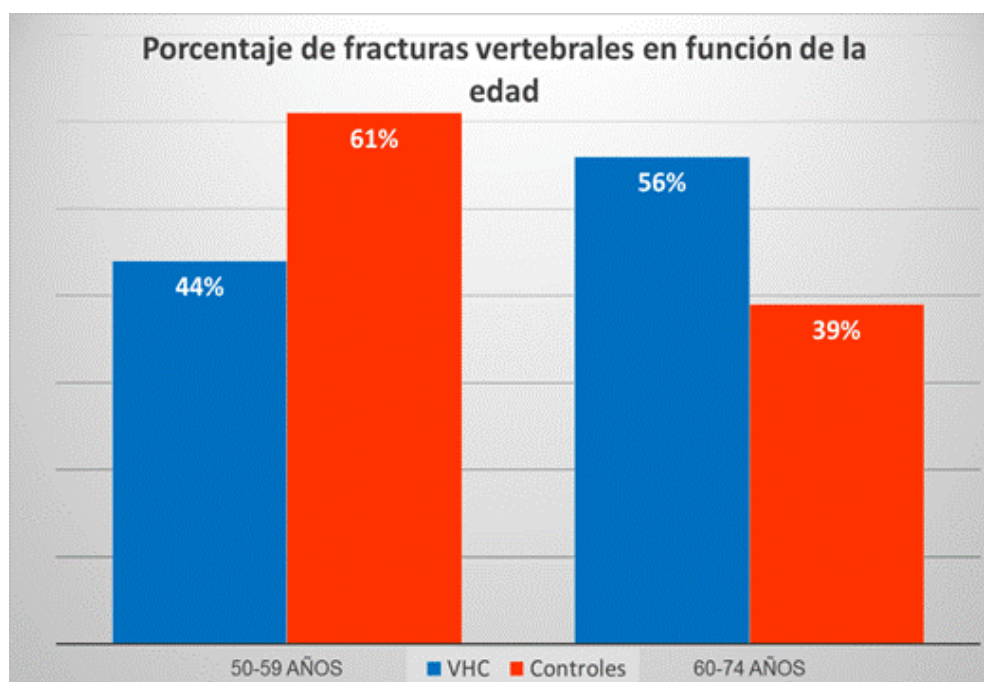
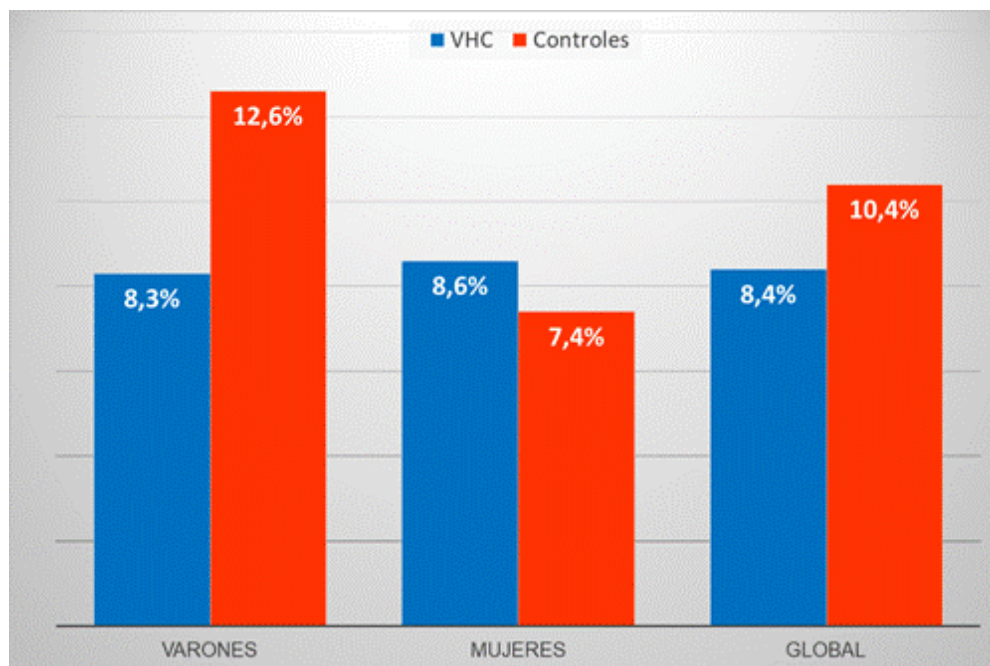


Figura 62. Prevalencia de fractura vertebral (%) en los pacientes con infección por VHC y en el grupo control, analizados globalmente y separados por sexos



VI. DISCUSIÓN

En nuestro estudio hemos comprobado que los valores del índice trabecular óseo (TBS) se encuentran disminuidos en los pacientes con infección por VHC, incluso después de ajustar por posibles factores de confusión como la edad, el IMC, el consumo de tabaco y la presencia de diabetes. La densidad mineral ósea (DMO) también es más baja de lo normal en estos pacientes, aunque tras el ajuste por los factores de confusión, solo se mantuvo significativamente más baja en las mujeres, concretamente en la columna lumbar y el cuello femoral. Sin embargo, no encontramos relación entre estos parámetros y la gravedad de la enfermedad.

Como hemos comentado, la osteoporosis es una complicación frecuente en la enfermedad hepática crónica (EHC), especialmente en las etapas finales de la enfermedad. De hecho, el término “osteodistrofia hepática” se ha utilizado para denominar de forma general a las distintas alteraciones óseas que se desarrollan en la hepatopatía crónica. Dentro de dicha entidad se agrupan la osteopenia, la osteoporosis y la osteomalacia. Las dos primeras aparecen con relativa frecuencia en los pacientes con hepatopatías crónicas. Sin embargo, la osteomalacia, se observa fundamentalmente en las hepatopatías colestásicas, siendo muy infrecuentemente en otras hepatopatías.

Existe cierta heterogeneidad en la prevalencia de osteoporosis en los pacientes con enfermedad hepática crónica, que guarda relación con el tipo de hepatopatía y gravedad de la misma, así como los con los criterios diagnósticos utilizados¹²⁷. Por ejemplo, en la introducción hemos comentado que se estima que la prevalencia de osteoporosis densitométrica alcanzaría al 30% de los pacientes con EHC^{123,125}, pudiendo llegar a más del 40% en los enfermos con hepatopatías colestásicas y en fases avanzadas de cirrosis¹²⁴.

La prevalencia de fracturas en pacientes con enfermedad hepática crónica también es heterogénea y oscila entre el 7 y el 35%^{126,130}.

Tal y como se comenta en la introducción, el principal mecanismo patogénico implicado en el desarrollo de la osteoporosis en la EHC guarda relación con la existencia de una deficiente formación ósea. Se ha propuesto que esta disminución de la formación ósea se debería a los efectos nocivos de sustancias relacionadas con el metabolismo hepático, como la bilirrubina y los ácidos biliares, o a sustancias que ejercen un efecto tóxico tanto en el hígado como en los huesos (osteoblastos), como sucede con el alcohol o el hierro^{125,139,150}. Por otro lado, también se han descrito cambios en los sistemas moleculares implicados en la regulación del metabolismo óseo, como el sistema RANKL/RANK/OPG¹⁶⁸, o la vía Wnt¹⁵⁸. De manera similar, se ha considerado que la disminución de IGF1 y vitamina D también intervienen en este proceso^{125,137}. Además, los pacientes con EHC pueden presentar factores de riesgo que se sabe que contribuyen al desarrollo de la osteoporosis (tabaquismo, desnutrición, inactividad física o hipogonadismo)^{124,125}.

Sin embargo y a pesar de que la osteoporosis es una complicación frecuente de la EHC, existen muy pocos estudios que hayan analizado las posibles alteraciones del metabolismo mineral en los pacientes con infección por el VHC, especialmente en aquellos que no han desarrollado una cirrosis¹³⁷. Se trata además de estudios llevados a cabo en una población heterogénea y con muchos factores de confusión, como la edad y el sexo de los pacientes, la presencia de consumo de alcohol, el distinto grado de afectación hepática, la existencia en ocasiones de coinfección por VHB y VIH o la administración de tratamientos antivirales, etc.^{178,181,183,187,188}. De cualquier forma, y a pesar de que los estudios son difíciles de comparar debido a las diferencias en su diseño, la mayoría de ellos vienen a señalar que la infección por VHC se asocia con una disminución de la masa ósea. En este sentido, nuestros resultados apoyan esta conclusión.

VI. 1. DENSIDAD MINERAL ÓSEA (DMO)

Como puede apreciarse en las **tablas 18, 19 y 20**, los pacientes con infección por VHC presentaron una masa ósea menor que la de los controles, especialmente las mujeres, que tuvieron una DMO alrededor de un 10% menor que la del grupo control (9% en columna lumbar, 12% en cuello femoral y 8,7% en cadera total). De hecho, la disminución del índice T en cuello femoral alcanzó casi la unidad. Tras realizar el ajuste por los factores de confusión, las diferencias en la DMO dejaron de ser significativas en los varones (Tabla 21), mientras que en las mujeres las diferencias se mantuvieron en la columna lumbar y el cuello femoral ($p < 0,05$), cancelándose en la cadera total (tabla 22).

Por otra parte, la prevalencia de osteoporosis fue mayor en los pacientes con infección por VHC (18,8%) que en los controles (12,9%) (**Figura 54**), aunque estas diferencias no fueron significativas. Sin embargo, la prevalencia de osteopenia fue significativamente mayor en los pacientes con infección por VHC, tanto cuando se consideraron de forma global (53% vs. 28%; $p < 0,0001$), como al analizar a los hombres (49% vs. 22%, $p < 0,0001$) y a las mujeres (63% vs. 38%; $p < 0,015$) por separado (**Figura 55**). Algo similar ocurrió cuando se valoró conjuntamente la presencia de osteoporosis y osteopenia en los pacientes con infección por VHC y en los controles (71% vs. 41%, $p > 0,0001$ globalmente; 64% vs 35%, $p < 0,0001$ en varones y 75% vs. 51%, $p < 0,015$ en mujeres).

No se encontró relación entre los valores de DMO o el porcentaje de osteoporosis/osteopenia con la presencia de fibrosis significativa ($F \geq 2$), alta carga viral ($> 10^6$ UI / ml), la duración de la infección por VHC, ni con ninguno de los genotipos de VHC incluidos en el estudio. El riesgo de osteopenia u osteoporosis tampoco se asoció con la duración estimada de la infección por VHC. Finalmente, como cabría esperar la DMO, especialmente la de la columna lumbar, se correlacionó con los valores de TBS.

Esta relación se hizo más evidente tras ajustar por la edad, el IMC, el consumo de tabaco o la presencia de diabetes ($p<0,01$). Por otro lado, la DMO, especialmente la de cadera, se asoció positivamente con los niveles de 25(OH)D y negativamente con los de PTHi. Tras el ajuste por los factores de confusión, la asociación entre la DMO en cadera y el 25(OH)D y la PTH, se canceló en el cuello femoral, pero no en la cadera total ($p<0,05$). Por último, tanto el PINP como el CTX se correlacionaron negativamente con la DMO, fundamentalmente en la cadera ($p<0,05$).

Nuestros resultados coinciden en líneas generales con los aportados por otros autores. Por ejemplo, Shiefke et al.¹⁷⁸ determinaron la DMO a 43 pacientes con infección por VHB y VHC, (13 y 30 pacientes, respectivamente) sin cirrosis, que tenían edades comprendidas entre los 26 y 77 años. Estos autores observaron que los pacientes con infección por el VHC presentaban una prevalencia de osteoporosis y osteopenia del 20% y 60%, respectivamente, cifras muy similares a las que señalamos en nuestro trabajo. Posteriormente, Lai et al.¹⁹⁰ en un estudio llevado a cabo en 60 pacientes (32 mujeres y 28 hombres) de 40-60 años, con infección por VHC sin cirrosis, comprobaron que el 12% de los mismos tenía osteoporosis y otro 30% osteopenia. Sin embargo, hay que tener en cuenta que las personas incluidas en este estudio eran de diversas razas y, entre las 32 mujeres incluidas, nueve (la cuarta parte) eran premenopáusicas, lo que podría explicar las discrepancias con nuestros resultados. De hecho, cuando se consideran únicamente a las mujeres postmenopáusicas, los autores señalan que 16 de ellas (el 64%) presentaban osteoporosis u osteopenia, cifra más en consonancia con el 75% de prevalencia que observamos en nuestro estudio. Al igual que sucedía con el trabajo de Shiefke et al.¹⁷⁸, en este trabajo tampoco se incluyó un grupo control.

Ya hemos comentado que probablemente el trabajo más completo y adecuado desde el punto de vista metodológico es el publicado hace algunos años por de Lin et al.¹⁸⁶. Estos autores evaluaron la DMO en 69 pacientes con infección por VHC con edades comprendidas entre 22 y 79 años ($53,6\pm12,7$ años). El análisis se llevó a cabo

dividiendo a los pacientes por sexos (28 varones y 41 mujeres) y separando a las mujeres en dos grupos -premenopáusicas (n=9) y postmenopáusicas (n=32)-. Se excluyeron a los pacientes cirróticos y también a los coinfectados con otros virus o a los que consumían alcohol o drogas intravenosas, así como a los que seguían tratamiento con fármacos con influencia ósea (glucocorticoides, antirresortivos, vitamina D, etc.), comparándolo con un grupo control apareado por edad y sexo. Como se aprecia en este estudio, la DMO en la columna lumbar era menor en los pacientes con infección por VHC, tanto en los varones como en las mujeres. Las diferencias fueron significativas cuando se expresaron los resultados en g/cm², T o Z score, aunque no se ajustaron por posibles factores de confusión como la edad o el IMC. Un 4% de los varones presentaban criterios densitométricos de osteoporosis en columna o cadera y un 43% osteopenia. En el caso de las mujeres postmenopáusicas la prevalencia de osteoporosis y osteopenia fue del 25% y 63%, respectivamente. La proporción de osteoporosis fue significativamente mayor en el grupo de VHC con edades comprendidas entre 45 y 54 años. Llama la atención que la prevalencia de osteoporosis y osteopenia de las mujeres postmenopáusicas descrito en este estudio¹⁸⁶ fue muy similar a la que hemos encontrado en nuestro trabajo (26% y 63%, respectivamente). Sin embargo, los resultados en los varones no son tan coincidentes. De hecho, en el trabajo de Lin et al¹⁸⁶, entre los 28 varones con infección por VHC y los 139 del grupo control, ninguno presentaba criterios de osteoporosis densitométrica en la columna lumbar. Podríamos especular que se trataba de varones jóvenes, dado que en este estudio sólo se recoge el rango y la media de edad del conjunto de pacientes y controles, pero no se señala la edad de los varones y mujeres por separado. Por otra parte, cabe también la posibilidad de que las diferencias guarden relación con aspectos raciales o de estilo de vida, dado que el trabajo de Lin et al¹⁸⁶, se llevó a cabo en población autóctona de Taiwan.

En otra publicación posterior, Orsini et al¹⁹¹ analizaron la DMO en 60 varones brasileños con infección por VHC sin cirrosis y en 59 controles. Estos autores comprobaron que la DMO en la cadera total fue significativamente menor en los pacientes con VHC en comparación con los hombres sanos, mientras que no se observaron diferencias en la DMO de columna lumbar. En los pacientes de 50 o más años, la prevalencia de osteoporosis (en fémur y columna lumbar) fue significativamente mayor que en los controles (36% vs. 4%, respectivamente; $p = 0,01$). De nuevo estos resultados son un tanto distintos a los aportados por nuestro trabajo, aunque si analizamos conjuntamente a los 60 varones incluidos en el estudio, la prevalencia de osteoporosis alcanzó al 13% de los pacientes y al 7% de los controles, cifras más cercanas al 16% y 13%, que observamos en nuestro trabajo. Además, hay que tener en cuenta que la media de edad de los pacientes y controles del trabajo de Orsini et al¹⁹¹ era casi diez años menor que la de los nuestros. Por otra parte, al igual que sucedía con nuestros pacientes, la DMO no guardó relación con la fibrosis hepática, la carga viral ni el genotipo del VHC.

Finalmente, hay un trabajo realizado en nuestro país por Pelazas et al¹⁹² en el que no se encuentran diferencias entre la DMO de 40 pacientes no cirróticos con infección por VHC y la de 40 controles sanos apareados por edad y sexo. Hay que tener en cuenta, sin embargo, que el grupo de pacientes y controles era bastante heterogéneo. Por ejemplo, entre los pacientes con infección por VHC había 26 varones y 14 mujeres, cuatro de ellas postmenopáusicas, mientras que el grupo control lo formaron 33 varones y 7 mujeres, dos de ellas postmenopáusicas. Además, no se describe la prevalencia de osteoporosis/osteopenia en las dos poblaciones estudiadas y no se realizó el ajuste de los resultados de la DMO por los factores de confusión, lo que limita su validez.

VI.2. ÍNDICE TRABECULAR ÓSEO (TBS)

Los pacientes con VHC tenían valores de TBS menores que los controles, tanto cuando se analizaron globalmente como cuando se estratificaron por ambos sexos (**Tabla 24**). Además, las diferencias se mantuvieron significativas tras ajustar por los factores de confusión ($P<0,0001$). Así, tras el ajuste, los valores de TBS fueron alrededor de un 6% menor tanto en los varones como en las mujeres con infección por VHC.

El porcentaje de pacientes con TBS degradado o parcialmente degradado fue mayor que el de los controles, tanto cuando se valoró de forma global (36% vs. 27%; $p<0,05$) como al analizar a ambos sexos por separado (varones: 16% vs. 10%; mujeres: 29% vs. 8%, $P<0,05$), mientras que con el porcentaje de valores de TBS normal, ocurrió lo contrario (63% vs. 74% en los varones y 44% vs. 74% en las mujeres, $p>0,05$).

Al igual que sucedía con la DMO, ni la gravedad de la enfermedad hepática (evaluada por elastografía) ni el genotipo del VHC, la carga viral o la duración estimada de la infección por el VHC estaban relacionados con la disminución del TBS. Como hemos comentado, los valores de TBS se relacionaron con los de la DMO, especialmente en la columna lumbar (**Tabla 29**), manteniéndose dicha asociación tras el ajuste por los factores de confusión ($p<0,01$). Los valores de TBS también se relacionaron, en este caso negativamente, con los niveles séricos de PTH, aunque esta asociación se canceló después de ajustar por la edad y el IMC. Sin embargo, no hubo relación entre los valores del TBS y los MRO.

