RAEM
REVISTA ARGENTINA DE ENDOCRINOLOGÍA Y METABOLISMO

Trabajo Original

Osteopatía en pacientes con pancreatitis crónica: una condición de relevancia clínica

PASQUA, AV[1]; ORTIZ MJ[1]; CASCO, MN[1]; GALICH, AM[2]

[1] Servicio de Gastroenterología, Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.
[2] Servicio de Endocrinología, Hospital Italiano de Buenos Aires. Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:
Recibido: 10 de julio de 2023
Revisión: 19 de septiembre de 2023
Aceptado: 1 de diciembre de 2023

Palabras clave:
pancreatitis crónica
osteoporosis
osteopenia

RESUMEN

La pancreatitis crónica es una entidad heterogénea caracterizada por cambios tanto en la morfología como en la función del páncreas, debidos a diferentes mecanismos fisiopatológicos, lo que conduce a diversas manifestaciones clínicas y posibles complicaciones. Estas manifestaciones y complicaciones incluyen el dolor abdominal, la insuficiencia pancreática exocrina y endocrina, la enfermedad metabólica ósea y un mayor riesgo de adenocarcinoma pancreático. El objetivo de esta revisión es comunicar la prevalencia de la enfermedad ósea y sus factores de riesgo en el contexto de la pancreatitis crónica, así como compartir las recomendaciones de las guías actuales sobre la salud ósea de los pacientes con esta afección.

Keywords:
chronic pancreatitis
osteoporosis
osteopenia

ABSTRACT

Chronic pancreatitis is a heterogeneous entity characterized by morphological and functional changes of the pancreas, caused by different pathophysiological mechanisms, leading to different clinical manifestations and possible complications. Some of its manifestations and complications are abdominal pain, pancreatic insufficiency (exocrine and endocrine), bone metabolic disease, and a higher risk of pancreatic adenocarcinoma. The purpose of this review is to report the prevalence of bone disease and its risk factors in this particular clinical setting and to share the recommendations of current guidelines related to bone health in patients with chronic pancreatitis.

*Autor para correspondencia: analia.pasqua@hospitalitaliano.org.ar

INTRODUCCIÓN

La pancreatitis crónica (PC) se define actualmente como un síndrome inflamatorio-fibrótico del páncreas en individuos que presentan factores de riesgo (genéticos, ambientales, otros), quienes, ante la injuria o el estrés parenquimatoso, desarrollan respuestas patológicas persistentes[1].

Los factores de riesgo varían según los distintos grupos etarios. En líneas generales, los más relevantes son los tóxicos (alcohol, tabaco), metabólicos (hipercalcemia, hipertrigliceridemia), genéticos (relacionados con ciertas variantes o mutaciones en los genes PRSS1, CFTR, SPINK1, CASR, CTRC, CPA1 y CEL, entre otros), inmunológicos y obstructivos (incluyendo a ciertas variantes ductales pancreáticas). Es importante señalar que es frecuente observar la presencia de más de un factor de riesgo en un mismo paciente.

Los estándares de cuidado de los pacientes con PC incluyen:

a) La evaluación de los factores de riesgo. Es necesario identificar aquellos hábitos que son modificables (consumo de alcohol o tabaco, entre otros). Asimismo, es mandatorio identificar factores de riesgo metabólicos como la hipercalcemia o la hipertrigliceridemia e investigar sus causas.

b) La detección y el tratamiento de las manifestaciones clínicas como el dolor abdominal utilizando estrategias farmacológicas conservadoras y herramientas endoscópicas o quirúrgicas teniendo en cuenta las particularidades de cada paciente.

c) La prevención, diagnóstico y tratamiento de la malnutrición y de sus consecuencias clínicas.

d) Las estrategias relacionadas con la pesquisa de cáncer de páncreas (en los pacientes con PC hereditaria relacionada con ciertas mutaciones del gen PRSS1) y las situaciones clínicas de alarma que obligan a descartar una complicación neoplásica, especialmente en aquellos pacientes con una PC de larga evolución, independientemente de su etiología.