Como se indicó anteriormente, el «índice trabecular óseo» (Trabecular Bone Score [TBS] en terminología anglosajona) es una medida que puede obtenerse de la imagen de la densitometría ósea, proporcionada por algunos densitómetros de rayos X de doble nivel de energía (DXA). Se relaciona con la microarquitectura ósea y ofrece información adicional a la densitometría convencional sobre la textura ósea^{73,74}. El TBS

cuantifica las variaciones locales de los píxeles de las imágenes de la densitometría de la columna lumbar y se deriva de los variogramas experimentales obtenidos con la gama de grises de dichas imágenes. Las imágenes de densitometría, obtenidas en 2 dimensiones, se transforman en una estructura tridimensional mediante un modelo matemático, por lo que este índice mide la textura de la imagen, que se correlaciona con la determinación 3 D de la estructura trabecular⁷².

En diversos estudios transversales llevados a cabo en mujeres se ha observado que el TBS disminuye con la edad y es menor en mujeres posmenopáusicas con antecedentes de fracturas osteoporóticas que en las que no presentan fracturas, con independencia de la DMO que tengan en la columna⁷². Además, en varios estudios prospectivos se ha observado que el TBS predice el riesgo de fractura en mujeres posmenopáusicas. De hecho, la combinación de la DMO y el TBS mejora significativamente la predicción del riesgo de fractura obtenido con cada parámetro individual. Por ello, la determinación del TBS se ha incorporado recientemente a los factores que utiliza la herramienta FRAX para calcular el riesgo de fractura osteoporótica, lo que parece mejorar la capacidad predictiva de esta herramienta⁷⁵.

Uno de los aspectos que conviene considerar es que el TBS se correlaciona inversamente con el índice de masa corporal (IMC)⁷⁴, lo que guarda en parte relación con el efecto de los tejidos blandos sobre la calidad de la imagen densitométrica utilizada para calcular el TBS. Sin embargo, en nuestro estudio, los pacientes con VHC tenían un IMC menor que el de los controles ($25,6 \pm 4,5$ vs. $28,6 \pm 4,5$ kg/m²; p: 0,0001) y, además las diferencias se mantuvieron en ambos sexos tras ajustar por el IMC, la edad, el tabaco, la presencia de diabetes y, en el caso de las mujeres, la duración de la menopausia.

Por lo tanto, la disminución de los valores de TBS que hemos encontrado en nuestros pacientes con VHC sería compatible con la existencia de anomalías

microestructurales en el tejido óseo y que podrían estar implicadas en el mayor riesgo de fractura descrito en la infección por VHC^{183,184}. Estas alteraciones guardarían relación con la propia infección por el VHC más que con la alteración funcional hepática que en ocasiones determina.

Nuestros resultados concuerdan con los publicados recientemente por Bedimo et al.²⁰¹ quienes encontraron que los varones con infección por VHC presentan una disminución en los valores de TBS. Los autores evaluaron la DMO y el TBS en 532 varones norteamericanos (en su mayoría afro-americanos): 57 con coinfección por VIH y VHC, 174 infectados por VIH, 123 infectados por VHC y 178 controles. Estos autores demostraron que tanto las infecciones por el VIH como por el VHC se asociaron con una disminución de la DMO, pero solo el VHC, y no el VIH, se asoció a un TBS más bajo, después del ajuste por posibles factores de confusión (carga viral, genotipo) o tras excluir a los pacientes con antecedentes de alcoholismo o tratamiento esteroideo. Al igual que sucedía en nuestro estudio, ni la gravedad de la enfermedad hepática (según la evaluación de la puntuación APRI, que se basa en la relación entre los niveles de AST y de plaquetas), ni la carga viral del VHC se comportaron como factores predictivos de la disminución del TBS.

Por tanto, la afectación microestructural del hueso trabecular estaría presente antes de que la afectación hepática sea intensa y guardaría probablemente relación con la infección por el VHC que, de este modo, podría ejercer un efecto directo sobre el metabolismo óseo.

VI.3. HORMONAS CALCITROPAS Y MARCADORES DE LA REMODELACIÓN

Nuestros datos también confirman que los pacientes con VHC y sin cirrosis no presentan alteraciones clínicamente relevantes en las hormonas calcitrópicas^{191,202}. En nuestro estudio los niveles séricos de 25(OH)D fueron más altos en los pacientes que en los controles, aunque estas diferencias desaparecieron al estratificar por sexos y cuando se ajustaron por factores de confusión, como la edad, el IMC, o el consumo de tabaco. Por el contrario, los niveles de PTH fueron significativamente menores, tanto en hombres como en mujeres con VHC, aunque de nuevo estas diferencias desaparecieron al ajustar por los factores de confusión.

Cabe suponer que el discreto aumento en las concentraciones de 25(OH)D y la disminución concomitante de PTHi de nuestros pacientes, podría guardar relación, al menos en parte, con el mayor IMC de las personas incluidas en el grupo control. Existe una relación inversa entre los niveles séricos de 25 (OH)D y la grasa corporal total y con el IMC, y es bien conocido que los pacientes obesos presentan una disminución en los niveles de vitamina D²⁰³. Por otra parte, tal y como hemos comentado, las diferencias desaparecieron tras ajustar por la edad, el IMC o el hábito tabáquico.

La ausencia de diferencias significativas en las concentraciones séricas de 25(OH)D entre los pacientes con VHC y los controles sanos, después de ajustar por los factores de confusión, sugiere que la lesión hepática no fue suficientemente grave en nuestros pacientes como para alterar la hidroxilación de la vitamina D.

Por otra parte, llama la atención que a pesar de que, antes de ajustar por los factores de confusión, los niveles de vitamina D eran ligeramente mayores en los pacientes que los del grupo control (25[OHD]: 28,4±14,8 ng/ml vs. 24,8±10,7 ng/ml; p0,03) y los de PTH menores (39,9±32,1 pg/m vs. 47,9±20,3 pg/ml; p: 0,007), el PINP

sérico fue más alto en los pacientes con infección por VHC que en los controles ($55,8 \pm 25,4$ vs $43,1 \pm 20,5$; $p: 0,0001$). Además, las diferencias permanecieron siendo significativas en ambos sexos tras el ajuste por los factores de confusión ($p: 0,02$ en varones y $p: 0,04$ en mujeres).

Sin embargo, el aumento del CTX no alcanzó significación estadística ($0,342 \pm 0,191$ ng/ml en los pacientes vs. $0,303 \pm 0,176$ ng/ml en los controles; $p: 0,07$). Nuestros resultados coincidirían con los publicados por Lai et al¹⁹⁰, quienes observaron que los niveles de PINP se encontraban aumentados en el suero de los pacientes con infección por VHC sin cirrosis y que presentaban una baja masa ósea, cuando los comparaban con los de los pacientes que tenían una DMO normal. Además, Lin et al.¹⁸⁶ describieron la presencia de un aumento en los niveles séricos de fosfatasa alcalina ósea en pacientes osteoporóticos con infección por VHC, y en un estudio llevado a cabo en Granada por Redondo-Cerezo et al., también se constató la existencia de un aumento en las concentraciones de fosfatasa alcalina ósea y osteocalcina en estos pacientes²⁰⁴.

Hay que tener en cuenta que el aclaramiento de PINP intacto (forma trimérica) se caracteriza por una rápida captación por las células endoteliales hepáticas, mientras que el de las formas monoméricas dependerían en mayor grado de la función renal. Por ello, los niveles de PINP pueden aumentar cuando existe una insuficiencia hepática avanzada²⁰⁵. Sin embargo, en nuestro trabajo se excluyeron a los pacientes con insuficiencia hepática grave y la determinación del PINP se llevó a cabo con una técnica (electroquimioluminiscencia de Roche) que valora tanto las formas triméricas como las monoméricas, por lo que es muy poco probable que el aumento del PINP guarde relación con un menor aclaramiento hepático.

Por tanto, nuestros hallazgos -aumento del PINP- irían en contra del mecanismo considerado responsable de la pérdida ósea en pacientes cirróticos, que como hemos

comentado en la introducción, guardaría relación con la existencia de una disminución de la formación ósea^{124,125}.

Por otro lado, el ligero aumento en los niveles séricos de CTX encontrado en los pacientes VHC de nuestro estudio (0,311 ng/ml en los varones VHC vs. 0,278 en los controles; p: 0,12 y 0,410 ng/ml vs. 0,348 ng/ml; p: 0,1 en las mujeres) no alcanzó significación estadística, lo que coincide en general con lo publicado previamente por otros autores^{190,191,206} (**Tabla 15**). Así, Lai et al, observaron que los niveles de CTX (0,443 ng/ml vs. 0,331 ng / ml; p: 0,12) eran más altos en aquellos pacientes con baja DMO, aunque estas diferencias no alcanzaron significación estadística¹⁹⁰. En la misma línea, Orsini et al.¹⁹¹, no encontraron diferencias entre los niveles de CTX en 60 varones con infección por VHC comparados con 59 hombres sanos (0,40 vs. 0,42; p=0,07)¹⁹¹. Finalmente, en otro trabajo del grupo de Bedimo et al.²⁰⁶ tampoco se encontraron diferencias significativas en los valores de CTX entre el grupo de pacientes (nº=79) con infección por VHC y el grupo control (0,429 ng/ml vs. 0,412 ng/ml), mientras que sí que se observaron en los enfermos con infección por el VIH (nº=81) (0,563 ng/ml vs. 0,412 ng/ml; p<0,001)²⁰⁶. Cabe, no obstante, la posibilidad de que el número de pacientes evaluados en nuestro estudio y en el de estos otros autores, no fuera suficiente como para detectar cambios significativos en los marcadores de resorción, aunque la presencia de diferencias significativas en los pacientes con infección por VIH no parece apoyar esta suposición.

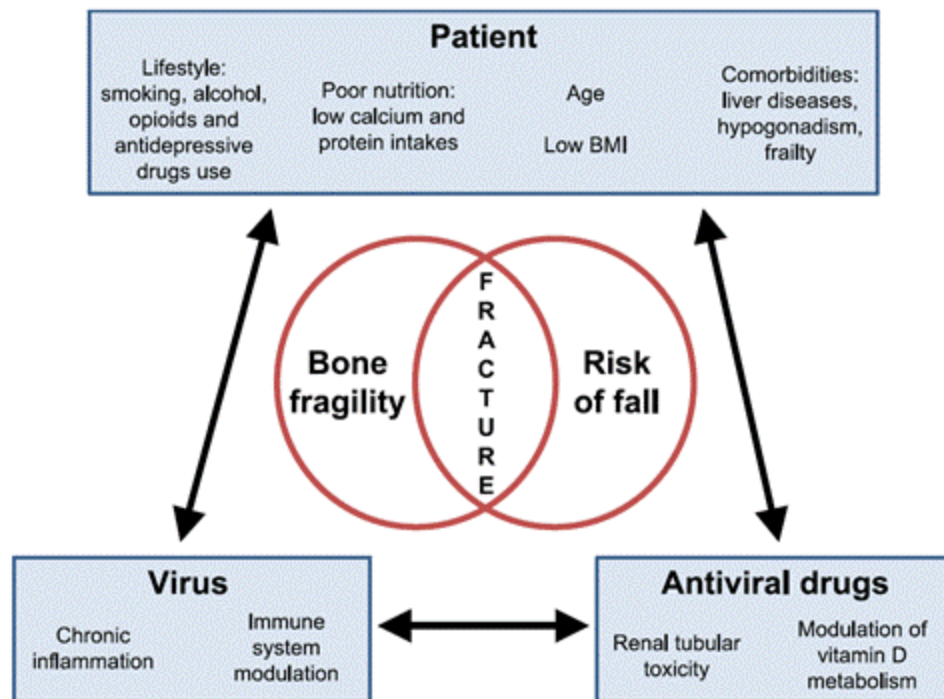
Por tanto, en lo que a los MRO se refiere, en nuestro estudio se observa que los niveles de PINP estaban aumentados en los pacientes con infección por VHC, mientras que la discreta elevación del CTX no alcanzó significación estadística. Esta ausencia de significación en el aumento del CTX no excluye la posibilidad de un aumento en el recambio óseo, pero lo hace poco probable ya que la remodelación es un proceso acoplado en el que la reabsorción precede a la formación ósea.

La existencia un mecanismo de pérdida ósea diferente al involucrado en la cirrosis, plantea la posibilidad de que la infección por el VHC pueda ser un factor de riesgo independiente de osteoporosis. Esta idea parece posible si tenemos en cuenta que nuestros pacientes no eran cirróticos ni presentaban datos de insuficiencia hepatocelular grave y que los trastornos óseos descritos no se relacionaron con la duración de la infección ni con la presencia de fibrosis significativa en el elastograma.

En la fisiopatología de enfermedad hepática por el VHC, desempeña un importante papel la respuesta inflamatoria frente al virus, que se acompaña de una importante liberación de citocinas²⁰⁷. Como describíamos en la introducción, se ha señalado la posibilidad de que las citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-17) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) puedan desempeñar algún papel en la patogenia de la pérdida de masa ósea que aparece en las hepatopatías, probablemente a través del aumento de la diferenciación y activación osteoclástica mediada a través de la vía RANK-L^{50,176}.

Por tanto, se podría especular que la inflamación sistémica asociada con la infección por VHC podría explicar los cambios observados en el metabolismo óseo. Esta situación también se da en otras enfermedades víricas que se acompañan de una pérdida de masa ósea, como la infección por VIH, en las que el aumento de la respuesta inflamatoria podría jugar un papel relevante en la patogenia de este trastorno²⁰⁸.

Figura 63: Interacciones entre los factores que favorecen el riesgo de fractura osteoporótica relacionados con el paciente, el virus y los fármacos antivirales en las infecciones por VIH y hepatitis B y C¹⁶⁶.



BMI: Índice de masa corporal (IMC)

Como hemos señalado en la introducción, en estudios llevados a cabo en pacientes con cirrosis de etiología viral, se observó que las concentraciones séricas del receptor soluble del factor de necrosis tumoral p55 (sTNFR-55) eran mayores en los pacientes que presentaban osteoporosis y se correlacionaban inversamente con la DMO¹⁷⁷. Además, Redondo-Cerezo et al.²⁰⁴ señalaron que el tratamiento de la infección por VHC con interferón y ribavirina se asoció con una disminución de los marcadores inflamatorios y del recambio óseo, así como de un aumento de la DMO y menores tasas de fracturas, lo que sugiere que la pérdida ósea asociada al VHC está mediada por una mayor inflamación y recambio óseo.

Sin embargo, Lai et al.¹⁹⁰ evaluaron la posible asociación entre la respuesta inflamatoria y la pérdida de la masa ósea comparando las concentraciones séricas de proteína C reactiva (PCR) ultrasensible, TNF- α e IL-6 en 28 pacientes sin cirrosis y con infección por VHC que presentaban una DMO compatible con osteoporosis u osteopenia y 32 sujetos con infección por VHC con DMO normal, y no encontraron diferencias significativas¹⁹⁰.

Por otra parte, ya hemos comentado que, en nuestro estudio y en otros llevados a cabo por distintos autores, no se ha podido demostrar la existencia de un aumento en los marcadores de la resorción ósea, por lo que son necesarios nuevos estudios que nos permitan aclarar estos aspectos.

VI.4. PREVALENCIA DE FRACTURAS VERTEBRALES

Se ha señalado la existencia de un mayor riesgo de fractura osteoporótica en los pacientes con infección por VHC¹⁸⁹. Sin embargo, en nuestro estudio no encontramos diferencias en la prevalencia de fracturas vertebrales cuando se compararon con la del grupo control.

Como se aprecia en la **Tabla 30** y la **Figura 61**, la prevalencia de fracturas vertebrales se situó en torno al 10% en los pacientes con infección por VHC y en los controles, tanto cuando se evaluaron de forma global, como cuando se analizaron ambos sexos por separado. Hay que tener presente, no obstante, que los pacientes y controles de nuestro estudio eran relativamente jóvenes, dado que tenían una media de edad de 53 años, edad en la que la prevalencia de fracturas vertebrales en nuestro medio es baja y se sitúa en torno al 13%⁷.

De hecho, y como cabría esperar, las fracturas vertebrales se detectaron fundamentalmente en los pacientes de 50 o más años de edad. Así, alrededor de la

mitad de las fracturas vertebrales se produjeron en los pacientes y controles con edades comprendidas entre los 50 y los 59 años (44% y 61%, respectivamente) y la otra mitad en los de 60 años o más (56% y 39%, respectivamente). No se detectó ninguna fractura en las personas de menos de 50 años, tanto en los pacientes como en los controles.

Por tanto, si tenemos en cuenta la baja prevalencia de fracturas a estas edades y el número reducido de pacientes evaluados en nuestro estudio, no es de extrañar que no hayamos podido detectar diferencias significativas entre los pacientes y los controles. Algo parecido sucedió en la serie de Orsini et al.¹⁹¹ en la que sólo se observó una fractura vertebral entre los 60 pacientes con infección por VHC incluidos en el estudio y tres entre los 59 controles.

VI.5. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO

Nuestro estudio presenta varias limitaciones. En primer lugar, como estudio observacional, tiene las limitaciones inherentes a este tipo de estudios, principalmente la imposibilidad de establecer una relación causal. En segundo lugar, dado que el momento en que el paciente se infecta puede ser difícil de establecer, las asociaciones que hemos descrito relacionadas con la duración de la enfermedad pueden no ser precisas, ya que no podemos decir con certeza cuánto tiempo ha transcurrido desde el inicio de la infección. Finalmente, la naturaleza transversal del estudio excluye la evaluación del cambio longitudinal en la DMO y el TBS en los participantes.

Entre las fortalezas, queremos destacar que los participantes estaban bien caracterizados, no presentaban una insuficiencia hepática avanzada y todos los sujetos fueron cuidadosamente evaluados desde el punto de vista del metabolismo mineral y óseo, después de excluir cualquier enfermedad o tratamiento que pudiera por afectar el metabolismo óseo. Además, todas las muestras se obtuvieron a la misma hora del día

y en ayunas, y todas las mediciones de DMO y TBS se realizaron con el mismo aparato.

Por tanto, se han tenido en cuenta aquellos factores preanalíticos o instrumentales que pueden tener importancia para lograr minimizar la variabilidad biológica.

VII. CONCLUSIONES

1. Los pacientes con infección por VHC presentan una disminución en los valores del índice trabecular óseo (TBS). Esta disminución se observa en ambos sexos y tras ajustar por distintos factores de confusión, como la edad, el IMC, el consumo de tabaco, la presencia de diabetes y, en las mujeres, la duración de la menopausia.
2. La densidad mineral ósea (DMO) está también disminuida en estos pacientes, aunque las diferencias se mantienen sólo en la columna lumbar y cuello femoral de las mujeres tras el ajuste por los factores de confusión.
3. No se observaron diferencias en los niveles de 25- hidroxivitamina D (25[OH]D) ni de parathormona (PTHi) tras el ajuste por los factores de confusión.
4. En los pacientes con infección por VHC se observa un aumento en las concentraciones de PINP que se mantiene en ambos sexos tras los ajustes. Sin embargo, no se observaron cambios en los valores de CTX.
5. A pesar de que los mecanismos patogénicos no están suficientemente aclarados, no parece que los cambios en la microarquitectura esquelética ni la pérdida de masa ósea guarden relación con una disminución en la formación ósea.
6. La prevalencia de fracturas vertebrales fue similar a la del grupo control, aunque el trabajo estaba diseñado para detectar diferencias en la DMO, pero no en las fracturas.
7. No se encontró relación entre los valores de TBS o DMO y la duración de la infección, el grado de fibrosis hepática, el genotipo del VHC ni la carga viral.
8. Nuestros hallazgos sugieren que la infección por VHC es un factor de riesgo independiente de osteoporosis, especialmente entre mujeres posmenopáusicas y, por lo tanto, se debería considerar la conveniencia de realizar pruebas para detectar su presencia en mujeres posmenopáusicas con infección por VHC.

VIII. Bibliografía

1. WHO Scientific Group Assessment of osteoporosis at the primary health care level Geneva (Switzerland): World Health Organization; 1994.WHO Technical Report Series Nº 843.
2. Seeman E. Bone quality: the material and structural basis of bone strength. J Bone Miner Res 2008; 26: 1-8.
3. International Osteoporosis Foundation. The facts about osteoporosis and its impact. International Osteoporosis Foundation Web site.
4. U.S. Department of Health and Human Services. Bone Health and Osteoporosis: A Report of the Surgeon General. Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services, Office of the Surgeon General, 2004. Accessed at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK45513/> on 5 April 2017.
5. Díaz Curiel M, Carrasco de la Peña J, Honorato Perez J, Perez Cano R, Rapado A, Ruiz Martinez I. Study of bone mineral density in lumbar spine and femoral neck in a Spanish population. Osteoporos Int 1997; 7: 59-64.
6. Sanfélix-Genovés J, Reig-Molla B, Sanfélix-Gimeno G, Peiró S, Graells-Ferrer M, Vega-Martínez M, et al. The population-based prevalence of osteoporotic vertebral fracture and densitometric osteoporosis in postmenopausal women over 50 in Valencia, Spain (the FRAVO Study). Bone 2010; 47: 610-616.
7. Olmos JM, Hernández JL, Martínez J, García Velasco P, Nan D, Ruiz, González-Macías J. Prevalence of vertebral fractures and densitometric osteoporosis in Spanish adult men. The Camargo cohort study. J Bone Miner Metab 2018; 36: 103-110.
8. Sanfélix-Genovés J, Sanfélix-Gimeno G, Peiró S, Hurtado I, Fluixá C, Fuertes A, et al. Prevalence of osteoporotic fracture risk factors and antiosteoporotic treatments in the Valencia region, Spain. The baseline characteristics of the ESOSVAL cohort. Osteoporos Int 2013; 24: 1045-1055.
9. González-Macías J, Guañabens N, Nolla JM, Arboleya L. Enfermedades óseas. En: Rozman C, Cardellach R, Eds. Farreras Rozman. Medicina Interna 19 Ed. Madrid: Elsevier España SA. 2020; 1018-1037.
10. Cooper C, Campion G, Melton LJ 3rd. Hip fractures in the elderly: a world-wide projection. Osteoporosis Int 1992; 2: 285-289.
11. Genant H, Bouxsein M, Díez Perez A, Messina O y el Grupo de Trabajo Imagen Ósea del CSA de la Fundación Internacional de Osteoporosis. Iniciativa de Fractura Vertebral. Resumen Ejecutivo Marzo 2011.

12. Costa AG, Wyman A, Siris ES, Watts NB, Silverman S, Saag KG, et al. When, where and how osteoporosis-associated fractures occur: an analysis from the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women (GLOW). *PLoS One*. 2013 Dec 11; 8 (12): e83306.
13. Cooper C, Cole ZA, Holroyd CR, Earl SC, Harvey NC, Dennison EM et al. Secular trends in the incidence of hip and other osteoporotic fractures. *Osteoporos Int* 2011; 22:1277-1288.
14. Kanis JA, Odén A, McCloskey EV, Johansson H, Wahl DA, Cooper C on behalf of the IOF Working Group on Epidemiology and Quality of Life. A systematic review of hip fracture incidence and probability of fracture worldwide. *Osteoporos Int* 2012; 23: 2239-2256.
15. Sambrook P, Cooper C. Age -specific and sex-specific incidence of radiographic vertebral, hip and distal forearm fractures. *Lancet* 2006; 367: 2010-2018.
16. Ballane G, Cauley JA, Luckey MM, El-Hajj Fuleihan G. Worldwide prevalence and incidence of osteoporotic vertebral fractures. *Osteoporos Int* 2017; 28: 1531-1542.
17. Harvey NC, Curtis EM, Cooper C. The Epidemiology of Osteoporotic Fractures. En: Bilezikian JP, Bouillon R, Clemens T, Compston J, eds. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of bone metabolism* 9th Ed., Washington DC. American Society for Bone and Mineral Research/Wiley-Blackwell: 2019: pp. 398-404.
18. Kanis JA, Cooper C, Rizzoli R, Abrahamsen B, Al-Daghri NM, Brandi ML, et al. Identification and management of patients at increased risk of osteoporotic fracture: outcomes of an ESCEO expert consensus meeting. *Osteoporos Int* 2017; 28: 2023-2034.
19. Fernández-García M, Martínez J, Olmos JM, González-Macías J, Hernández JL. Revisión de la incidencia de la fractura de cadera en España. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2015; 7: 115-120.
20. Alvarez Nebreda ML, Jiménez AB, Rodríguez P, Serra JA. Epidemiology of hip fracture in the elderly in Spain. *Bone* 2008; 42: 278-285.
21. Hernández JL, Olmos JM, Alonso MA, González-Fernández CR, Martínez J, Pajarón M, et al. Trend in hip fracture epidemiology over a 14-year period in a Spanish population. *Osteoporos Int* 2006; 17: 464-470.

22. Hasserijs R, Karlsson MK, Nilsson BE, Redlund-Johnell I, Johnell O. Prevalent vertebral deformities predict increased mortality and increased fracture rate in both men and women: A 10-year population-based study of 598 individuals from the Swedish cohort in the European Vertebral Osteoporosis Study. *Osteoporos Int* 2003; 14:61-68.
23. Naves M, Díaz-López JB, Gómez-Alonso C, Altadill A, Rodríguez A, Cannata JB. Estudio de incidencia de fracturas osteoporóticas en una cohorte de individuos mayores de 50 años en Asturias tras 6 años de seguimiento. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 650-653.
24. Genant HK, Jergas M, Palermo L, Nevitt M, Valentin RS, Black D, et al. Comparison of semiquantitative visual and quantitative morphometric assessment of prevalent and incident vertebral fractures in osteoporosis: The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 984-996.
25. Díaz Lopez B, Naves M, Gómez Alonso C, Fernández L, Rodriguez A, Cannata J. Prevalencia de fractura vertebral en población asturiana mayor de 50 años de acuerdo con diferentes criterios radiológicos. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 326-331.
26. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1010-1018.
27. Hernández JL, Olmos JM, Pariente E, Martínez J, Valero C, García Velasco P, et al. Metabolic syndrome and bone metabolism: The Camargo cohort study. *Menopause* 2010; 17: 955-961.
28. O'Neill TW, Cooper C, Fin JD, Jundt M, Purdie D, Reid DM, et al. Incidence of distal forearm fracture in British men and women. *Osteoporos Int* 2001; 12: 555-558.
29. Marín F, González Macías J, Moya R, Onrubia C, Cancelo C et al. Incidencia de fractura no vertebral por fragilidad en una cohorte de 5201 mujeres de 65 años o más durante 3 años de seguimiento. *Med Clin (Barc)* 2006; 127: 401-404.
30. Olmos JM, Ramos C, Hernández JL, García P, Martínez J, De Juan J, et al. Risk factors for osteoporosis and fragility fractures in postmenopausal women and men older than 50 attended in a primary care center of Spain. The Camargo cohort study. VIII European Congress on Clinical and Economic

- Aspects of osteoporosis and osteoarthritis. *Osteoporos Int* 2008; 19 (Supl 1):S49-50.
31. Kanterewicz E, Puigoriol E, Peris P, del Río L, Rosique P, Yáñez A, et al. Relación del telopeptido carboxiterminal del colágeno tipo I sérico con la densidad mineral ósea y el consumo de fármacos en mujeres postmenopáusicas. Datos preliminares del estudio FRODOS. *Med Clin (Barc)* 2009; 133: 609-614.
 32. González-Macías J, Marín F, Vila J, Díez-Pérez A, Abizanda M, Álvarez R, et al; Investigadores del Proyecto ECOSAP. Factores de riesgo de fractura osteoporótica en una serie de 5.195 mujeres mayores de 65 años. *Med Clin (Barc)* 2004; 123: 85-89.
 33. Lewiecki EM, Binkley N, Clark P, Kim S, Leslie WD, Morin SN. Core principles for fracture prevention: North American Consensus from the National Osteoporosis Foundation, Osteoporosis Canada, and Academia Nacional de Medicina de Mexico. *Osteoporos Int* 2020; 31: 2073-2076
 34. Hernández JL. Factores de riesgo de osteoporosis y fracturas. En: Riancho JA y González-Macías J, eds. *Manual práctico de osteoporosis y enfermedades del metabolismo mineral*, Madrid: Jarpay Eds SA 2004: pp: 133-138.
 35. Cummings SR, Nevitt MC, Browner W, Stone K, Fox KM, Ensrud KE, et al. Risk factors for hip fracture in white women: The study of osteoporotic fractures. *N Engl J Med* 1995; 332: 767-73.
 36. Riancho JA, Olmos JM, Pineda B, García-Ibarbia C, Pérez-Núñez MI, Nan DN et al. WNT receptors, bone mass and fractures: gene-wide association analysis of LRP5 and LRP6 polymorphisms with replication. *Eur J Endocrinol* 2011; 164: 123-131.
 37. Estrada K, Styrkarsdottir U, Evangelou E, Hsu YH, Duncan EL, Ntzani EE, et al. Genome-wide (GWAS) meta-analysis identifies 56 bone mineral density loci and reveals 14 loci associated with risk of fracture. *Nat Genet* 2012; 44: 491-501.
 38. Quesada-Gómez JM, Diaz-Curiel M, Sosa-Henriquez M, Malouf-Sierra J, Nogues-Solan X, Gomez-Alonso C, et al. Low calcium intake and inadequate vitamin D status in postmenopausal osteoporotic women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2013; 136: 175-177.
 39. Lewis RD, Modlesky CM. Nutrition, physical activity and bone health in women. *Int J Sport Nutr* 1998; 8: 250-284.

40. Dargent-Molina P, Poitiers F, Breart G. In elderly women weight is the best predictor of a very low bone mineral density: evidence from the EPIDOS study. *Osteoporos Int* 2000; 11: 881-888.
41. Law MR, Hackshaw AK. A meta-analysis of cigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture: recognition of a major effect. *BMJ* 1997; 315: 841-846.
42. Korpelainen R, Korpelainen J, Heikkinen J, Väänänen K, Keinänen-Kiukaanniemi S. Lifestyle factors are associated with osteoporosis in lean women but not in normal and overweight women: a population based cohort study of 1222 women. *Osteoporos Int* 2003; 14: 34-43.
43. van Staa TP. The pathogenesis, epidemiology and management of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 2006; 79: 129-137.
44. Ensrud KE, Walczak TS, Blackwell T, Ensrud ER, Bowman PJ, Stone KL. Antiepileptic drug use increases rates of bone loss in older women: a prospective study. *Neurology* 2004; 62: 2051-2057.
45. Ramaswamy B, Shapiro CL. Osteopenia and osteoporosis in women with breast cancer. *Semin Oncol* 2003; 30: 763-775.
46. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assesement of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19: 385-397.
47. Martin TJ, Seeman E. Bone remodelling: its local regulation and the emergence of bone fragility. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2008; 22: 701-722.
48. Föger-Samwald U, Dovjak P, Azizi-Semrad U, Kersch-Schindl K, Pietschmann P. Osteoporosis: Pathophysiology and therapeutic options. *EXCLI J* 2020; 19: 1017-1037.
49. Seeman E, Delmas PD. Bone quality--the material and structural basis of bone strength and fragility. *N Engl J Med* 2006; 354: 2250-2226.
50. González-Macías J, Olmos JM. Proceso de remodelado y modelado óseo. En: Blanch J y Casado E. eds. *Manual de enfermedades metabólicas óseas de la SEIOMM*, Madrid. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM): Ibáñez & Plaza. 2020. (En prensa).
51. Sims NA, Martin TJ. Coupling signals between the osteoclast and osteoblasts: How are messages transmitted between these temporary visitors to the bone surface?. *Front Endocrinol (Laussane)* 2015; 41: 1-4.

52. Sinder BP, Pettit AR, McCauley LK. Macrophages: Their Emerging Roles in Bone. *J Bone Miner Res* 2015; 30: 2140-2149.
53. Harper E, Forde H, Davenport C, Rochfort KD, Smith D, Cummins PM. Vascular calcification in type-2 diabetes and cardiovascular disease: Integrative roles for OPG, RANKL and TRAIL. *Vascul Pharmacol* 2016; 82: 30-40.
54. Andrews NA. Progress in RANK ligand biology: bone and beyond. *IBMS BoneKEy* 2012; 9; 93.
55. Manolagas S, Parfitt A. For whom the bell tolls: Distress signals from long-lived osteocytes and the pathogenesis of metabolic bone diseases. *Bone* 2013; 54: 272-278.
56. Krishnan V, Bryant HU, McDougald OA. Regulation of bone mass by Wnt signaling. *J Clin Invest* 2006; 116:1202-1209
57. Burgers T, Williams B. Regulation of Wnt/ β -catenin signaling within and from osteocytes. *Bone* 2013; 54: 244-249.
58. Seeman E. Bone modeling and remodeling. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr* 2009; 19: 219-233.
59. Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch Biochem Biophys* 2008; 473: 139-146.
60. O'Brien C, Nakashima T, Takayanagi H. Osteocyte control of osteoclastogenesis. *Bone* 2013; 54: 258-263.
61. Franceschi R, Ge C, Li Y. Osteoblasts: more than we thought. *IBMS BoneKEy* 2012; 9: 35.
62. Matsuo K. Bone Cell Biology Assessed by Microscopic Approach. Regulation of bone mineralization through the osteocyte lacuno-canalicular network. *Clin Calcium* 2015; 25: 1461-146.
63. Horwitz MJ, Tedesco MB, Sereika SM, Syed MA, Garcia-Ocaña A, Bisello A et al. Continuous PTH and PTHrP infusion causes suppression of bone formation and discordant effects on 1,25(OH)₂ vitamin D. *J Bone Miner Res* 2005; 20: 1792-1803.
64. Krum SA, Brown M. Unraveling estrogen action in osteoporosis. *Cell Cycle* 2008; 7: 1348-1352.
65. Xie J, Guo J, Kanwal Z, Wu M, Lv X, Ibrahim NA, et al. Calcitonin and bone physiology: In vitro, in vivo, and clinical investigations. *Int J Endocrinol* 2020 Sep 10; 2020:3236828.

66. Bonewald LF. The amazing osteocyte. *J Bone Miner Res* 2011; 26: 229-238.
67. Bonewald L. The role of the osteocyte in bone and nonbone disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2017; 46: 1-18.
68. Al-Bari AA, Al Mamun A. Current advances in regulation of bone homeostasis. *FASEB Bioadv* 2020; 2: 668-679.
69. Camacho PM, Petak SM, Binkley N, Diab DL, Eldeiry LS, Farooki A, et al. American Association of Clinical Endocrinologists/American College of Endocrinology clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis- 2020 update executive summary. *Endocr Pract* 2020; 26: 564-570.
70. Borgström F, Karlsson L, Ortsäter G, Norton N, Halbout P, Cooper C, et al. Fragility fractures in Europe: burden, management and opportunities. International Osteoporosis Foundation. *Arch Osteoporos* 2020 Apr 19; 15 (1): 59.
71. Pothuaud L, Carceller P, Hans D. Correlations between grey- level variations in 2 D projection images (TBS) and 3 D microarchitecture: Applications in the study of human trabecular bone microarchitecture. *Bone* 2008; 42: 775-787.
72. Olmos JM, González-Macías J. El índice trabecular óseo: una nueva herramienta para la valoración de la osteoporosis. *Rev Clin Esp* 2018; 218: 135-156.
73. Silva BC, Leslie WD, Resch H, Lamy O, Lesnyak O, Binkley N, et al. Trabecular bone score: A noninvasive analytical method based upon the DXA image. *J Bone Miner Res* 2014; 29: 518-530.
74. Martineau P, Leslie WD. Trabecular bone score (TBS): Method and applications. *Bone* 2017; 104: 66-72.
75. Martineau P, Leslie WD, Johansson H, Oden A, McCloskey EV, Hans D, et al. Clinical utility of using lumbar spine Trabecular Bone Score to adjust fracture probability: The Manitoba BMD cohort. *J Bone Miner Res* 2017; 32: 1568-1574.
76. Greenblatt MB, Tsai JN, Wein MN. Bone Turnover Markers in the Diagnosis and Monitoring of Metabolic Bone Disease. *Clin Chem* 2017; 63: 464-474.
77. Olmos JM, González-Macías J. Marcadores del remodelado óseo. En: Blanch J y Casado E, eds.. *Manual de enfermedades metabólicas óseas de la SEIOMM*, Madrid. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (SEIOMM): Ibáñez & Plaza. 2020. (En prensa).