La malnutrición en los pacientes con PC puede estar relacionada, dependiendo del caso, con las ingestas limitadas por el dolor, la presencia de vómitos en pacientes con trastornos del vaciamiento gástrico, el reemplazo de nutrientes apropiados por el consumo abusivo de alcohol, la insuficiencia pancreática exocrina y el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado. Las consecuencias clínicas de la malnutrición están relacionadas, en parte, con la presencia de alimentos parcialmente digeridos en la luz intestinal, lo cual puede ocasionar dolor abdominal, dispepsia, distensión o esteatorrea. La pérdida de peso y la sarcopenia son frecuentemente observados. Por otra parte, es posible observar cuadros clínicos relacionados con déficits específicos de vitaminas y minerales, tal es el caso de los trastornos en la visión nocturna, alteraciones del metabolismo mineral, manifestaciones neurológicas o hemorragíparas secundarias a deficiencias de las vitaminas liposolubles A, D, E y K, respectivamente.

La salud ósea de los pacientes con PC ha sido motivo de investigación y es importante señalar que la osteopatía (osteoporosis u osteopenia) en este escenario clínico es prevalente y multifactorial. Es crucial destacar que la malnutrición no es el único factor de riesgo para desarrollar compromiso óseo en este grupo de pacientes.

El objetivo de la presente revisión es resaltar la prevalencia, los factores de riesgo y las recomendaciones relacionadas con la salud ósea de acuerdo con las guías específicas para el manejo de pacientes con PC.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática de la literatura utilizando los términos "chronic pancreatitis - osteoporosis" y "chronic pancreatitis - osteopenia" para identificar publicaciones relacionadas con la osteopatía en los pacientes con pancreatitis crónica, especialmente en los relacionado a su prevalencia y factores de riesgo.

PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO

Considerando que la PC es una condición crónica e irreversible y que actualmente no existen tratamientos específicos que permitan detener su progresión, el objetivo principal del seguimiento consiste en detectar las posibles complicaciones de manera temprana y manejarlas apropiadamente[2]. Entre estas se encuentra la enfermedad metabólica ósea, cuya prevalencia es significativamente alta[2,3,4].

Se sabe que la enfermedad metabólica ósea es un problema de salud pública debido a la morbilidad que implica y al impacto en el sistema de salud tanto a nivel estructural como económico. Por lo tanto, es crucial reconocer a tiempo si existe riesgo de desarrollar esta condición y adoptar medidas preventivas.

La osteoporosis se caracteriza por baja masa ósea y alteración de la microarquitectura, lo que resulta en una disminución de la fuerza y resistencia ósea determinando un mayor riesgo de fracturas por fragilidad. La disminución de la fuerza ósea está relacionada con muchos factores además de la densidad mineral ósea (DMO), incluyendo las tasas de formación y resorción ósea, la geometría ósea (tamaño y forma del hueso) y la microarquitectura[3,4].

El diagnóstico clínico de la misma se puede realizar en presencia de una fractura por fragilidad (particularmente en columna vertebral, cadera, muñeca, húmero, costilla y pelvis) o través de la medición de la DMO mediante absorciometría de rayos X de doble energía (DXA). La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido umbrales diagnósticos para la baja masa ósea y la osteoporosis basándose en las mediciones de la DMO en comparación con una población de referencia de adultos jóvenes (puntuación T). Según estos umbrales diagnósticos, un puntaje T de DMO que es 2.5 desvíos estándar (DE) o más por debajo del promedio de DMO en adultos jóvenes se define como osteoporosis, siempre y cuando se hayan descartado otras causas de baja DMO (como la osteomalacia). Un puntaje T que está 1 a 2.5 DE por debajo del promedio en adultos jóvenes se denomina masa ósea baja (osteopenia). La

densidad ósea normal se define como un valor dentro de 1 DE del valor promedio en la población de referencia de adultos jóvenes.

Una serie de condiciones gastrointestinales, como la enfermedad inflamatoria intestinal, la enfermedad celíaca, la enfermedad hepática crónica y la gastrectomía son causas de osteopenia u osteoporosis. Existe una serie de vías que pueden conducir a la pérdida ósea en estas poblaciones, incluyendo la inflamación crónica, la malabsorción, el uso de glucocorticoides, la deficiencia de vitamina D y las alteraciones en la flora intestinal.

Para estas enfermedades se han desarrollado guías que tienen como objetivos principales la detección temprana de la osteoporosis y la prevención de sus principales complicaciones, como las fracturas óseas, así como la identificación precoz de la osteopenia y la prevención de su progresión a osteoporosis [3,5].

En el caso específico de la PC, varios estudios han investigado la prevalencia de osteopatía y de fracturas y han analizado los factores involucrados.

En una revisión sistemática y metaanálisis publicados en 2014 en la cual se incluyeron 10 estudios y 513 pacientes, se estimó que en los pacientes con PC la prevalencia de osteoporosis y de osteopenia es de 23.4% y 39.8%, respectivamente[2].

Según el estudio PROCEED publicado recientemente[4], el cual incluyó a 282 pacientes con diagnóstico de PC confirmado y que fueron sometidos a una DXA, el 56% de los enfermos presentaba alguna forma de osteopatía. En particular, el 17% tenía osteoporosis y el 39% tenía osteopenia. Además, se observó una mayor prevalencia de fracturas óseas traumáticas y espontáneas en estos pacientes en comparación con aquellos sin osteopatías. Los resultados mostraron que el 40% de los pacientes con osteopatías tuvieron fracturas traumáticas, en comparación con el 26.4% de los pacientes sin osteopatías (p=0.02), mientras que el 3.9% de los pacientes con osteopatías tuvieron fracturas espontáneas en comparación con ninguno de los pacientes sin osteopatías (p=0.04).

Los mecanismos responsables de la reducción de la densidad mineral ósea en los pacientes con PC continúan siendo un tema en estudio.

Algunos factores tales como el consumo de tabaco y el consumo excesivo de alcohol, han sido reconocidos como factores de riesgo tanto para la osteopatía per se como para la PC.

Por otra parte, la PC podría contribuir directa o indirectamente al desarrollo de la enfermedad ósea, lo cual estaría relacionado con la inflamación crónica y con la disfunción exocrina que conduce a deficiencias de micronutrientes (especialmente vitaminas D y K), bajo índice de masa corporal (IMC) y disminución de la actividad ósea[5,6].

En síntesis, la osteopatía en los pacientes con PC impresiona ser una condición multifactorial.

A continuación, se describen los distintos factores de riesgo para la afectación de la salud ósea de los pacientes con PC.

Tabaquismo

El consumo de tabaco se ha asociado con osteoporosis y fracturas en la población general, independientemente del género, y también es un factor de riesgo independiente para el desarrollo y progresión de la PC. Algunos estudios han demostrado una relación directa entre el consumo de tabaco y una baja DMO y déficit de vitamina D.

El tabaquismo podría afectar la salud ósea en forma indirecta o directa. Indirectamente porque coexiste con limitada actividad física, o dietas desbalanceadas con escasa ingesta calórica y de calcio y alto consumo de alcohol y café. Además, afecta el eje parathormona - vitamina D alterando la absorción intestinal de calcio y reduce los niveles de estrógenos llevando a desmineralización. Actúa inhibiendo directamente la osteoblastogénesis, estimulando a los osteoclastos y alterando las fibras colágenas con el consiguiente deterioro de la microarquitectura y mayor incidencia de fracturas[7, 8]. Por lo tanto, se recomienda que los pacientes con PC suspendan el hábito de fumar para reducir el riesgo de progresión de la enfermedad y de desarrollo de enfermedades óseas.

Alcohol

El alcohol es un factor de riesgo para la osteoporosis en la población general, ya que se asocia a desnutrición y un bajo IMC. Además, el alcohol por sí mismo tiene efecto directo sobre el hueso desacoplando el remodelado por estímulo de la resorción e inhibición de la formación. Compromete también la microestructura afectando el espesor de la cortical y el volumen trabecular[9].

Por otra parte, entre las causas de PC, la alcohólica es una de las de mayor frecuencia y es prudente pensar que este subgrupo de pacientes puede tener una mayor predisposición a la enfermedad ósea que en PC de otras etiologías. El cese del consumo de alcohol sigue siendo una recomendación prioritaria por parte de los expertos en páncreas en pacientes con PC.

Inflamación crónica

En los pacientes con PC se desarrolla un estado de inflamación sistémica crónica. Este estado se caracteriza por un aumento en la liberación de citoquinas proinflamatorias y otros mediadores inflamatorios o marcadores de inflamación a nivel sistémico. Esta respuesta desregulada provoca un impacto significativo en el proceso de remodelado óseo.