78. Vasikaran S, Cooper C, Eastell R, Griesmacher A, Morris HA, Trenti T, et al. International Osteoporosis Foundation and International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine position on bone marker standards in osteoporosis. *Clin Chem Lab Med* 2011; 48: 1271-1274.
79. Qaseem A, Forciea MA, McLean RM, Denberg TD; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Treatment of Low Bone Density or Osteoporosis to Prevent Fractures in Men and Women: A Clinical Practice Guideline Update from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2017; 166: 818-839
80. Compston JE, McClung MR, Leslie WD. Osteoporosis. *Lancet* 2019; 393: 364-376
81. Prince AM. Non-A, non-B hepatitis viruses. *Annu Rev Microbiol.* 1983; 37: 217-232.
82. Carnero E, Díez J, Fortes P, Gastaminza P, Majano P, Martínez MA et al. Grupo de Estudio de Hepatitis Víricas de la Sociedad Española de Virología. Resumen de congreso: 20 años después del primer Simposium Internacional sobre el virus de la hepatitis C y otros virus relacionados *Gastroenterol Hepatol* 2013; 36: 641-646.
83. Ferreira AR, Ramos B, Nunes A, Ribeiro D. Hepatitis C Virus: Evading the Intracellular Innate Immunity. *J Clin Med* 2020; 9: 790.
84. Blach S, Zeuzem S, Manns M, Altraif I, Duberg AS, Muljono DH, et al. Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 161-176.
85. Rehmann B. Hepatitis C virus versus innate and adaptive immune responses: a tale of coevolution and coexistence. *J Clin Invest* 2009; 119: 1745-1754.
86. Stanaway JD, Flaxman AD, Naghavi M, Fitzmaurice C, Vos T, Abubakar I, et al. The global burden of viral hepatitis from 1990 to 2013: findings from the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet* 2016; 388: 1081-1088.
87. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect* 2011; 17: 107-115.
88. Lavin AC, Perello C, Llerena S, Gomez M, Escudero MD, Rodriguez L, et al. Prevalence of hepatitis C in the Spanish population. The prevhep study (ethon cohort). *J Hepatol* 2017; 66: S272.

89. Comas LG, Gavin MO, Moreno JCS, et al. Prevalence of hepatitis C antibodies in the population aged 16-80 years in the community of Madrid 2008-2009. *J Med Virol* 2015; 87: 1697-1701.
90. Crespo J, Cuadrado A, Perelló C, Cabezas J, Llerena S, Llorca J et al. Epidemiology of hepatitis C virus infection in a country with universal access to direct-acting antiviral agents: Data for designing a cost-effective elimination policy in Spain. *J Viral Hepat* 2020; 27: 360-370.
91. Paintsil E, He H, Peters C, Lindenbach BD, Heimer R. Survival of hepatitis C virus in syringes: Implication for transmission among injection drug users. *J Infect Dis* 2010; 202: 984-990.
92. Cuadrado A, Llerena S, Cobo C, Pallás JR, Mateo M, Cabezas J, et al. Microenvironment eradication of hepatitis C: A novel treatment paradigm. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 1639-1648.
93. Terrault NA, Dodge JL, Murphy EL, Tavis JE, Kiss A, Levin TR, et al. Sexual transmission of hepatitis C virus among monogamous heterosexual couples: The HCV partners study. *Hepatology* 2013; 57: 881-889.
94. Esteban JI, Esteban R, Viladomiu L, López-Talavera JC, González A, Hernández JM, et al. Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain. *Lancet* 1989; 2: 294-297.
95. Kim WR. The burden of hepatitis C in the United States. *Hepatology* 2002; 36: S30-S34.
96. Larney S, Kopinski H, Beckwith CG, Zaller ND, Jarlais DD, Hagan H, et al. Incidence and prevalence of hepatitis C in prisons and other closed settings: results of a systematic review and meta-analysis. *Hepatology* 2013; 58:1215-1224.
97. Simmons B, Saleem J, Hill A, Riley RD, Cooke GS. Risk of Late Relapse or Reinfection with hepatitis C virus after achieving a sustained virological response: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2015; 62: 683-694.
98. Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, et al. EASL recommendations on treatment of hepatitis C 2018. *J Hepatol* 2018; 69: 461-511.
99. Morishima C, Gretch DR. Clinical use of hepatitis C virus tests for diagnosis and monitoring during therapy. *Clin Liver Dis* 1999; 3: 717-740.

100. Maasoumy B, Manns MP, Cornberg M. Extrahepatic manifestations of hepatitis C virus infection. *Viral Hepat* 2013; 22: 295-309.
101. Calleja JL, Macias J, Forns X, Garcia F, Berenguer M, Garcia Delatoro M, et al. Guidelines on treatment of hepatitis C virus infection. Spanish Association for the Study of the Liver (AEEH). *Gastroenterol Hepatol* 2018; 41: 597-608.
102. Aguilera V, Berenguer M. Hepatitis C and fibrosis. *Rev Esp Enferm Dig* 2004; 96: 402-414.
103. Langhans B, Krämer B, Louis M, Nischalke HD, Hüneburg R, Staratschek-Jox A, et al. Intrahepatic IL-8 producing Foxp3+CD4+ regulatory T cells and fibrogenesis in chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2013; 59: 229-235.
104. Soto B, Sánchez-Quijano A, Rodrigo L, Olmos JA, García-Bengoechea M , Hernández-Quero J. et al. HIV infection modifies the natural history of chronic parenterally-acquired hepatitis C with an unusually rapid progression to cirrhosis. *J Hepatol* 1997; 26: 1-5.
105. Di Martino V, Rufat P, Boyer N, Renard P, Degos F, Martinot-Peignoux M, et al. The influence of human immunodeficiency virus coinfection on chronic hepatitis C in injection drug users: a long-term retrospective cohort study. *Hepatology* 2001; 34: 1193-1199.
106. Lee MH, Yang HI, Yuan Y, L'Italien G, Chen CJ. Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 2014; 20: 9270-9280.
107. Lee MH, Yang HI, Lu SN, Jen CL, Yeh SH, Liu CJ, et al. Hepatitis C virus seromarkers and subsequent risk of hepatocellular carcinoma: long-term predictors from a community-based cohort study. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4587-4593.
108. Tang W, Chen W, Amini A, Boeras D, Falconer J, Kelly H, et al. Diagnostic accuracy of tests to detect Hepatitis C antibody: a meta-analysis and review of the literature. *BMC Infect Dis* 2017; 17: 695.
109. Chevaliez S, Pawlotsky JM. Hepatitis C virus serologic and virologic tests and clinical diagnosis of HCV-related liver disease. *Int J Med Sci* 2006; 3: 35-40
110. The French METAVIR Cooperative Study Group. Intraobserver and interobserver variations in liver biopsy interpretation in patients with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1994; 20: 15-20.
111. Van Der Meer AJ, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Lammert F, et al. Association between sustained virological response and all-cause mortality

- among patients with chronic hepatitis C and advanced hepatic fibrosis. *JAMA* 2012; 308: 2584-2593.
112. Pascasio JM, Vinaixa C, Ferrer MT, Colmenero J, Rubin A, Castells L, et al. Clinical outcomes of patients undergoing antiviral therapy while awaiting liver transplantation. *J Hepatol* 2017; 67: 1168-1176.
 113. Feld JJ, Jacobson IM, Hézode C, Asselah T, Ruane PJ, Gruener N, et al. ; ASTRAL-1 Investigators. Sofosbuvir and velpatasvir for HCV genotype 1, 2, 4, 5, and 6 infection. *N Engl J Med* 2015; 373: 2599-2607.
 114. Gane E, Lawitz E, Pugatch D. Glecaprevir and pibrentasvir in patients with HCV and severe renal impairment. *N Engl J Med* 2017; 377:1448-1455.
 115. Kwo P, Gane EJ, Peng CY, Pearlman B, Vierling JM, Serfaty L, et al. Effectiveness of elbasvir and grazoprevir combination, with or without ribavirin, for treatment-experienced patients with chronic hepatitis C infection. *Gastroenterology* 2017; 152: 164-175, e164.
 116. Grebely J, Dalgard O, Conway B, Cunningham EB, Bruggmann P, Hajarizadeh B, et al. Sofosbuvir and velpatasvir for hepatitis C virus infection in people with recent injection drug use (SIMPLIFY): an open-label, single-arm, phase 4, multicentre trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3: 153-161.
 117. Razavi H, Robbins S, Zeuzem S, Negro F, Buti M, Duberg AS, et al. Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2017; 2: 325-336.
 118. Dalgic OO, Samur S, Spaulding AC, Llerena S, Cobo C, Ayer T, et al. Improved Health Outcomes from Hepatitis C Treatment Scale-Up in Spain's Prisons: A Cost-Effectiveness Study. *Sci Rep* 2019; 9: 1-11.
 119. Mina MM, Clark PJ, Beasley HM, Herawati L, Butler TG, Lloyd AR. Enhancing hepatitis C treatment in the custodial setting: a national roadmap. *Med J Aust* 2014; 200:15-16.
 120. Secretaría General de Sanidad y Consumo. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social. Plan Estratégico para el Abordaje de la Hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud (PEAHC) Disponible en <https://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/hepatitisC/PlanEstrategicoHEPATITISC/home.htm>.
 121. Informe del Ministerio de Sanidad de Seroprevalencia del VHC en España.

Disponible en <http://www.mscbs.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/sida/docs/INFORME INFECCION VHC ESPANA2019.pdf>.

122. Crespo J, Albillos A, Buti M, Calleja JL, García Samaniego J, Hernández Guerra M, et al. Elimination of hepatitis C. Positioning document of the Spanish Association for the Study of the Liver (AEEH). *Rev Esp Enferm Dig* 2019; 111: 862-873.
123. Merli M, Berzigotti A, Zelber-Sagi S, Dasarathy S, Montagnese S, Genton L, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on nutrition in chronic liver disease. *J Hepatol* 2019; 70: 172-193.
124. Guarino M, Loperto I, Camera S, Cossiga V, Di Somma C, Colao A, et al. Osteoporosis across chronic liver disease. *Osteoporos Int* 2016; 27: 1967-1977.
125. Guañabens N, Parés A. Osteoporosis in chronic liver disease. *Liver Int.* 2018; 38: 776-785.
126. Guañabens N, Cerda D, Monegal A, Pons F, Caballeria L, Peris P, et al. Low bone mass and severity of cholestasis affect fracture risk in patients with primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 2010; 138: 2348-2356.
127. Handzlik-Orlik G, Holecki M, Wilczyński K, Duława J. Osteoporosis in liver disease: pathogenesis and management. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2016; 7: 128-135.
128. Hajiabbasi A, Shafaghi A, Fayazi HS, Shenavar Masooleh I, Hedayati Emami MH, Ghavidel Parsa P, et al. The Factors Affecting Bone Density in Cirrhosis. *Hepat Mon* 2015; 15 (4): e26871.
129. Lupoli R, Di Minno A, Spadarella G, Ambrosino P, Panico A, Tarantino L, et al. The risk of osteoporosis in patients with liver cirrhosis: A meta-analysis of literature studies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2016; 84: 30-38.
130. Collier J. Bone disorders in chronic liver disease. *Hepatology.* 2007; 46: 1271-1278.
131. Guañabens N, Pares A, Navasa M, Martinez de Osaba MJ, Hernandez ME, Munoz J, et al. Cyclosporin A increases the biochemical markers of bone remodeling in primary biliary cirrhosis. *J Hepatol* 1994; 21: 24-28.
132. Menon KV, Angulo P, Weston S, Dickson ER, Lindor KD. Bone disease in primary biliary cirrhosis: independent indicators and rate of progression. *J Hepatol* 2001; 35: 316-323.

133. Seki A, Ikeda F, Miyatake H, Takaguchi K, Hayashi S, Osawa T, et al. Risk of secondary osteoporosis due to lobular cholestasis in non-cirrhotic primary biliary cholangitis. *J Gastroenterol Hepatol* 2017; 32: 1611-1616.
134. Solaymani-Dodaran M, Card TR, Aithal GP, West J. Fracture risk in people with primary biliary cirrhosis: a population-based cohort study. *Gastroenterology* 2006; 131: 1752-1757.
135. Suzuki H. Bone complications in chronic liver disease (hepatic osteodystrophy). *Clin Calcium* 2015; 25: 1619-1624.
136. Angulo P, Grandison GA, Fong DG, Keach JC, Lindor KD, Bjornsson E, et al. Bone disease in patients with primary sclerosing cholangitis. *Gastroenterology* 2011; 140: 180-188.
137. Danford CJ, Trivedi HD, Bonder A. Bone health in patients with liver diseases. *J Clin Densitom* 2020; 23: 212-222.
138. Compston JE. Osteoporosis after liver transplantation. *Liver Transplant* 2003; 9: 321-330.
139. Valenti L, Varenna M, Fracanzani AL, Rossi V, Fargion S, Sinigaglia L. Association between iron overload and osteoporosis in patients with hereditary hemochromatosis. *Osteoporos Int* 2009; 20: 549-555.
140. Guggenbuhl P, Deugnier Y, Boisdet JF, Rolland Y, Perdriger A, Patlowsky Y, et al. Bone mineral density in men with genetic hemochromatosis and HFE gene mutation. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1809-1814.
141. Nguyen CD, Morel V, Pierache A, Lion G, Cortet B, Flipo RM, et al. Bone and joint complications in patients with hereditary hemochromatosis: a cross-sectional study of 93 patients. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2020; 12: 1759720X20939405.
142. Richette P, Ottaviani S, Vicaud E, Bardin T. Musculoskeletal complications of hereditary hemochromatosis: a case-control study. *J Rheumatol* 2010; 37: 2145-2150.
143. Wariaghli G, Mounach A, Achemlal L, Benbaghdadi I, Aouragh A, Bezza A, et al. Osteoporosis in chronic liver disease: A case-control study. *Rheumatol Int* 2010; 30: 893-899.
144. Moon SS, Lee YS, Kim SW. Association of nonalcoholic fatty liver disease with low bone mass in postmenopausal women. *Endocrine* 2012; 42: 423-429.

145. Li M, Xu Y, Xu M, Ma L, Wang T, Lin Y, et al. Association between nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and osteoporotic fracture in middle-aged and elderly Chinese. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 2033-2038.
146. Upala S, Jaruvongvanich V, Wijarnpreecha K, Sanguankeo A. Nonalcoholic fatty liver disease and osteoporosis: a systematic review and meta-analysis. *J Bone Miner Metab* 2017; 35: 685-693.
147. Guañabens N, Pares A. Osteoporosis en la cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol* 2012; 35: 411-420.
148. Janes CH, Dickson ER, Okazaki R, Bonde S, McDonagh AF, Riggs BL. Role of hyperbilirubinemia in the impairment of osteoblast proliferation associated with cholestatic jaundice. *J Clin Invest*. 1995; 95: 2581-2586.
149. Parés A, Guañabens N. Primary biliary cholangitis and bone disease. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2018; 34-35: 63-70.
150. Ruiz-Gaspa S, Martinez-Ferrer A, Enjuanes A, Peris P, Martinez de Osaba MJ, Alvarez L, et al. High bilirubin reduces cell survival and differentiation of primary human osteoblasts. Is this effect applicable to the serum of chronic cholestatic patients?. *J Hepatol* 2010; 52: s214-s215.
151. Ruiz-Gaspa S, Guañabens N, Enjuanes A, Peris P, Martinez-Ferrer A, de Osaba MJ, et al. Lithocholic acid downregulates vitamin D effects in human osteoblasts. *Eur J Clin Invest* 2010; 40: 25-34.
152. Wang J, Zhou J, Cheng CM, Kopchick JJ, Bondy CA. Evidence supporting dual, IGF-I-independent and IGF-I-dependent, roles for GH in promoting longitudinal bone growth. *J Endocrinol* 2004; 180: 247-255
153. Cemborain A, Castilla-Cortazar I, Garcia M, Quiroga J, Muguerza B, Picardi A, et al. Osteopenia in rats with liver cirrhosis: beneficial effects of IGF-I treatment. *J Hepatol* 1998; 28: 122-131.
154. Jeney V. Clinical impact and cellular mechanisms of iron overload-associated bone loss. *Front Pharmacol* 2017; 8: 77.
155. Guggenbuhl P, Deugnier Y, Boisdet JF, Rolland Y, Perdriger A, Pawlotsky Y, et al. Bone mineral density in men with genetic hemochromatosis and HFE gene mutation. *Osteoporos Int* 2005; 16: 1809-1814.
156. Guañabens N, Ruiz-Gaspá S, Grifé L, Miquel L, 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; 31:1725-1733.

157. González-Reimers E, Martín-González C, de la Vega-Prieto MJ, Pelazas-González R, Fernández-Rodríguez C, López-Prieto J, et al. Serum sclerostin in alcoholics: a pilot study. *Alcohol Alcohol* 2013; 48: 278-282.
158. Rhee Y, Kim WJ, Han KJ, Lim SK, Kim SH. Effect of liver dysfunction on circulating sclerostin. *J Bone Miner Metab* 2014; 32: 545-549.
159. Wang X, Chen X, Lu L, Yu X. Alcoholism and Osteoimmunology. *Curr Med Chem* 2020 Apr 25. Online ahead of print.
160. Souza D, Barbalho M, Ramirez-Campillo R, Martins W, Gentil P. High and low-load resistance training produce similar effects on bone mineral density of middle-aged and older people: A systematic review with meta-analysis of randomized clinical trials. *Exp Gerontol* 2020; 138: 110973.
161. Muñoz-Garach A, García-Fontana B, Muñoz-Torres M. Nutrients and Dietary Patterns Related to Osteoporosis. *Nutrients* 2020; 12: E1986.
162. Saeki C, Kanai T, Nakano M, Oikawa T, Torisu Y, Abo M, Saruta M, Tsubota A. Relationship between Osteosarcopenia and Frailty in Patients with Chronic Liver Disease. *J Clin Med* 2020; 9: E2381.
163. Hayat S, Magrey MN. Glucocorticoid-induced osteoporosis: Insights for the clinician. *Cleve Clin J Med* 2020 30; 87: 417-426.
164. Chotiyarnwong P, McCloskey EV. Pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis and options for treatment. *Nat Rev Endocrinol* 2020;16:437-447
165. Cvetkovic M, Mann GN, Romero DF, Liang XG, Ma Y, Jee WSS, et al. The deleterious effects of long-term cyclosporine a, cyclosporine g, and fk506 on bone mineral metabolism in vivo. *Transplantation* 1994; 57: 1231-1237.
166. Jeong HM, Kim DJ. Bone Diseases in Patients with Chronic Liver Disease. *Int J Mol Sci* 2019; 20: 4270.
167. Hao YL, Bian ZL, Ju LL, Liu Y, Qin G. RANK/RANKL Acts as a protective factor by targeting cholangiocytes in Primary Biliary Cholangitis. *Dig Dis Sci* 2020; 65: 470-479.
168. Moschen AR, Kaser A, Stadlmann S, Millionig G, Kaser S, Mullechner P, et al. The RANKL/OPG system and bone mineral density in patients with chronic liver disease. *J Hepatol* 2005; 43: 973-983.
169. Trautwein C, Possienke M, Schlitt HJ, Boker KH, Horn R, Raab R, et al. Bone density and metabolism in patients with viral hepatitis and cholestatic liver diseases before and after liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2343-2351.

170. Fisher L, Fisher A. Vitamin D and parathyroid hormone in outpatients with noncholestatic chronic liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5: 513-520.
171. Arteh J, Narra S, Nair S. Prevalence of vitamin D deficiency in chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 2010; 55: 2624-2628.
172. McCaughan GW, Feller RB. Osteoporosis in chronic liver disease: pathogenesis, risk factors, and management. *Dig Dis* 1994; 12: 223-231.
173. Yamamoto N, Homma S. Vitamin D3 binding protein (group-specific component) is a precursor for the macrophage-activating signal factor from lysophosphatidylcholine-treated lymphocytes. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 8539-8543.
174. Iruzubieta P, Terán Á, Crespo J, Fábrega E. Vitamin D deficiency in chronic liver disease. *World J Hepatol* 2014; 6: 901-915.
175. Nakchbandi IA, van der Merwe SW. Current understanding of osteoporosis associated with liver disease. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2009; 6: 660-670.
176. Caetano-Lopes J, Canhao H, Fonseca JE (2009) Osteoimmunology: the hidden immune regulation of bone. *Autoimmun Rev* 2009; 8: 250-255.
177. Gonzalez-Calvin JL, Mundi JL, Casado-Caballero FJ, Abadia AC, Martin-Ibanez JJ. Bone mineral density and serum levels of soluble tumor necrosis factors, estradiol, and osteoprotegerin in postmenopausal women with cirrhosis after viral hepatitis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 4844-4850.
178. Schiefke I, Fach A, Wiedmann M, Aretin A V., Schenker E, Borte G, et al. Reduced bone mineral density and altered bone turnover markers in patients with non-cirrhotic chronic hepatitis B or C infection. *World J Gastroenterol*. 2005; 11: 1843-1847.
179. Mulligan K, Glidden DV, Anderson PL, et al. Effects of emtricitabine/tenofovir on bone mineral density in HIV-negative persons in a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2015; 61: 572-580.
180. Chen CH, Lin CL, Kao CH. Association between chronic hepatitis B virus Infection and risk of osteoporosis. A Nationwide Population-Based Study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94 (50): e2276.
181. Chen YY, Fang WH, Wang CC, Kao TW, Chang YW, Yang HF, et al. Crosssectional Assessment of Bone Mass Density in Adults with Hepatitis B Virus and Hepatitis C Virus Infection. *Sci Rep* 2019; 9: 5069.

182. Byrne DD, Newcomb CW, Carbonari DM, Nezamzadeh MS, Leidl KBF, Herlim M, et al. Risk of hip fracture associated with untreated and treated chronic hepatitis B virus infection. *J Hepatol* 2014; 61: 210-218.
183. Chen CH, Lin CL, Kao CH. Relation between Hepatitis C Virus exposure and risk of Osteoporosis. A nationwide population-based study. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94 (47): e2086.
184. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Panjawatanan P, Phatharacharukul P, Ungprasert P. Hepatitis C virus infection and risk of osteoporosis: A meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol* 2017; 23: 216-221.
185. Raslan HM, Elhosary Y, Ezzat WM, Rasheed EA, Rasheed MA. The potential role of insulin-like growth factor 1, insulin-like growth factor binding protein 3 and bone mineral density in patients with chronic hepatitis C virus in Cairo, Egypt. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 2010; 104: 429-432.
186. Lin JC, Hsieh TY, Wu CC, Chen PJ, Chueh TH, Chang WK, et al. Association between chronic hepatitis C virus infection and bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 2012; 91: 423-429.
187. Hansen ABE, Omland LH, Krarup H, Obel N , DANVIR cohort study. Fracture risk in hepatitis C virus infected persons: results from the DANVIR cohort study. *J Hepatol* 2014; 61: 15-21.
188. Lo Re V 3rd, Volk J, Newcomb CW, Yang YX, Freeman CP, Hennessy S, et al. Risk of hip fracture associated with hepatitis C virus infection and hepatitis C/human immunodeficiency virus coinfection. *Hepatology* 2012; 56: 1688-1698.
189. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Panjawatanan P, Ungprasert P. Hepatitis C virus infection and risk of osteoporotic fracture: A systematic review and meta-analysis. *J Evid Based Med* 2018; 11: 1-6.
190. Lai JC, Shoback DM, Zipperstein J, Lizaola B, Tseng S, Terrault NA. Bone Mineral Density, Bone turnover, and systemic inflammation in non-cirrhotics with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 2015; 60: 1813-1819.
191. Orsini LGS, Pinheiro MM, Castro CHM, Silva AEB, Szejnfeld VL. Bone mineral density measurements, bone markers and serum vitamin D concentrations in men with chronic non-cirrhotic untreated hepatitis C. *PLoS One* 2013; 8: 8-12.
192. Pelazas-González R, González-Reimers E, Alemán-Valls MR, Santolaria-Fernández F, López-Prieto J, González-Díaz A, et al. Bone alterations in hepatitis C virus infected patients. *Eur J Intern Med* 2013; 24: 92-96.

193. Olmos JM, Hernández JL, García-Velasco P, Martínez J, Llorca J, González-Macías J. Serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, calcium intake, and bone mineral density in Spanish adults. *Osteoporos Int* 2016; 27: 105-113.
194. Olmos JM, Hernández JL, Martínez J, Castillo J, Valero C, Pérez Pajares I, Nan D, González-Macías J. Bone turnover markers and bonemineral density in hypertensive postmenopausal women on treatment. *Maturitas* 2010; 65: 396-402.
195. National Center for Health Statistics, et al. National Health and Nutrition Examination Survey III (NHANES III). Hyattsville, MD: DHHS, Centers for Disease Control and Prevention, NCHS, 1997.
196. Riancho JA, Valero C, Hernández JL, Olmos JM, Paule B, Zarrabeitia A, González-Macías J. Biomechanical indices of the femoral neck estimated from the Standard DXA output: Age-and sex- related differences. *J Clin Densitom* 2007; 10: 39-45.
197. Afdhal NH, Bacon BR, Patel K, Lawitz EJ, Gordon SC, Nelson DR, et al. Accuracy of fibroscan, compared with histology, in analysis of liver fibrosis in patients with hepatitis B or C: a United States multicenter study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2015; 13: 772-779, e771–e773.
198. Degos F, Perez P, Roche B, Mahmoudi A, Asselineau J, Voitot H, et al. Diagnostic accuracy of FibroScan and comparison to liver fibrosis biomarkers in chronic viral hepatitis: a multicenter prospective study (the FIBROSTIC study). *J Hepatol* 2010; 53: 1013-1021.
199. Carrión JA, Navasa M, Buti M, Torras X, Xiol X, Vergara M, et al. Elastografía hepática. Documento de posicionamiento de la Societat Catalana de Digestologia. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 34: 504-510.
200. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H, et al. A meta-analysis of trabecular bone score in fracture risk prediction and its relationship to FRAX. *J Bone Miner Res* 2016; 31: 940-948.
201. Bedimo RJ, Adams-Huet B, Poindexter J, Brown G, Farukhi I, Castanon R, Turner D, Moore T, Tebas P, Maalouf NM. The differential effects of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus on bone microarchitecture and fracture risk. *Clin Infect Dis* 2018; 66: 1442-1447.
202. George J, Ganesh HK, Acharya S, Bandgar TR, Shivane V, Karvat A, et al. Bone mineral density and disorders of mineral metabolism in chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 3516-3522.

203. Olmos JM, Hernández JL, Pariente E, Martínez J, González-Macías J. Serum 25-Hydroxyvitamin D in Obese Spanish Adults: the Camargo Cohort Study. *Obes Surg* 2018; 28: 3862-3871.
204. Redondo-Cerezo E, Casado-Caballero F, Martín-Rodríguez JL, Hernández-Quero J, Escobar-Jiménez F, González-Calvin JL. Bone mineral density and bone turnover in non-cirrhotic patients with chronic hepatitis C and sustained virological response to antiviral therapy with peginterferon-alfa and ribavirin. *Osteoporos Int* 2014; 25: 1709-1715.
205. Eastell R, Szulc P. Use of bone turnover markers in postmenopausal osteoporosis. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2017; 5: 908-923.
206. Bedimo R, Cutrell J, Zhang S, Drechsler H, Gao A, Brown G, Farukhi I, Castanon R, Tebas P, Maalouf NM. Mechanisms of bone disease in HIV and hepatitis C virus: impact of bone turnover, tenofovir exposure, sex steroids and severity of liver disease. *AIDS* 2016; 30: 601-608.
207. Corazza GR, Trevisani F, Di Stefano M, De Notariis S, Veneto G, Cecchetti L, et al. Early increase of bone resorption in patients with liver cirrhosis secondary to viral hepatitis. *Dig Dis Sci* 2000; 45: 1392-1399.
208. Biver E, Calmy A, Rizzoli R. Bone health in HIV and hepatitis B or C infections. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 2017; 91: 22-34.

IX. ANEXOS

IX.1 ANEXO 1. FORMULARIOS DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

TÍTULO DEL ESTUDIO: Estudio del metabolismo óseo y mineral en pacientes con infección por el virus de la hepatitis C

INVESTIGADOR PRINCIPAL: José M. Olmos Martínez.

CENTRO: Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. IDIVAL. Universidad de Cantabria.

INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Cantabria y respeta la normativa vigente.

Nuestra intención es proporcionarle información adecuada y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en el estudio. Para ello lea con atención esta hoja informativa y luego podrá preguntar cualquier duda que le surja relativa al estudio. Además puede consultar con cualquier persona que considere oportuno.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y puede decidir no participar. En caso de que decida participar en el estudio puede cambiar su decisión y retirar su consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su médico y sin que se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Metodología:

Los trastornos del metabolismo óseo y mineral (osteoporosis, enfermedad de Paget y déficit de vitamina D) son procesos frecuentes que producen un debilitamiento de la resistencia de los huesos, aumentando el peligro de tener una fractura.

En la mayoría de las ocasiones no dan síntomas antes de la fractura y por ello es importante diagnosticarlos precozmente. Para ello, además del preceptivo reconocimiento médico, disponemos de métodos auxiliares como son algunas determinaciones analíticas, la radiología y la densitometría. Con estas técnicas podemos detectar la presencia de estos trastornos antes de que aparezcan los síntomas y nos hacemos una idea aproximada de cuál es el riesgo de fractura. Los pacientes con trastornos hepáticos crónicos (“hepatopatías crónicas”) desarrollan en ocasiones alteraciones del metabolismo mineral, fundamentalmente osteoporosis, baja masa ósea y déficit de vitamina D. En este sentido, la infección por el virus de la Hepatitis C (VHC) es, tras el alcohol, la segunda causa más frecuente de hepatopatía crónica en España. Sin embargo y a pesar de que la osteoporosis es una complicación frecuente de las hepatopatías crónicas (HC), existen muy pocos estudios que hayan analizado las posibles alteraciones del metabolismo

mineral en los pacientes con infección por el VHC (IVC), especialmente en aquellos que no han desarrollado una cirrosis. Por ello, nos proponemos valorar las posibles alteraciones del metabolismo mineral en pacientes con infección por el VHC, tanto en aquellos que presentan un grado moderado o grave de fibrosis hepática, como en los que no presentan afectación hepática y comparar sus resultados con los de un grupo control. Para ello, pretendemos determinar la densidad mineral ósea (DMO) y el Índice Trabecular Óseo (TBS), así como las concentraciones séricas de los marcadores de la remodelación (PINP y CTX), PTH y Vitamina D, en pacientes con infección por VHC con distintos grados de fibrosis -estimados a través de elastometría- y en un grupo control.

El estudio actual es un estudio observacional prospectivo, que pretende seguir la evolución del proceso a lo largo de varios años. Para ello, tendrá que acudir al S. de Digestivo del Departamento de Medicina para realizarle una serie de preguntas acerca de su enfermedad (hepatopatía) y otros aspectos relacionados con su salud (caídas, posibles fracturas, tratamiento actual, etc). Además, en la primera visita, se obtendrá una muestra de sangre para llevar a cabo una serie de determinaciones analíticas (se le extraerán unos 30 cc de sangre, que es el equivalente a dos cucharadas soperas) y se realizará una radiografía lateral de columna dorsal y lumbar y medirá la densidad mineral ósea mediante densitometría y se procederá a determinar el Trabecular Bone Score (TBS) a partir de los resultados de la densitometría, con los datos almacenados en el densitómetro, sin necesidad de que tenga usted que repetir esta prueba para este menester. En los pacientes con IVC se realizará una ecografía hepática con elastometría para valorar el grado de fibrosis hepática, en el caso de que no se haya realizado previamente. Las pruebas que se le van a realizar son las mismas que se llevan a cabo rutinariamente en los pacientes con infección por el virus de la Hepatitis C y a los pacientes en los que se quiera descartar la existencia de un trastorno del metabolismo óseo y mineral (osteoporosis, osteopenia o deficiencia de vitamina D). No implican ningún peligro y no interferirán con sus otros problemas de salud ni con su plan de tratamiento habitual. Y nos van a ayudar a estudiar su metabolismo mineral óseo y a orientarle sobre si precisa o no alguna medida de prevención o un tratamiento.

También se obtendrá una muestra de 5 ml de sangre que se utilizará para extraer su DNA que se almacenará a -80°C en el laboratorio del Departamento de Medicina y Psiquiatría de la Universidad de Cantabria siendo el responsable de las mismas el Dr. José A. Riancho Moral. Estas muestras se utilizarán para determinar si existe una predisposición genética a desarrollar alguna enfermedad ósea metabólica como la osteoporosis o con los trastornos hepáticos. El material genético no utilizado en el presente estudio, se almacenará para estudios posteriores, siempre relacionados con la osteoporosis y otras enfermedades óseas metabólicas o con las relacionadas con la función hepática. En caso de revelarse información relevante para su salud, usted tiene derecho a ser informado aunque también puede indicar que no quieren recibir esta información.

BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Beneficios de la participación en el estudio.

Se espera mejorar el conocimiento científico relativo a las enfermedades metabólicas óseas en pacientes con infección por VHC y puede que otros pacientes se beneficien en el futuro. Es posible que usted no reciba ningún beneficio directo en su salud por su participación en este estudio.

Riesgos de la participación en el estudio.

Se trata de un estudio observacional por lo que no se llevará a cabo ninguna intervención terapéutica, salvo las que se derivaran de la posible detección de alguna enfermedad metabólica ósea (osteoporosis, deficiencia en vitamina D, etc.) no conocida previamente.

Las muestras de sangre se obtendrán mediante venipunción de forma similar a lo que sucede cuando se realiza un análisis rutinario de sangre.

Tendrá que acudir a las visitas previstas en el estudio. En la primera visita (basal) se realizará la historia clínica (preguntas acerca de su enfermedad y estado de salud) y se llevarán a cabo las pruebas complementarias previstas en el protocolo del estudio. Las visitas posteriores serán sólo de seguimiento para recabar información acerca de su estado de salud y se realizarán cada tres o cuatro años.

Si su médico del estudio considera que seguir participando puede suponer un riesgo para su salud puede retirarle del mismo aún sin su consentimiento.

CIRCUITO DE MUESTRAS BIOLÓGICAS

Este estudio cumple la normativa vigente de la Ley 14/2007 de investigación biomédica en cuanto a la protección de los derechos de los pacientes que quieran libremente participar y el manejo de muestras biológicas.

La muestra obtenida de sangre supondrá de una cantidad de unos 30 cc y serán sometidas a las siguientes pruebas: Centrifugación para obtener el suero. Determinación de analítica rutinaria (Perfil de Medicina Interna incluyendo Fosforo y PCR, determinación de parathormona (PTHi), vitamina D (25OHD) y marcadores de la remodelación ósea (PINP y CTX), serología de virus de la Hepatitis (VHB y VHC), carga viral y genotipo del VHC.

Durante el estudio las muestras se conservará en congeladores a -20°C (hasta un máximo de 2 meses) y posteriormente a -80°C en el congelador situado en la planta baja del edificio del Instituto de Investigación Marqués de Valdecilla (IDIVAL)) y se mantendrán hasta la finalización de la muestra.

Si hay restos sobrantes de las muestras se donarán al Biobanco del IDIVAL.

CONFIDENCIALIDAD

Todos los datos de carácter personal se tratarán de acuerdo a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal y el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento que la desarrolla.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código de forma que no sea posible la identificación del paciente. Sólo el investigador y personas autorizadas

relacionadas con el estudio tendrán acceso a dicho código y se comprometen a usar esta información exclusivamente para los fines planteados en el estudio. Los miembros del Comité Ético de Investigación Clínica o Autoridades Sanitarias pueden tener acceso a esta información en cumplimiento de requisitos legales. Se preservará la confidencialidad de estos datos y no podrán ser relacionados con usted, incluso aunque los resultados del estudio sean publicados.

DATOS DE CONTACTO

Si tiene dudas en cualquier momento puede contactar con el médico del estudio :

Dr. José M. Olmos_____

Tfno.: 942-202513 (Desde las 09:00 hasta las 14:00h)_____

E-mail: _miromj@humv.es_____

CONSENTIMIENTO INFORMADO

TÍTULO DEL ESTUDIO: Estudio del metabolismo óseo y mineral en pacientes con infección por el virus de la hepatitis C.

INVESTIGADOR PRINCIPAL: José M. Olmos Martínez

CENTRO: Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. IDIVAL. Universidad de Cantabria.

D./Dña. _____

(Nombre y apellidos del paciente en MAYÚSCULAS)

He leído y comprendido la hoja de información que se me ha entregado sobre el estudio arriba indicado.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He realizado todas las preguntas que he precisado sobre el estudio.

He hablado con el Dr./Dra. con quien he clarificado las posibles dudas.

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin dar explicaciones
- Sin que repercuta en mis cuidados médicos

Comprendo que la información personal que aporte será confidencial y no se mostrará a nadie sin mi consentimiento.

Comprendo que mi participación en el estudio implica autorizar ...

Y presto libremente mi conformidad para participar en el estudio.

Firma del investigador

Firma del paciente

Fecha _____
(la fecha debe estar cumplimentada de puño y letra por el paciente)

REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO:

Yo, D./Dña. _____
retiro el consentimiento otorgado para mi participación en el estudio arriba citado.