Dentro de las citoquinas proinflamatorias se encuentran la interleuquina 1 (IL 1) y la interleuquina 6 (IL 6). La IL-1 es una citoquina clave que desempeña un papel importante en la promoción de la inflamación crónica. Su liberación excesiva en estos pacientes activa las células osteoclásticas, que son responsables de la resorción ósea, lo que resulta en una pérdida neta de masa ósea. Por otro lado, la citoquina IL-6 también juega un papel crucial en el proceso inflamatorio y se ha asociado con la regulación del metabolismo óseo. La elevación de los niveles de IL-6 estimula la formación y la actividad de los osteoclastos, lo que conduce a un aumento del remodelado óseo.

Además, existen otros mediadores inflamatorios que contribuyen a la remodelación ósea alterada en estos pacientes.

Por ejemplo, el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α) y el ligando del receptor activador del factor nuclear kappa B (RANKL) son moléculas clave que inducen la resorción ósea y se encuentran aumentadas en el contexto de la inflamación crónica.

Por otro lado, existen asociaciones entre la proteína C reactiva (PCR), un marcador de inflamación sistémica, y las alteraciones óseas. La asociación entre inflamación crónica y DMO disminuida y alto recambio óseo en pacientes con PC fue demostrada en 2015 por Duggan et al.[10]. En este estudio, los pacientes con PC presentaron una media elevada de PCR [3.15 (1.3-7.75) vs 0.9 (0.5-2.15), p<0.0013] y de IL-6 [5.61 vs 2.58 (-0.06-1.82), p=0.06], en comparación con los controles, aunque este último no fue estadísticamente significativo. El estudio también analizó marcadores de recambio óseo como medida del metabolismo óseo. En comparación con los controles, los marcadores de actividad osteoblástica (Propétido amino terminal del procolágeno 1 [P1NP] y osteocalcina) y de actividad osteoclástica (telopéptidocarboxiterminal del colágeno tipo 1 [CTX]) estaban significativamente elevados en pacientes con PC. Esto sugiere un aumento en la remodelación ósea en el estado inflamatorio de la PC. La comprensión de estos mecanismos inflamatorios y su influencia en el remodelado óseo en estos pacientes son fundamentales para el desarrollo de estrategias preventivas y terapéuticas dirigidas a la modulación de la inflamación y la protección del tejido óseo.

Malnutrición

En la población general, la malnutrición tiene mayor prevalencia de alteraciones en la salud ósea.

Cómo se mencionó anteriormente, la malnutrición en los pacientes con PC puede estar relacionada con diversos factores tales como las ingestas limitadas por el dolor, la presencia de vómitos en pacientes con trastornos del vaciamiento gástrico, el reemplazo de nutrientes apropiados por el consumo abusivo de alcohol, el sobrecrecimiento bacteriano del intestino delgado y la insuficiencia pancreática exocrina (IPE).

IPE

En los pacientes con PC, la inflamación y la fibrosis destruyen el tejido pancreático exocrino y producen IPE. Las alteraciones del sistema ductal pancreático pueden obstaculizar la salida de las secreciones pancreáticas hacia el duodeno y la falta de alcalinidad (aportada por la secreción pancreática) en la luz intestinal también afectan el proceso digestivo ya que la acidez intraluminal tiende a inactivar a las enzimas pancreáticas.

Los efectos clínicos de la destrucción del tejido pancreático exocrino (esteatorrea) solo se hacen evidentes después de que se haya perdido aproximadamente el 90% del parénquima acinar y esto se debe a la importante capacidad de reserva de la función pancreática. Sin embargo, es importante mencionar que los pacientes con IPE "compensada", también están en riesgo de desarrollar deficiencias nutricionales.

La IPE afecta la digestión de los macronutrientes y la absorción de las vitaminas liposolubles (A, D, E, K).

En lo que respecta al metabolismo óseo, es sabido que la vitamina D cumple un rol fundamental en la absorción de calcio y la regulación de su equilibrio y metabolismo. Sin embargo, también es importante la vitamina K y sus niveles ya que ésta es necesaria para la correcta gamma-carboxilación de la osteocalcina, teniendo así un rol fundamental en el metabolismo óseo. Los resultados del estudio P-BONE sugieren que la deficiencia de vitamina K pueden desempeñar un papel clave en la disminución de la densidad mineral ósea en pacientes con PC[11].

El objetivo de la terapia de reemplazo con enzimas pancreáticas (TREP) es mejorar o eliminar los signos y síntomas de maldigestión y prevenir o corregir las deficiencias nutricionales.

En este punto es importante mencionar que los pacientes con PC tratados con enzimas pancreáticas tienen valores de densidad mineral por DXA significativamente mayores (p<0.05)[12].

La vitamina D no solamente mantiene la concentración de calcio y fósforo, sino que tiene efectos pleitrópicos y al igual que sus análogos regula la diferenciación, proliferación, apoptosis y autofagia celular. Se ha demostrado que la vitamina D inhibe la fibrosis pancreática por suprimir la activación de las células estrelladas y la producción de la matriz extracelular. La mayoría de estos estudios fueron realizados en células estrelladas aisladas provenientes de ratones vivos. Se observó que, además de inhibir la activación de estas células, disminuía su proliferación y los niveles de IL-6, fibronectina y α-SMA en relación directa con la concentración de 1,25 dihidroxi vitamina D (calcitriol).

La mayoría de los efectos antiinflamatorios y antifibróticos fueron descriptos sobre las células estrelladas hepáticas. Estas fueron descubiertas antes que las pancreáticas, pero tienen efectos fisiológicos similares. Por lo tanto, los efectos antiinflamatorios de vitamina D podrían extrapolarse a las células estrelladas pancreáticas.

Las células estrelladas del páncreas son normalmente quiescentes que regulan la producción de la matriz extracelular. Cuando estas células se activan, se convierten en las principales efectoras en la fibrogénesis, la cual es una característica central en las enfermedades como la pancreatitis crónica o el cáncer de páncreas.

La vitamina D antagoniza el efecto fibrótico mediado por TGF-β a través de la interacción del receptor de vitamina D (VDR) y SMAD. El efecto antiinflamatorio y antifibrótico de la vitamina D se realizaría a través de diferentes vías: inhibiendo Ciclina D1, una proteína importante del ciclo celular; reduciendo SMAD3 e inhibiendo el efecto profibrótico resultante de la unión TGFβ/SMAD; inhibiendo la transcripción de genes profibróticos; alterando la transcripción de NF-kb con disminución de la respuesta inflamatoria y atenuando la respuesta inflamatoria de TLR4.

Cabe recordar que VDR es expresado en las células inmunes (macrófagos, células dendríticas y linfocitos) y en ellas inhibe el efecto inflamatorio al reducir las citokinas proinflamatorias como IL-6, IL-1 β, IL-8, PGE2 y cambiando la respuesta de linfocitos T helper 1 (Th1) a Thelper 2 (Th2)[13].

La vitamina D también mejora la autofagia. Este es un proceso celular de degradación de proteínas envejecidas o mal plegadas y organelas del citosol para mantener la homeostasis celular. En las células estrelladas hepáticas la inhibición de este mecanismo aumenta la fibrosis y la liberación de vesículas extracelulares. No está definido aún el rol de la autofagia en las células estrelladas pancreáticas. Por los efectos descriptos, la suplementación con vitamina D en PC mejoraría el pronóstico. Las dosis usadas fueron variables, desde 400-800 UI diarias hasta algunas muy altas como 300.000 a 600.000 en una única dosis[13].

Índice de masa corporal – sarcopenia

En la población general, un IMC bajo es un factor de riesgo para las fracturas. En el caso de los pacientes con PC, éstos tienen riesgo de malnutrición y, por lo tanto, pueden tener IMC bajos. Es pertinente señalar que ha sido descrito un "crosstalk" entre el hueso y el músculo mediante osteoquinas y mioquinas[14] y que es posible observar la coexistencia de osteopatía y sarcopenia en pacientes con PC. La sarcopenia asociada a osteoporosis determina alta mortalidad, baja calidad de vida y aumenta el riesgo de hospitalizaciones.

La sarcopenia es una enfermedad generalizada. Se define como bajo contenido de masa muscular esquelética, baja fuerza y disminución de su rendimiento (performance). Esta puede ser primaria y estar asociada al envejecimiento. Cuando es causada por otras enfermedades es secundaria. Existen varios métodos para evaluar la masa muscular (DXA, TC, RNM, bioimpedancia). La DXA tiene la ventaja de ser ampliamente disponible, reproducible y de bajo costo. Hay pocos datos sobre sarcopenia en PC y menos aún sobre su tratamiento. El manejo debe ser multidisciplinario controlando los factores desencadenantes[15,16,17].