Fecha y firma:

IX.2 ANEXO II. BASE DE DATOS DE LA COHORTE CAMARGO

DATOS-1	DATOS-2	EXPLORACION Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	MEDIDAS Y TRATAMIENTO	SEGUIMIENTO1	SEGUIMIENTO2	Tabla: ◀ ▶
Numero registro:		Médico:	Reclutamiento:			
		DNI:	Fecha consulta:			
Apellidos: Nombre: Fecha nacimiento: Edad: Sexo: Inmigrante:						
Teléfono: Movil: Estado civil: Profesion: Nivel de estudios:						
Edad menarquia: Edad menopausia: Menstruación: Paridad: Anexectomía bilateral:						
Amenorrea > 6 meses: Lactancia natural: Meses acumulados:						
Diagnóstico previo OP: Tratamiento previo OP: Fármacos1: Fármacos2: Fármacos3:						
Fractura despues de los 40 años: Localizacion Fx1: Localizacion Fx2: Localizacion Fx3:						
A. Fam. fx OP: Supl vit: Nombre comercia: Tabaco: Consumo: cig/día Años:						
Alcohol: Consumo: gr/día Años: Cafeína: Consumo: tazas/día Años:						

DATOS-1	DATOS-2	EXPLORACION Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	MEDIDAS Y TRATAMIENTO	SEGUIMIENTO1	SEGUIMIENTO2	Tabla: ◀ ▶
Ejercicio: Disminución agudeza visual: Catarata: Hipoacusia: Caídas último año: Capacidad de levantarse silla: Lácteos en dieta: raciones/día Cantidad: mg/dí						
MEDICACION CON INFLUENCIA ÓSEA						
Esteroides: Antiepilépticos: Inmunosupresores: Tiazidas: H tiroideas: Anticoagulantes: BZD: IRSS: Antiarrítmicos: Betabloqueantes: Estatinas: Insulina: ADO: Diuréticos no tiazidas: IBPs: Calcio: Vitamina D: Bisfosfonatos: Raloxifeno: Tibolona: Calcitonina: THS: Estroncio: PTH: Tiempo de uso de antiresorptivos (meses):						
ENFERMEDADES GENERALES Y CON INFLUENCIA OSEA						
Diabetes: HTA: Dislipemia: C. Isquémica: I. renal crónica: EPOC: Br crónica: Hepatopatía crónica: Neoplasia: ACVA: Parkinson: Demencia: Artrosis: Prótesis: Urolitiasis: Hipogonadismo (varón): Hiperparatiroidismo primario: Artromalalgias: Conectivopatías: Malabsorción intestinal: Hipertiroidismo: Hipotiroidismo: Artritis reumatoide: Fibromialgia:						

DATOS-1	DATOS-2	EXPLORACION Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	MEDIDAS Y TRATAMIENTO	SEGUIMIENTO1	SEGUIMIENTO2	Tabla: ◀ ▶
Peso: Kg Talla: m IMC: Kg/m2 Perímetro abdomen: cm Envergadura: cm Dientes propios: Distancia occipucio-pared: cm Distancia costillas-pelvis: dedos Cifosis: Glucosa: Urea: Creatinina: Colesterol: HDL: LDL: Triglicéridos: Fosf. alcalina: Prots. totales: Albumina: Calcio: Fósforo: PCR: T4L: TSH: PTHr: Testosterona: 25-OHD: P1NP: CTX: Calciluria: Fecha analítica: Hemograma: Leucocitos: Hemoglobina: Hematócrito: Perfil bioquímico: RX lateral dorsolumbar: Fecha rx: ¿Existe fractura vertebral?: Número de Fx/V clínicas: Fractura v (Genant): Localización:   						

DATOS-1	DATOS-2	EXPLORACION Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS	MEDIDAS Y TRATAMIENTO	SEGUIMIENTO1	SEGUIMIENTO2	◀ ▶
DEXA DMO lumbar: gr/cm2 T lumbar: Z lumbar: DMO cuello femoral: gr/cm2 T cuello femoral: Z cuello femoral: DMO cadera total: gr/cm2 T cadera total: Z cadera total:			ULTRASONIDOS Ultrasonidos: QUIStiffness: T: SOS: BUA: DMOe: gr/cm2 Tratamiento prescrito: NOTAS:			

IX.3 ANEXO III

TRABAJO PUBLICADO EN ARCHIVES OF OSTEOPOROSIS

Archives of Osteoporosis (2020) 15:72
https://doi.org/10.1007/s11657-020-00752-1

ORIGINAL ARTICLE



Bone mineral density and trabecular bone score in treatment-naïve patients with non-cirrhotic hepatitis C virus infection

José M. Olmos-Martínez¹ · José L. Hernández² · Emilio Fábrega¹ · José M. Olmos² · Javier Crespo¹ · Jesús González-Macías²

Received: 18 March 2020 / Accepted: 5 May 2020
© International Osteoporosis Foundation and National Osteoporosis Foundation 2020

Abstract

Summary We studied 112 treatment-naïve chronic HCV patients without cirrhosis, and we found that, especially HCV+ postmenopausal women, they had lower TBS and BMD values than healthy controls. This suggests that HCV infection is an independent risk factor for osteoporosis, and therefore, screening for osteoporosis in postmenopausal HCV+ women should be considered.

Purpose To know whether patients in earlier stages of chronic HCV infection are at increased risk of developing low bone mass and bone microarchitectural changes and whether there is an association between bone metabolism and the severity of the liver disease.

Methods We studied 112 treatment-naïve chronic HCV outpatients and 233 healthy age- and sex-matched controls. Bone mineral density (BMD) and trabecular bone score (TBS) were assessed by DXA. Serum 25(OH)D, PTH, PINP, and CTX were determined by electrochemoluminescence.

Results TBS values were significantly lower in HCV patients than in controls, both considering the population as a whole (1.337 ± 0.119 vs. 1.377 ± 0.122 ; $p < 0.005$) and after stratifying by sex (1.347 ± 0.12 vs. 1.381 ± 0.13 in men and 1.314 ± 0.10 vs. 1.369 ± 0.11 in women). The difference remained significant ($p < 0.0001$ in all cases) after adjusting for confounders. BMD was also lower in HCV patients (lumbar spine, 0.935 ± 0.151 vs. 0.991 ± 0.143 g/cm², p 0.001; femoral neck, 0.764 ± 0.123 vs. 0.818 ± 0.123 g/cm², p 0.0001; total hip, 0.926 ± 0.148 vs. 0.963 ± 0.132 g/cm², p 0.02), although, after adjustment, differences kept a clear trend towards statistical significance in women at the lumbar spine and femoral neck. However, in men and at the total hip in women, differences were no longer significant. We find no relationship between these parameters and the severity of the disease. No significant difference was observed in PTH and 25OHD status after adjustment. Finally, serum PINP, but not CTX, was higher in HCV patients.

Conclusions Our findings suggest that HCV infection is an independent risk factor for osteoporosis, especially among postmenopausal women. Therefore, the appropriateness of screening for osteoporosis in postmenopausal HCV-positive women should be considered.

Keywords TBS · BMD · HCV infection · 25(OH)D · PTH · Osteoporosis

Introduction

Hepatitis C virus (HCV) is recognized as one of the main causes of chronic liver disease (CLD) [1]. Over 70 million individuals worldwide are chronically infected [2, 3]; many of whom are unaware of their infection, contributing to its perpetuation [4].

Despite a new era of direct-acting antiviral (DAA) therapies, which have made elimination strategies theoretically feasible, HCV still represents a leading cause of cirrhosis, hepatocellular carcinoma (HCC), liver transplantation, and liver-

✉ José L. Hernández
hernandezjluis@gmail.com

¹ Department of Gastroenterology and Hepatology, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL, Universidad de Cantabria, Santander, Spain

² Bone Metabolic Unit, Department of Internal Medicine, Hospital Universitario Marqués de Valdecilla-IDIVAL, Universidad de Cantabria, Avda. Valdecilla s/n, 39008 Santander, Spain

related death worldwide [5, 6]. Furthermore, chronic HCV infection is associated with an important number of extrahepatic manifestations, mainly autoimmune and lymphoproliferative disorders [7].

Bone manifestations are another well-known extrahepatic complications of CLD. The term “hepatic osteodystrophy” refers to bone disorders associated with CLD, and includes osteoporosis; osteopenia; and, less frequently, osteomalacia [8, 9]. Its highest prevalence is found in cholestatic and alcoholic liver disease, where it reaches up to 50% [9, 10].

However, few studies have evaluated the possible disorders of bone mineral metabolism that may occur in patients with CLD who have not developed cirrhosis [11–14]. This number is still substantially lower when only patients with chronic HCV infection without other causes of liver diseases are considered. Thus, we have only been able to find information about this subject in a small number of studies [15–18]. They frequently show discordant results, though most of them tend to find an association between HCV infection and bone disease [15, 16, 18, 19]. Moreover, some methodological issues related to suboptimal osteoporosis diagnosis (i.e., lack of bone densitometry [19]), the treatment some patients were on [11], and the absence of a healthy control group [15] have limited the value of their results.

Trabecular bone score (TBS) is an imaging technique developed to indirectly evaluate the state of the trabecular microarchitecture based on the information provided by the standard DXA [20]. It consists of a texture parameter that assesses pixel gray-level variations in the projected lumbar spine DXA image. Thus, the TBS may be considered an overall index of bone quality and low values have been associated with a worse bone structure and a higher risk of fracture [20, 21].

Accordingly, our study aimed to determine whether patients in earlier stages of chronic HCV infection are at increased risk of losing bone mass and microarchitectural damage, as well as whether there is an association between bone metabolism and the severity of the underlying liver disease.

Patients and methods

Study design and participants

From April 2016 to October 2017, treatment-naïve chronic HCV outpatients who were about to start DAA therapy were recruited from the Gastroenterology Department at the University Hospital Marqués de Valdecilla in Northern Spain. Chronic HCV infection was defined as positivity of anti-HCV antibodies and serum HCV RNA for more than 6 months. HCV genotype, years of known infection, and viral load before treatment were collected in all the patients. Liver elastography was also performed using FibroScan® 502 50-

Hz touch system device (Echosens, North America Inc.). Fibrosis was considered significant when patients had a FibroScan result ≥ 2 ($F \geq 2$).

Exclusion criteria were age under 18 or over 75 years; liver cirrhosis (defined as follows: (a) Child-Pugh score > 6 ; (b) FibroScan® result of F4 with altered platelet count; (c) prothrombin time or bilirubin; and (d) history of end-stage liver disease complications [e.g., varices, ascites, or hepatic encephalopathy]); human immunodeficiency virus (HIV) co-infection; hepatitis B virus co-infection; autoimmune liver disease; genetic liver disease (e.g., Wilson disease, hemochromatosis); or any other causes of hepatic disease. Other exclusion criteria were alcohol consumption > 30 g/day, active intravenous drug use, chronic kidney disease (defined as estimated glomerular filtration rate < 45 ml/min/1.73 m²), active bone metabolic diseases, or concomitant use of drugs known to affect bone metabolism.

Healthy age- and sex-matched subjects (ratio close to 1:2) randomly selected from the Camargo Cohort Study were included as a control group. Participants of this cohort, of which more details have been previously published [22, 23], are a representation of the general population. Moreover, we used data from 30 healthy young volunteer fellows from our hospital, to complete the youngest part of the control group, as the Camargo Cohort Study does not include individuals under 40 years of age.

At the baseline visit, subjects were interviewed by the investigators and all participants provided data regarding the risk factors for osteoporosis and fractures using a structured questionnaire which included age; race; weight; height; body mass index (BMI); personal history of fractures in adulthood (> 40 years); family history of osteoporotic fractures among first-degree relatives; tobacco use; consumption of dairy products; alcohol use (g/day); history of diseases such as cardiovascular disease, diabetes mellitus, dyslipidemia, or renal dysfunction; and present or past consumption of medications. Height and weight were measured with subjects wearing light indoor clothing and without shoes. BMI was defined as weight (kg) divided by squared height (m²). Tobacco smoking was categorized as current smoker, former smoker (patients who had quit smoking more than 1 year earlier), or never smoker. Menopause was defined as the complete cessation of menstruation for 12 months or more.

The study was approved by the local Ethics Committee (Comité Ético de Investigación Clínica de Cantabria-IDIVAL, internal code: 2016.003), and all the subjects gave written informed consent.

Biochemical tests

Blood was drawn in the morning after overnight fasting. Routine tests included complete blood cell count, glucose, creatinine, aspartate transaminase (AST), alanine

transaminase (ALT), total alkaline phosphatase, total serum calcium, phosphate, and albumin. They were measured using standard methods (ADVIA 2400 Chemistry System autoanalyzer; Siemens, Germany). Serum concentrations of 25-hydroxyvitamin D (25OHD), intact parathyroid hormone (PTH), aminoterminal propeptide of type I collagen (PINP), and C-terminal telopeptide (CTX) of type I collagen were determined by a fully automated Roche electrochemiluminescence system (Elecys 2010, Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim, Germany). The detection limit of serum 25OHD was 4 ng/ml, its intraassay coefficient of variation (CV) was 5%, and its interassay CV was 7.5%. Regarding intact PTH, the detection limit was 6 pg/ml, with a normal range of 15–65 pg/ml. Intraassay and interassay CVs were 3.4% and 5.9%, respectively. The PINP limit of detection was 5 ng/ml (reference range between 15 and 78 ng/ml in men, and between 19 and 100 ng/ml in postmenopausal women), and its intraassay and interassay CVs were 3.9% and 4.1%, respectively. Intraassay and interassay CVs for CTX were 4.2% and 4.7%, and the detection limit was 0.01 ng/ml. Its reference range were 0.069–0.760 ng/ml in men and 0.112–1.018 ng/ml in postmenopausal women [22, 23].

DXA measurements

All subjects underwent BMD testing by DXA at the lumbar spine (LS), femoral neck (FN), and total hip (TH) (Hologic QDR 4500, Bedford, MA, USA). In vivo precision was 0.4–1.5% at the different measurement sites. Results were expressed as grams per square centimeter. Results were also expressed as *T*-score (defined as the number of standard deviations (SDs) below the mean value for young people) and *Z*-score (defined as the number of SDs below the mean for people of the same age). Osteoporosis was defined as a *T*-score ≤ -2.5 and osteopenia as a *T*-score ≤ -1 and > -2.5 following the WHO classification [24]. Quality control was performed according to the usual standards [22].

Trabecular bone score

Spine TBS measurements were performed with the TBS software installed in our DXA equipment (TBS iNsight® v2.1, Med-Imaps, Pessac, France). The TBS was calculated based on the data acquired by the DXA scan, assessing the same vertebrae at which the LS-BMD had been measured [25]. As a rule, the measurement of BMD in LS was performed in L1–L4, except for those cases in which the vertebral morphology advised its exclusion.

Statistical analysis

Baseline characteristics of the population were recorded as a whole and for men and women separately. All continuous variables were tested for normality. Variables non-normally distributed underwent a logarithmic transformation before statistical analyses. Results were expressed as mean $\pm$ SD, median (interquartile range), or percentages, as appropriate. Student's *t* test or Mann-Whitney *U* test was used to determine the differences between groups for continuous variables and χ^2 test for categorical variables.

Multivariable general linear analyses were performed to compare the site-specific BMD, bone serum markers, and TBS of HCV patients and controls adjusting for BMD- and TBS-related covariates, including age, BMI, tobacco use, and diabetes.

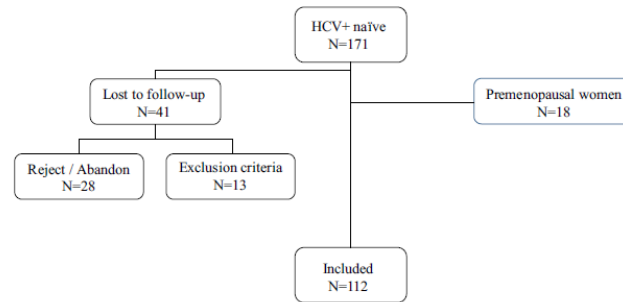
Univariate and multivariate regression models were built to analyze the association between HCV infection with site-specific BMD and TBS results. All *p* values $< 5\%$ were considered significant.

Results

One-hundred and seventy-one treatment-naïve chronic HCV outpatients were recruited. Figure 1 shows the flow chart of the study patients. Finally, a total of 112 patients completed the study: seventy-seven men between 19 and 74 years old and 35 postmenopausal women. The demographic and clinical characteristics of the population according to gender are presented in Tables 1 and 2. The mean age of HCV patients and controls was similar, but BMI was lower in HCV patients. There were significantly more smokers among HCV+ population, while alcohol consumption was higher in control males but not in females, although as stated, patients with alcohol consumption greater than 30 g/day were excluded. The prevalence of dyslipidemia and diabetes mellitus were similar in patients and controls, although hypertension prevalence was higher among controls.

Among HCV patients, the most frequent genotype was 1a and 1b (64%) with an average viral load (VL) of 6.07×10^6 IU/ml, 7.04×10^6 IU/ml in men, and 3.96×10^6 IU/ml in women. VL $> 10^6$ IU/l was detected in 67% of patients. Almost half of the patients (56% of men and 40% of women) had significant liver fibrosis (F2–F4), while the remaining had fibrosis of low degree (F0 and F1). The known duration of HCV infection was about 15 years in both, men (15 ± 12 years) and women (16 ± 14 years).

Serum 25OHD levels were higher in patients than in controls although these differences disappeared when adjusted for confounders. Conversely, PTH levels were significantly lower in both men and women HCV patients, although these differences also disappeared after adjusting. PINP was higher in

Fig. 1 (supplement) Flow chart of the study patients

patients, both men and women, and these differences persisted ($p = 0.02$ in men and $p = 0.04$ in women) after adjusting for confounders. There was no difference in CTX between HCV patients and controls (Table 1).

Table 2 summarizes the LS-, FN-, and TH-BMD values (g/cm^2 and T - and Z -scores) in patients and controls, both in the whole population and in men and women separately. BMD was significantly lower in HCV patients. Differences were greater in women than in men. In women, BMD at the lumbar spine was lower in patients than in controls by 9.0% ($p = 0.001$), while in men, the difference only amounted to 4.3% ($p = 0.03$). The corresponding values at the femoral neck were 12.0% and 4.5% ($p < 0.05$), and at the total hip 8.7% and 1.9% ($p = 0.001$ in women, and not significant in men). At the femoral neck, the difference in women almost reaches a standard deviation (T -score, -1.47 vs. -0.62). After adjustment for age, BMI, tobacco use, and diabetes status, the significant difference was lost in men. In women, the significant difference was lost at the total hip, although it remained significant at the lumbar spine and femoral neck ($p < 0.05$). Nevertheless, since the number of years since menopause was different in HCV+ women than in the controls, we have performed an additional adjustment adding this factor. After that, the significance was borderline at the lumbar spine ($p = 0.05$) and showed a trend towards it ($p = 0.06$) at the femoral neck (Table 3).

Overall, 18.8% of HCV patients and 12.9% controls had osteoporosis (the difference not being significant), whereas osteopenia was observed in 52.7% of the patients and 27.5% of the controls ($p = 0.001$). When stratifying by sex, 15.6% of HCV+ men and 25.7% of HCV+ postmenopausal women had osteoporosis, whereas these figures were 12.7% ($p = 0.3$) and 13.2% ($p = 0.09$) among control subjects. About half (49.1%) of VHC+ males and 63% of postmenopausal women showed T -scores compatible with osteopenia (Figs. 2 and 3). These percentages were higher than those seen in healthy, age-matched controls (22.3% in men; $p < 0.0001$, and 38.2% in women; $p = 0.015$). Altogether, 64% and 75% of men and postmenopausal women HCV+ reached T -scores consistent

with osteoporosis or osteopenia, compared with 35% ($p = 0.0001$) and 51.2% ($p = 0.015$) in men and women in the control group.

No relationship was found between BMD values or the percentage of osteopenia and osteoporosis with the presence of significant fibrosis ($F \geq 2$), high VL ($> 10 \times 10^6$ IU/ml), or HCV genotype. Moreover, the risk for osteopenia or osteoporosis was not related to the estimated duration of HCV infection.

TBS values were significantly lower in HCV patients than in controls (Table 2), both considering the population as a whole and after stratifying by sex. The difference remained significant ($p < 0.0001$ in all cases) after adjusting for confounders (Table 3). Again, we do not find any association between TBS values and liver fibrosis, VL, HCV genotype, and the duration of the viral infection.

Among HCV patients, 49 men (63%) and 15 women (44%) had a TBS value > 1.310 , which is considered to be normal; 12 men (16%) and 10 women (29%) had values between 1.230 and 1.310, consistent with partially degraded microarchitecture; and 12 men (16%) and 7 women (22%) had a TBS value < 1.230 , which defines degraded microarchitecture [20, 21]. In controls, these figures were 117 men (74%) and 56 women (74%); 17 men (10%) and 14 women (18%); and 23 men (14%) and 6 women (8%; $p = 0.041$), respectively.

The association between TBS and serum PTH levels was negative in HCV patients ($r = -0.227$; $p < 0.03$), although it was canceled after adjusting for age and BMI.

BMD at the hip was also negatively related with PTH in HCV patients (FN: $r = -0.137$ [$p < 0.0001$]; TH: $r = -0.101$ [$p < 0.0001$]), but not at the lumbar spine. After adjustment for age and BMI, the association was canceled at the femoral neck, but not at the total hip. A positive relationship was also found between 25(OH)D and BMD at the femoral neck ($r = 0.054$ [$p = 0.04$]) and the total hip ($r = 0.066$ [$p = 0.01$]). Again, after adjustment for age and BMI, the association was canceled at the femoral neck, but not at the total hip.

Table 1 Baseline characteristics of HCV patients and controls

	Total			Men			Postmenopausal women		
	HCV+ (N, 112)	Control (N, 233)	<i>p</i>	HCV+ (N, 77)	Control (N, 157)	<i>p</i>	HCV+ (N, 35)	Control (N, 76)	<i>p</i>
Age (year)	53.0 ± 9.1	52.8 ± 8.8	0.84	50.9 ± 8.8	51.6 ± 8.9	0.57	57.7 ± 8.0	55.4 ± 8.0	0.16
BMI (kg/m ²)	25.6 ± 4.5	28.6 ± 4.5	0.0001	26.0 ± 4.3	28.6 ± 4.0	0.0001	24.8 ± 4.9	28.5 ± 5.3	0.001
Current smoking ^a	60.7	21.0	0.0001	63.6	23.9	0.0001	54.3	15.8	0.0001
Current alcohol ^{a,b}	29.5	39.5	0.07	28.6	54.5	0.0001	31.4	13.2	0.02
HCV RNA (IU ml/10 ⁶)	6.07 ± 2.02	-	-	7.04 ± 2.5	-	-	3.96 ± 5.2	-	-
Significant fibrosis <i>F</i> ≥ 2 ^a	48.6	-	-	56.6	-	-	40.0	-	-
Menopause (years)	47.1 ± 6.7	48.2 ± 4.4	0.43	-	-	-	47.1 ± 6.7	48.2 ± 4.4	0.43
Years since menopause	-	-	-	-	-	-	10.8 ± 8.8	7.3 ± 8.3	0.04
Hypertension ^a	24.1	35.2	0.04	20.8	38.9	0.006	31.4	27.6	0.68
Dyslipidemia ^a	18.8	25.1	0.56	19.5	20.4	0.87	17.1	23.7	0.44
Diabetes mellitus ^a	11.6	8.6	0.37	14.3	10.8	0.44	5.7	3.9	0.65
Glucose (mg/dl)	95.8 ± 29.5	96.3 ± 29.9	0.88	98.7 ± 34.1	99.6 ± 34.4	0.86	89.3 ± 13.7	90.5 ± 18.3	0.73
Creatinine (mg/dl)	0.8 ± 0.4	1.0 ± 0.2	0.0001	0.9 ± 0.4	1.0 ± 0.2	0.001	0.7 ± 0.1	0.9 ± 0.1	0.0001
AST (U/l)	48.9 ± 28.9	-	-	47.4 ± 28.5	-	-	52.3 ± 29.6	-	-
ALT (U/l)	65.1 ± 49.5	-	-	68.1 ± 55.0	-	-	58.5 ± 34.1	-	-
Alkaline phosphatase (U/l)	78.9 ± 26.4	63.6 ± 19.6	0.0001	74.9 ± 22.6	63.3 ± 19.5	0.001	87.7 ± 31.8	77.3 ± 18.6	0.01
Total calcium (mg/dl)	9.2 ± 0.4	9.6 ± 0.4	0.0001	9.2 ± 0.4	9.6 ± 0.3	0.001	9.2 ± 0.3	9.7 ± 0.4	0.0001
Albumin (g/dl)	4.3 ± 0.3	4.5 ± 0.3	0.0001	4.3 ± 0.2	4.6 ± 0.3	0.001	4.4 ± 0.2	4.5 ± 0.3	0.05
cCa (mg/dl)	8.9 ± 0.4	9.1 ± 0.3	0.0001	8.9 ± 0.5	9.1 ± 0.3	0.001	8.9 ± 0.4	9.3 ± 0.3	0.0001
25OHD (ng/ml)	28.4 ± 14.8	24.8 ± 10.7	0.03	28.4 ± 15.8	25.0 ± 9.7	0.13	28.2 ± 12.5	24.6 ± 12.4	0.11
PTH (pg/ml)	39.9 ± 32.1	47.9 ± 20.3	0.007	40.1 ± 37.2	48.5 ± 18.2	0.0001	39.3 ± 16.9	46.9 ± 23.6	0.03
PINP (ng/ml)	55.8 ± 25.4	43.1 ± 20.5	0.0001	53.4 ± 27.4	38.9 ± 18.7	0.0001	60.7 ± 20.1	50.4 ± 21.7	0.01
CTX (ng/ml)	0.342 ± 0.191	0.303 ± 0.176	0.07	0.311 ± 0.187	0.278 ± 0.160	0.12	0.410 ± 0.186	0.348 ± 0.195	0.10

In VHC patients, there were some significant relationships between BMD and both PINP and CTX (PINP and lumbar spine BMD, -0.075 [$p = 0.45$]; PINP and femoral neck BMD, -0.233 [$p = 0.02$]; PINP and total hip BMD, -0.192 [$p = 0.05$]; CTX and lumbar spine BMD, -0.228 [$p = 0.02$]; CTX and femoral neck BMD, -0.328 [$p = 0.001$]; and CTX and total hip BMD, -0.327 [$p = 0.001$]). However, there was no association between TBS and either PINP ($r = -0.100$ [$p = 0.33$]) or CTX ($r = -0.030$ [$p = 0.56$]). After adjusting for age and BMI, only the associations between femoral neck BMD and both PINP and CTX ($p = 0.04$ and $p = 0.03$, respectively), and between total hip BMD and serum CTX ($p = 0.03$) remained significant in patients with HCV infection. No correlation between serum bone turnover markers and VL was found.

Discussion

We have shown that TBS values are decreased in HCV patients, even after adjusting for possible confounding factors

such as age, BMI, tobacco use, and diabetes status. BMD is also lower than normal in these patients, although the difference after adjusting only remains significant at the lumbar spine and femoral neck in women. However, we find no relationship between these parameters and the severity of the disease.

Hepatic osteodystrophy is a well-recognized extrahepatic complication of cirrhosis that leads to the development of low BMD in the setting of CLD [8, 9]. The prevalence of osteoporosis in CLD varies widely, ranging from 15 to 55% [8–10]. This variability depends, on the one hand, on the population studied and, on the other hand, on the type and severity of the underlying liver disease. The highest prevalence occurs in advanced cirrhosis and disorders of cholestatic nature. According to Nakchbandi [26], the estimated prevalence of liver-related osteoporosis is between 20 and 420/100,000 of the general population and fractures between 60 and 880/100,000. Given the high prevalence of osteoporosis and the increased risk of fracture in CLD, screening for metabolic bone diseases has been recommended in patients diagnosed with cirrhosis [27].

Table 2 BMD and TBS findings by sex in HCV patients and controls

	Total			Men			Postmenopausal women		
	HCV+ (112) m ± SD	Control (233) m ± SD	<i>p</i>	HCV+ (77) m ± SD	Control (157) m ± SD	<i>p</i>	HCV+ (35) m ± SD	Control (76) m ± SD	<i>p</i>
Lumbar BMD	0.935 ± 0.151	0.991 ± 0.143	0.001	0.971 ± 0.148	1.015 ± 0.146	0.03	0.854 ± 0.128	0.941 ± 0.124	0.001
<i>T</i> -score	− 1.29 ± 1.33	− 0.98 ± 1.27	0.04	− 1.07 ± 1.34	− 0.85 ± 1.32	0.23	− 1.71 ± 1.19	− 1.24 ± 1.22	0.05
<i>Z</i> -score	− 0.61 ± 1.37	− 0.30 ± 1.32	0.04	− 0.66 ± 1.41	− 0.41 ± 1.34	0.21	− 0.48 ± 1.24	− 0.07 ± 1.24	0.11
FN-BMD	0.764 ± 0.123	0.818 ± 0.123	0.0001	0.800 ± 0.120	0.836 ± 0.118	0.03	0.687 ± 0.09	0.781 ± 0.12	0.0001
<i>T</i> -score	− 1.10 ± 0.91	− 0.65 ± 0.96	0.0001	− 0.93 ± 10.90	− 0.66 ± 0.89	0.03	− 1.47 ± 0.82	− 0.62 ± 1.10	0.0001
<i>Z</i> -score	− 0.22 ± 0.87	0.23 ± 0.96	0.0001	− 0.17 ± 0.92	− 0.12 ± 0.88	0.02	− 0.32 ± 0.74	0.45 ± 1.10	0.0001
TH-BMD	0.926 ± 0.148	0.963 ± 0.132	0.02	0.975 ± 0.136	0.995 ± 0.126	0.27	0.819 ± 0.113	0.897 ± 0.117	0.001
<i>T</i> -score	− 0.56 ± 0.95	− 0.28 ± 0.89	0.007	− 0.36 ± 0.91	− 0.23 ± 0.85	0.30	− 1.00 ± 0.86	− 0.37 ± 0.96	0.001
<i>Z</i> -score	− 0.03 ± 0.93	0.21 ± 0.91	0.02	0.01 ± 0.95	0.12 ± 0.84	0.36	− 0.12 ± 0.89	0.40 ± 0.99	0.009
TBS L1–L4	1.337 ± 0.119	1.377 ± 0.122	0.005	1.347 ± 0.12	1.381 ± 0.13	0.04	1.314 ± 0.10	1.369 ± 0.11	0.01

The main pathogenic mechanism involved in the development of osteoporosis in liver disease is a deficient bone formation. It has been proposed that this decrease in bone formation is due to the harmful effects of substances related to liver metabolism, such as bilirubin and bile acids, or to substances with a toxic effect on both the liver and the bone (osteoblasts), such as alcohol or iron [28, 29]. On the other hand, changes in molecular systems involved in the regulation of bone metabolism, such as the RANKL/RANK/OPG system [30], have also been reported. Similarly, decreases in IGF1 and vitamin D have been considered to play a role [8]. Besides, CLD patients may present with risk factors that are known as contributing to the development of osteoporosis (smoking, malnutrition, physical inactivity, or hypogonadism [8, 9]).

Bone metabolism in viral hepatitis has been much less studied than in alcoholic or cholestatic liver disease, especially in patients without cirrhosis. Whether chronic HCV infection

in the absence of cirrhosis or viral treatment represents a risk factor for the development of the bone disease is a matter of debate, and negative [17] or positive [15, 16, 18, 19, 31] results have been published. Although studies are difficult to compare because of differences in their design, most of them have concluded that HCV infection is associated with a decrease in bone mass. Our results support this conclusion.

We have further shown that HCV patients had low TBS values compared with controls, even though neither the severity of liver disease (assessed by elastography) nor VL or HCV genotype was related to this decrease of TBS values. As stated before, TBS is a parameter that can be obtained from bone densitometry images provided by some types of devices. It is related to the bone microarchitecture and gives additional information to conventional densitometry on bone texture [20, 21, 32]. TBS is lower in postmenopausal women with a history of osteoporotic fractures than in those without, regardless

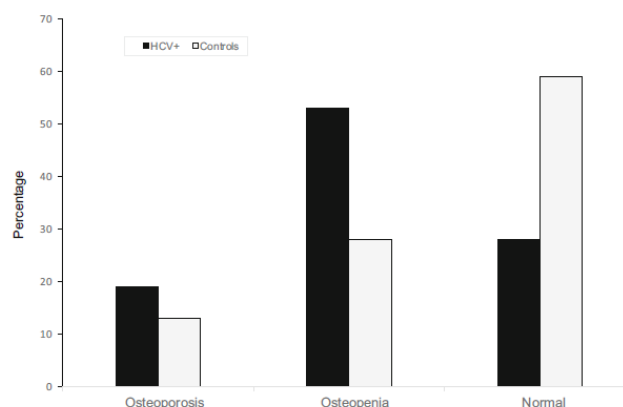
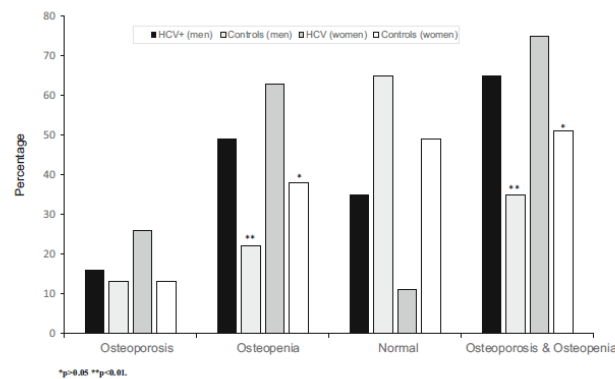
Fig. 2 Comparison of the prevalence of osteoporosis, osteopenia, or normal bone mineral density, according to *T*-score values, between HCV patients and healthy controls

Fig. 3 Comparison of the prevalence of osteoporosis, osteopenia, and normal or reduced bone mineral density (osteoporosis and osteopenia) in HCV patients and controls according to gender



of the lumbar BMD, and various prospective studies have reported that TBS is an independent risk factor for fractures [20, 21, 32]. Therefore, the low TBS found in our HCV patients suggests that microstructural abnormalities may be implicated in the higher fracture risk described in HCV infection [33].

Our results agree with those recently reported by Bedimo et al. [34] who found that HCV infection in men is associated with a low TBS score at the lumbar spine. The authors assessed BMD and TBS in male subjects with HIV/HCV co-infection, HIV infection, HCV infection, and controls. They showed that both HIV and HCV infections were associated with decreased BMD, but only HCV, and not HIV, was related to a lower TBS after adjustment for possible confounders.

Besides, our data also confirm that non-cirrhotic HCV patients did not present any clinically relevant abnormality concerning serum calcitropic hormones [10, 18]. No significant difference was observed in 25OHD status between HCV patients and healthy controls, after adjusting for confounders, suggesting that liver injury was not severe in our patients, at least in terms of vitamin D hydroxylation. The difference in PTH levels in univariate analysis was also canceled after adjustment for BMI and tobacco use.

Noteworthy, despite high normal vitamin D status and low or normal PTH levels, serum PINP, but not CTX, was higher in HCV patients. In this regard, Lai et al. [15] have previously observed high serum PINP levels in non-cirrhotic HCV patients with low BMD. Besides, Lin et al. [16] reported high serum levels of bone alkaline phosphatase in HCV+ osteoporotic patients. These findings would be in contrast with the mechanism considered to be responsible for bone loss in cirrhotic patients which would be mainly associated with low bone turnover, with a decrease in bone formation [8, 9]. On the other hand, in our study, the slight increase in serum CTX

levels found in HCV patients did not reach statistical significance. This does not exclude the possibility of an increase in bone turnover, but it makes it unlikely since remodeling is a coupled process where resorption precedes bone formation. A mechanism for bone loss different from that involved in cirrhosis would be under the idea of HCV as an independent risk factor for osteoporosis. This idea seems possible if we take into account that the duration of the infection and the presence of significant fibrosis were not related to an increased prevalence of bone disorders in our patients. In HCV liver disease, an inflammatory response dominates the pathophysiologic response to the infection with an association with increased cytokine release [35]. Thus, it could be speculated that systemic inflammation associated with HCV infection could explain the changes observed in bone metabolism [35, 36]. However, Lai et al. [15] assessed this association by comparing serum high sensitivity CRP, TNF- α , and IL-6 in 28 HCV+ non-cirrhotic patients with osteoporosis or osteopenia and 32 HCV+ subjects with normal BMD, and they did not find significant differences.

Our study has several limitations. Firstly, as an observational study, it has the limitations inherent to these types of studies, mainly the impossibility of establishing a causal relationship. Secondly, since the moment when the patient becomes infected may be difficult to establish, the associations we have described may not be precise, as we cannot say with certainty how much time has elapsed since the beginning of the infection. Finally, the cross-sectional nature of the study precludes the evaluation of longitudinal change in BMD and TBS in the participants. Among the strengths, we want to emphasize that the participants were well-characterized, and all subjects were carefully studied from the mineral and bone metabolism point of view after excluding any disease or treatment known to affect bone metabolism. Moreover, all the samples were obtained at the same time of the day and in a fasting state and all BMD and TBS measurements were

performed with the same device. Thus, factors to minimize biological variability have been controlled.