Otros factores

El uso crónico de opioides o de glucocorticoides puede predisponer a osteopenia y osteoporosis[5]. Algunos pacientes con PC reciben tramadol o, incluso morfina, como parte del tratamiento conservador inicial del dolor, aunque es importante mencionar que su uso debe ser limitado. En cuanto a los corticoides, su uso está reservado para inducir la remisión en pacientes con pancreatitis autoinmunes; también tienen un rol en el manejo de las recaídas e, incluso, en el tratamiento de mantenimiento según algunos autores, pero esta discusión está fuera del alcance de la presente revisión.

RECOMENDACIONES ACTUALES

La guía para el manejo de la PC del Colegio Americano de Gastroenterología del 2020[1] sugiere considerar la evaluación periódica de los valores séricos de vitaminas liposolubles y zinc en los pacientes con PC teniendo en cuenta su mayor riesgo de malnutrición y fracturas.

En cuanto a la guía europea del 2017[18] las recomendaciones fuertemente consensuadas son la evaluación regular de la densidad ósea mediante DXA y de los niveles séricos de 25-OH-vitamina D. Asimismo, recomienda sugerir medidas higiénico-dietéticas básicas tales como el consumo adecuado de calcio y vitamina D, ejercicio físico (con soporte de peso) y abstinencia de alcohol y tabaco a todos los pacientes con PC. Además, para los pacientes con osteopenia recomienda DXA cada 2 años y para los aquellos con osteoporosis sin fracturas vertebrales sugiere tratamiento farmacológico, pesquisa de otras causas y/o derivación al especialista en patología ósea.

MANEJO DE LA OSTEOPATIA EN PACIENTES CON PC

Las guías de tratamiento recomiendan la reposición de vitamina D y K, las 2 vitaminas liposolubles más comúnmente deficitarias en PC y relacionadas con la enfermedad ósea.

Si la IPE está presente, la sustitución enzimática debe acompañar a la suplementación de vitamina D para aumentar la eficacia de absorción y evitar complicaciones[19].

La dosis a administrar, dependerá de la concentración inicial y los requerimientos pueden variar entre los individuos[20].

La exposición solar, por acción de los rayos ultravioletas B, es la principal fuente degeneración de vitamina D pero, también, puede ser ingerida en algunos alimentos, como pescados (salmón salvaje preferentemente y atún) y también en algunos hongos y lácteos enriquecidos. El aporte con la dieta varía entre los diferentes países debido a que en algunos existe legislación al respecto.

Las dosis recomendadas varían según las diferentes sociedades científicas. El Instituto de Medicina (IOM) considera que niveles de 20 ng/ml son suficientes en individuos sanos y ello se lograría con 600 UI diarias, pero destacan que hasta 4000 UI por día son consideradas seguras. Por otra parte, la Sociedad Norteamericana de Endocrinología establece el límite en 30 ng/ml[21,22].

Al parecer la vitamina D2 (de origen vegetal) es menos potente que la D3 (animal) para elevar los niveles séricos de vitamina D. La D2 debería estar reservada para individuos veganos y la sustitución debería ser con D3. Un metaanálisis reciente de 24 estudios evaluando 1277 pacientes demostró mayor eficacia de colecalciferol (D3) que ergocalciferol (D2) para elevar los niveles de 25 OH vitamina D y disminuir parathormona. Esas observaciones fueron evidentes con dosis altas y en bolo y midiendo la concentración a 2 semanas de administrada. Probablemente sea debido a diferencias en la estructura de la molécula; a menor afinidad de D2 por la proteína transportadora y a la mayor degradación con el consiguiente acortamiento de la vida media plasmática[25].

La toxicidad (hipercalciuria y/o hipercalcemia) aparece con dosis altas (10.000 UI/día) en personas sanas y en general corresponden a valores séricos >100 ng/ml. Se recordará que en patologías con malabsorción los requerimientos diarios para mantener valores normales son más elevados (6000-10.000 UI diarias).

En pacientes con insuficiencia basal de vitamina D, se recomienda controlar las concentraciones obtenidas al cabo de tres meses de suplementación. De manera práctica, se tendrá en cuenta que cada 100 UI administradas, la concentración sérica se eleva en 1 ng/ml y por lo tanto, de esa manera se podrá

calcular la dosis diaria a administrar para alcanzar el valor objetivo.

La vitamina D también mejora la sarcopenia y disminuye las caídas. Las dosis usadas son modestas y de administración diaria para mejorar la función muscular, el equilibrio y evitar las caídas sobre todo en individuos añosos.

La dosis óptima para este objetivo no ha sido establecida, pero se considera que altas dosis intermitentes podrían incrementar las caídas. Se recordará que los efectos terapéuticos de vitamina D siguen una curva en "U". Esto fue observado en un estudio randomizado donde las dosis bajas (400-800 UI vitamina D3 diarias) y altas (4.000-4.800 UI/d) no protegieron contra las caídas, en tanto ello se logró con dosis medias (1600-3200 UI/d). Cabe destacar que todos estos pacientes tenían aporte de calcio entre 1.200-1.400 mg/d, sea como alimento o suplementación con sales de citrato de calcio[23].

Otro metaanálisis para evaluar el rol de la vitamina D en la prevención de las caídas en personas mayores con alto riesgo, concluyó que dosis 1000 UI diarias o más altas no eran superiores a 200 UI. Los resultados variables de estos estudios dependen de la suficiencia previa de vitamina D en la población evaluada[22]. Se recordará que, de las 10 causas más frecuentes que llevan a caídas, los predictores más fuertes, en orden decreciente, son: 1: debilidad muscular; 2: historia de caídas; 3: déficit de la marcha; 4: déficit de balance. El déficit de vitamina D mimetiza varios de estos cambios que ocurren en el músculo y que están asociados al incremento de caídas. En la deficiencia de vitamina D existe una pérdida preferencial de las fibras musculares tipo 2, pocos receptores VDR intramusculares y un balance reducido. La suplementación incrementa la fuerza muscular pero no la masa[22].

Estos estudios manifiestan los efectos genómicos no calcémicos de la vitamina D descriptos desde 1979. Hay acuerdo general sobre los niveles requeridos para lograr y mantener la salud ósea pero no para el resto de los efectos[24].

Para el tratamiento de la osteopatía, se recomienda, además de vitamina D, administrar calcio para alcanzar un aporte total de 1200 mg/día sumando la dieta y medicación, mantener el peso adecuado, evitar hábitos tóxicos y adaptarse a un programa de ejercicios.

Los pacientes con importante compromiso óseo por DXA o fracturas por fragilidad deberán ser derivados al especialista para la prescripción de la medicación adecuada. Estas podrán ser inhibidores de la resorción ósea o también llamados anticatabólicos (bisfosfonatos orales o endovenosos y denosumab) o bien estimulantes de la formación ósea o anabólicos (teriparatide o romosozumab; no se dispone de abaloparatide en Argentina). El tratamiento precoz disminuye el riesgo inminente de nuevas fracturas y mejora la calidad de vida.

CONCLUSIONES

La osteopatía es una complicación prevalente y clínicamente relevante en los pacientes con PC. Si bien la IPE es uno de los principales factores involucrados, existen otros como la inflamación crónica que deben ser considerados. De acuerdo con las recomendaciones vigentes, la evaluación de la salud ósea debe ser parte del plan de cuidados de todo paciente con PC, independientemente de su etiología. El seguimiento multidisciplinario es necesario para garantizar un manejo apropiado.

CONFLICTOS DE INTERÉS

Las autoras declaran no presentar ningún tipo de conflicto de interés.