In summary, we found that non-cirrhotic HCV patients had lower BMD and TBS values than healthy controls. After adjustment for confounding factors, these differences persisted except for BMD in men. Although the underlying pathogenic mechanism is not clear, it seems that microarchitectural changes and bone loss are not likely to result from a decrease in bone formation. Therefore, our findings suggest that HCV infection is an independent risk factor for osteoporosis, especially among postmenopausal women, and therefore, the appropriateness of screening for osteoporosis in postmenopausal HCV+ women should be considered.

BMI, body mass index; *HCV RNA*, serum HCV RNA; *AST*, aspartate aminotransferase; *ALT*, alanine amino-

transferase; *cCa*, corrected calcium; *PTH*, intact parathyroid hormone; *25OHD*, 25-hydroxyvitamin D; *PINP*, aminoterminal propeptide of type I collagen; *CTX*, C-terminal telopeptide of type I collagen

^aData are expressed as percentages

^bAlcohol consumption was lower than 30 g/day in patients and controls

HCV, hepatitis C virus; *BMD*, bone mineral density; *FN*, femoral neck; *TH*, total hip; *TBS*, trabecular bone score

Table 3 Multivariable general linear models showing adjusted BMD at the lumbar spine (LS-BMD), femoral neck (FN-BMD) and total hip (TH-BMD), and TBS values, in HCV patients and controls

	Mena		Postmenopausal	Postmenopausal						
	HCV+ (77)	Controls	women ^a	women ^b			HCV+ (35)	Controls (76)		
	m (SE)	(157)	<i>p</i>	m (SE)	<i>p</i>		m (SE)	m (SE)	<i>p</i>	
		m (SE)								
LS-BMD	0.983 (0.02)	1.013 (0.01)	0.26	0.874 (0.02)	0.933 (0.01)	0.046	0.876 (0.02)	0.932 (0.01)	0.05	
FN-BMD	0.825 (0.01)	0.818 (0.01)	0.71	0.718 (0.02)	0.766 (0.01)	0.048	0.721 (0.02)	0.765 (0.01)	0.06	
TH-BMD	1.000 (0.02)	0.980 (0.01)	0.35	0.850 (0.02)	0.883 (0.01)	0.17	0.863 (0.02)	0.877 (0.01)	0.56	
TBS L1–L4	1.304 (0.02)	1.388 (0.01)	< 0.0001	1.290 (0.02)	1.379 (0.01)	< 0.0001	1.289 (0.02)	1.379 (0.01)	< 0.0001	

m, least square mean; *SE*, standard error

^aModel 1: adjusted by age, BMI, tobacco use, and diabetes status

^bModel 2: adjusted by age, BMI, tobacco use, diabetes status, and duration of menopause

Funding information This study received funding by grants from the Instituto de Salud Carlos III (PI18/00762 and PIE15/00079), Ministerio de Economía y Competitividad, Spain, that included FEDER funds from the EU.

Compliance with ethical standards

The study was approved by the local Ethics Committee (Comité Ético de Investigación Clínica de Cantabria-IDIVAL, internal code: 2016.003), and all the subjects gave written informed consent.

Conflicts of interest None.

References

- Pawlotsky JM, Negro F, Aghemo A, Berenguer M, Dalgard O, Dusheiko G, Marra F, Puoti M, Wedemeyer H (2018) EASL recommendations on treatment of hepatitis C. *J Hepatol* 69:461–511
- Blach S, Zeuzem S, Manns M, Altraif I, Duberg AS, Muljono DH, Waked I, Alavian SM, Lee MH, Negro F, Abaalkhail F, Abdou A, Abdulla M, Rached AA, Aho I, Akarca U, al Ghazzawi I, al Kaabi S, al Lawati F, al Namaani K, al Serkal Y, al-Busafi SA, al-Dabal L, Aleman S, Alghamdi AS, Aljumah AA, al-Romaihi HE, Andersson MI, Arendt V, Arkkila P, Assiri AM, Baatarkhuu O, Bane A, Ben-Ari Z, Bergin C, Bessone F, Bihl F, Bizri AR, Blachier M, Blasco AJ, Mello CEB, Bruggmann P, Brunton CR, Calinas F, Chan HLY, Chaudhry A, Cheinquer H, Chen CJ, Chien RN, Choi MS, Christensen PB, Chuang WL, Chulanov V, Cisneros L, Clausen MR, Cramp ME, Craxi A, Croes EA, Dalgard O, Daruich JR, de Ledinghen V, Dore GJ, el-Sayed MH, Ergör G, Esmat G, Estes C, Falconer K, Farag E, Ferraz MLG, Ferreira PR, Flisiak R, Frankova S, Gamkrelidze I, Gane E, Garcia-Samaniego J, Khan AG, Gountas I, Goldis A, Gottfredsson M, Grebely J, Gschwanti M, Pessôa MG, Gunter J, Hajarizadeh B, Hajelssedig O, Hamid S, Hamoudi W, Hatzakis A, Himatt SM, Hofer H, Hrstic I, Hui YT, Hunyady B, Idilman R, Jafri W, Jahis R, Janjua NZ, Jarčuška P, Jeruma A, Jonasson JG, Kamel Y, Kao JH, Kaymakoglu S, Kershenovich D, Khamis J, Kim YS, Kondili L, Koutoubi Z, Krajden M, Krarup H, Lai MS, Laleman W, Lao WC, Lavanchy D, Lázaro P, Leleu H, Lesi O, Lesmana LA, Li M, Liakina V, Lim YS, Luksic B, Mahomed A, Maimets M, Makara M, Malu AO, Marinho RT, Marotta P, Mauss S, Memon MS, Correa MCM, Mendez-Sanchez N, Merat S, Metwally AM, Mohamed R, Moreno C, Mourad FH, Mühlhaupt B, Murphy K, Nde H, Njoum R, Nonkovic D, Norris S, Obekpa S, Oguiche S, Olafsson S, Oltman M, Omede O, Omuemu

- C, Opare-Sem O, Øvrehus ALH, Owusu-Ofori S, Oyunsuren TS, Papatheodoridis G, Pasini K, Peltekian KM, Phillips RO, Pimenov N, Poustchi H, Prabdial-Sing N, Qureshi H, Ramji A, Razavi-Shearer D, Razavi-Shearer K, Redae B, Reesink HW, Ridruejo E, Robbins S, Roberts LR, Roberts SK, Rosenberg WM, Roudot-Thoraval F, Ryder SD, Safadi R, Sagalova O, Salupere R, Sanai FM, Avila JFS, Saraswat V, Sarmento-Castro R, Sarrazin C, Schmelzer JD, Schröter I, Seguin-Devaux C, Shah SR, Sharara AI, Shama M, Shevaldin A, Shiha GE, Sievert W, Sonderup M, Souliotis K, Speiciene D, Sperl J, Stärkel P, Stauber RE, Stedman C, Struck D, Su TH, Syspa V, Tan SS, Tanaka J, Thompson AJ, Tolmane I, Tomasiewicz K, Valantinas J, van Damme P, van der Meer AJ, van Thiel I, van Vlierberghe H, Vince A, Vogel W, Wedemeyer H, Weis N, Wong VWS, Yaghi C, Yosry A, Yuen MF, Yuniastuti E, Yusuf A, Zuckerman E, Razavi H (2017) Global prevalence and genotype distribution of hepatitis C virus infection in 2015: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2:161–176
3. Razavi H, Robbins S, Zeuzem S, Negro F, Buti M, Duberg AS, Roudot-Thoraval F, Craxi A, Manns M, Marinho RT, Hunyady B, Colombo M, Aleman S, Antonov K, Arkkila P, Athanasakis K, Blach S, Blachier M, Blasco AJ, Calinas F, Calleja JL, Christensen PB, Cramp ME, Croes E, de Knecht RJ, de Ledinghen V, Delile JM, Estes C, Falconer K, Färkkilä M, Flisiak R, Frankova S, Gamkrelidze I, García-Samaniego J, Genov J, Gerstoft J, Gheonghe L, Goldis A, Gountas I, Gregorčić S, Gschwantler M, Gunter J, Halota W, Harcouet L, Hézode C, Hoffmann P, Horvath G, Hrštic I, Jarčuška P, Jelev D, Jeruma A, Käberg M, Kieran J, Kondili LA, Kotzev I, Krarup H, Kristian P, Lagging M, Laleman W, Lázaro P, Liakina V, Lukšić B, Maimets M, Makara M, Mateva L, Maticic M, Mennini FS, Mitova R, Moreno C, Mossong J, Murphy K, Nde H, Nemecek V, Nonkovic D, Norris S, Oltman M, Øvrehus ALH, Papatheodoridis G, Pasini K, Razavi-Shearer D, Razavi-Shearer K, Reesink HW, Reic T, Rozentale B, Ryder SD, Salupere R, Sarmento-Castro R, Sarrazin C, Schmelzer JD, Schröter I, Seguin-Devaux C, Simojoki K, Simonova M, Smit PJ, Souliotis K, Speiciene D, Sperl J, Stärkel P, Struck D, Syspa V, Thornton L, Tolmane I, Tomasiewicz K, Valantinas J, van Damme P, van der Vijver D, van der Meer AJ, van Santen D, van Vlierberghe H, Vandijk D, Vella S, Videčnik-Zoman J, Vogel W, Weis N, Hatzakis A (2017) Hepatitis C virus prevalence and level of intervention required to achieve the WHO targets for elimination in the European Union by 2030: a modelling study. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2:325–336
4. Lee MH, Yang HI, Yuan Y, L'Italiani G, Chen CJ (2014) Epidemiology and natural history of hepatitis C virus infection. *World J Gastroenterol* 20:9270–9280
5. Wedemeyer H, Duberg AS, Buti M, Rosenberg WM, Frankova S, Esmat G, Örmeci N, van Vlierberghe H, Gschwantler M, Akarca U, Aleman S, Balik I, Berg T, Bihl F, Bilodeau M, Blasco AJ, Brandão Mello CE, Brüggmann P, Calinas F, Calleja JL, Cheinquer H, Christensen PB, Clausen M, Coelho HSM, Cornberg M, Cramp ME, Dore GJ, Doss W, el-Sayed MH, Ergör G, Estes C, Falconer K, Félix J, Ferraz MLG, Ferreira PR, García-Samaniego J, Gerstoft J, Giria JA, Gonçalves FL Jr, Guimarães Pessôa M, Hézode C, Hindman SJ, Hofer H, Husa P, Idilman R, Käberg M, Kaita KDE, Kautz A, Kaymakoglu S, Krajden M, Krarup H, Laleman W, Lavanchy D, Lázaro P, Marinho RT, Marotta P, Mauss S, Mendes Correa MC, Moreno C, Mühlhaupt B, Myers RP, Nemecek V, Øvrehus ALH, Parkes J, Peltekian KM, Ramji A, Razavi H, Reis N, Roberts SK, Roudot-Thoraval F, Ryder SD, Sarmento-Castro R, Sarrazin C, Semela D, Sherman M, Shiha GE, Sperl J, Stärkel P, Stauber RE, Thompson AJ, Urbanek P, van Damme P, van Thiel I, Vandijk D, Vogel W, Waked I, Weis N, Wiegand J, Yosry A, Zekry A, Negro F, Sievert W, Gower E (2014) Strategies to manage hepatitis C virus (HCV) disease burden. *J Viral Hepat* 21:60–89
6. Chhatwal J, Wang X, Ayer T, Kabiri M, Chung RT, Hur C, Donohue JM, Roberts MS, Kanwal F (2016) Hepatitis C disease burden in the United States in the era of oral direct-acting antivirals. *Hepatology* 64:1442–1450
7. Kamar N, Marion O, Abravanel F, Izopet J, Dalton HR (2016) Extrahepatic manifestations of hepatitis E virus. *Liver Int* 36:467–472
8. Guarino M, Loperto I, Camera S, Cossiga V, Di Somma C, Colao A et al (2016) Osteoporosis across chronic liver disease. *Osteoporos Int* 27:1967–1977
9. Guanyabens N, Parés A (2012) Osteoporosis en la cirrosis hepática. *Gastroenterol Hepatol* 35:411–420
10. George J, Ganesh HK, Acharya S, Bandgar TR, Shivane V, Karvat A, Bhatia SJ, Shah S, Menon PS, Shah N (2009) Bone mineral density and disorders of mineral metabolism in chronic liver disease. *World J Gastroenterol* 15:3516–3522
11. Schieffke I, Fach A, Wiedmann M, Aretin AV, Schenker E, Borte G, Wiese M, Moessner J (2005) Reduced bone mineral density and altered bone turnover markers in patients with non-cirrhotic chronic hepatitis B or C infection. *World J Gastroenterol* 11:1843–1847
12. Dong HV, Cortés YI, Shiau S, Yin MT (2014) Osteoporosis and fractures in HIV/hepatitis C virus coinfection: a systematic review and meta-analysis. *AIDS* 28:2119–2131
13. Biver E, Calmy A, Rizzoli R (2017) Bone health in HIV and hepatitis B or C infections. *Ther Adv Musculoskelet Dis* 9:22–34
14. Di Carlo P, Siracusa L, Mazzola G, Colletti P, Sorelli M, Giannitrapani L et al (2015) Vitamin D and osteoporosis in HIV/HCV coinfecting patients: a literature review. *Int J Endocrinol* 2015: 969040
15. Lai JC, Shoback DM, Zipperstein J, Lizaola B, Tseng S, Terrault NA (2015) Bone mineral density, bone turnover, and systemic inflammation in non-cirrhotics with chronic hepatitis C. *Dig Dis Sci* 60:1813–1819
16. Lin JC, Hsieh TY, Wu CC, Chen PJ, Chueh TH, Chang WK, Chu HC (2012) Association between chronic hepatitis C virus infection and bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 91:423–429
17. Pelazas-González R, González-Reimers E, Alemán-Valls MR, Santolaria-Fernández F, López-Prieto J, González-Díaz A, Gómez-Sirvent JL, de la Vega-Prieto MJ (2013) Bone alterations in hepatitis C virus infected patients. *Eur J Intern Med* 24:92–96
18. Orsini LGS, Pinheiro MM, Castro CHM, Silva AEB, Szejnfeld VL (2013) Bone mineral density measurements, bone markers and serum vitamin D concentrations in men with chronic non-cirrhotic untreated hepatitis C. *PLoS One* 8:8–12
19. Chen CH, Lin CL, Kao CH (2015) Relation between hepatitis C virus exposure and risk of osteoporosis: a nationwide population-based study. *Med (United States)* 94:e2086
20. McCloskey EV, Odén A, Harvey NC, Leslie WD, Hans D, Johansson H et al (2016) A meta-analysis of trabecular bone score in fracture risk prediction and its relationship to FRAX. *J Bone Miner Res* 31:940–948
21. Martineau P, Leslie WD (2017) Trabecular bone score (TBS): method and applications. *Bone* 104:66–72
22. Olmos JM, Hernández JL, García-Velasco P, Martínez J, Llorca J, González-Macias J (2016) Serum 25-hydroxyvitamin D, parathyroid hormone, calcium intake, and bone mineral density in Spanish adults. *Osteoporos Int* 27:105–113
23. Martínez J, Olmos JM, Hernández JL, Pinedo G, Llorca J, Obregón E, Valero C, González-Macias J (2009) Bone turnover markers in Spanish postmenopausal women. The Camargo cohort study. *Clin Chim Acta* 409:70–74
24. Kanis JA (1994) Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis: synopsis of a WHO report. WHO Study Group. *Osteoporos Int* 4:368–381
25. Del Rio LM, Winzenrieth R, Cormier C, Di Gregorio S (2013) Is bone microarchitecture status of the lumbar spine assessed by TBS

- related to femoral neck fracture? A Spanish case-control study. *Osteoporos Int* 24:991–998
26. Nakchbandi IA (2014) Osteoporosis and fractures in liver disease: relevance, pathogenesis and therapeutic implications. *World J Gastroenterol* 20:9427–9438
 27. Chinnaratha MA, Chaudhary S, Doogue M, McCormick RJ, Woodman RJ, Wigg AJ (2015) Prevalence of hepatic osteodystrophy and vitamin D deficiency in cirrhosis. *Intern Med J* 45:1230–1235
 28. Kawelke N, Bentmann A, Hackl N, Hager HD, Feick P, Geursen A, Singer MV, Nakchbandi IA (2008) Isoform of fibronectin mediates bone loss in patients with primary biliary cirrhosis by suppressing bone formation. *J Bone Miner Res* 23:1278–1286
 29. Janes CH, Rolland Dickson E, Okazaki R, Bonde S, McDonagh AF, Riggs BL (1995) Role of hyperbilirubinemia in the impairment of osteoblast proliferation associated with cholestatic jaundice. *J Clin Invest* 95:2581–2586
 30. Moschen AR, Kaser A, Stadlmann S, Millonig G, Kaser S, Mühllehner P, Habiort A, Graziadei I, Vogel W, Tilg H (2005) The RANKL/OPG system and bone mineral density in patients with chronic liver disease. *J Hepatol* 43:973–983
 31. Wijarnpreecha K, Thongprayoon C, Panjawatanan P, Phatharacharukul P, Ungprasert P (2018) Hepatitis C virus infection and risk of osteoporosis: a meta-analysis. *Saudi J Gastroenterol* 23:216–221
 32. Martineau P, Leslie WD, Johansson H, Oden A, McCloskey EV, Hans D, Kanis JA (2017) Clinical utility of using lumbar spine trabecular bone score to adjust fracture probability: the Manitoba BMD Cohort. *J Bone Miner Res* 32:1568–1574
 33. Maalouf NM, Zhang S, Drechsler H, Brown GR, Tebas P, Bedimo R (2013) Hepatitis C Co-infection and severity of liver disease as risk factors for osteoporotic fractures among HIV-infected patients. *J Bone Miner Res* 28:2577–2583
 34. Bedimo RJ, Adams-Huet B, Poindexter J, Brown G, Farukhi I, Castanon R, Turner D, Moore T, Tebas P, Maalouf NM (2018) The differential effects of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus on bone microarchitecture and fracture risk. *Clin Infect Dis* 66:1442–1447
 35. Corazza GR, Trevisani F, Di Stefano M, De Notariis S, Veneto G, Cecchetti L et al (2000) Early increase of bone resorption in patients with liver cirrhosis secondary to viral hepatitis. *Dig Dis Sci* 45: 1392–1399
 36. Li P, Schwarz EM, O’Keefe RJ, Ma L, Boyce BF, Xing L (2004) RANK Signaling is not required for TNF-mediated increase in CD11(hi) osteoclast precursors but is essential for mature osteoclast formation in TNF-mediated inflammatory arthritis. *J Bone Miner Res* 19:207–213

Publisher’s note Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.