SOPORTE FINANCIERO

Las autoras no recibieron soporte financiero alguno para la realización de este manuscrito.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Gardner TB, Adler DG, Forsmark CE, Sauer BG, Taylor JR, Whitcomb DC.** ACG Clinical Guideline: Chronic Pancreatitis. Am J Gastroenterol. 2020; 115:322-39.
2. **Duggan SN, Smyth ND, Murphy A, Macnaughton D, O'Keefe SJ, Conlon KC.** High prevalence of osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a systematic review and meta-analysis. Clin Gastroenterol Hepatol. 2014; 12:219-28.
3. **Tignor AS, Wu BU, Whitlock TL, Lopez R, Repas K, Banks PA, et al**. High prevalence of low-trauma fracture in chronic pancreatitis. Am J Gastroenterol. 2010; 105:2680-86.
4. **Hart PA, Yadav D, Li L, Appana S, Fisher W, Fogel E, et al.** Consortium for the Study of Chronic Pancreatitis, Diabetes, and Pancreatic Cancer (CPDPC). High Prevalence of Osteopathy in Chronic Pancreatitis: A Cross-sectional Analysis From the PROCEED Study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2022, 20:2005-13.
5. **Ahmed A, Deep A, Kothari DJ, Sheth SG.** Bone disease in chronic pancreatitis. World J Clin Cases. 2020; 8:1574-9.
6. **Ramsey ML, Conwell DL, Hart PA.** Complications of Chronic Pancreatitis. Dig Dis Sci. 2017; 62:1745-50.
7. **Trevisan C, Alessi A, Girotti G, Zanforlini BM, Bertocco A,Mazzochin M et al.** The impact of smoking on bone metabolism, bone mineral density and vertebral fracture in postmenopausal women. J Clin Densitom 2020; 23:381-9.
8. **Weng W, Li H, and Zhu S.** An overlooked bone metabolic disorder: Cigarette smoking induced osteoporosis. Genes 2022; 13:806.
9. **Godos J, Giampieri F, Chisari E, Micek A, Paladino N, Forbes-Hernández T et al.** Alcohol consumptions, bone mineral density, and risk of osteoporotic fractures: A dose-

response meta-analysis. Int J Environ Res Public Health 2022; 19:1515.

10. **Duggan SN, Purcell C, Kilbane M, O'Keane M, McKenna M, Gaffney P, et al.** An association between abnormal bone turnover, systemic inflammation, and osteoporosis in patients with chronic pancreatitis: a case-matched study. Am J Gastroenterol. 2015; 110: 336-45.
11. **Stigliano S, Waldthaler A, Martinez-Moneo E, Lionetto L, Robinson S, Malvik M, et al.** Vitamins D and K as Factors Associated with Osteopathy in Chronic Pancreatitis: A Prospective Multicentre Study (P-BONE Study). Clin Transl Gastroenterol. 2018; 15:197.
12. **Haas S, Krins S, Knauerhase A, Löhr M.** Altered bone metabolism and bone density in patients with chronic pancreatitis and pancreatic exocrine insufficiency. JOP. 2015; 16:58-62.
13. **Zheng M and Gao R.** Vitamin D: a potential star for treating chronic pancreatitis. Front Pharmacol 2022; 13:902639.
14. **Jean-Yves Reginster, Charlotte Beaudart, Fanny Buckinx, Olivier Bruyere.** Osteoporosis and sarcopenia: two diseases or one? Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2016; 19:31-6.
15. **Cruz-Jentof A, Bahat G, Bauer J, Boire Y, Bruyere O, Cederholm T et al.** Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. Age Ageing 2019; 48:16-31.
16. **Kuan LL, Denninson AR and Garcea G.** Prevalence and impact of sarcopenia in Chronic Pancreatitis: A review of literature. World J Surg 2021; 45:590-7.
17. **Parhiala M, Ukkonen M, Sand J and Laukkarinen J.** Osteoporosis and sarcopenia are common and insufficiently diagnosed among chronic pancreatitis patients. BMC Gastroenterol 2023; 23:124.
18. **Löhr JM, Dominguez-Muñoz E, Rosendahl, Besselink M, Mayerle J, Lerch MM et al.** HaPanEU/UEG Working Group. United European Gastroenterology evidence-based guidelines for the diagnosis and therapy of chronic pancreatitis (HaPanEU). United European Gastroenterol J. 2017; 5:153-99.
19. **Barkin JA and Barkin JS.** Chronic pancreatitis and bone disease. J Clin Densitom 2020; 23:237-43.
20. **US preventive Services Task Force**: Screening for vitamin D deficiency in adults. JAMA 2021; 325:1436-42.
21. **Binkley DD, Adams J and Christakos S.** Vitamin D: production, metabolism, actions, and clinical requirements. Primer on Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism. Ninth Edition, Editor in Chief JP Bilezikian, 2019, ASBMR, chap 30:230-40.
22. **Giustina A, Adler RA, Binkley N, Bollerslev J, Bouillon R, Dawson-Hughes B et al.** Consensus statement from 2nd International Conference on Controversies in Vitamin D. Rev Endocr Metab Disord 2020; 21:89-116.
23. **Smith LM, Gallagher JC, Suiter C.** Medium doses of daily vitamin D decrease falls and higher doses of daily vitamin D3 increase falls: A randomized clinical trial. J Steroid Biochem Mol Biol 2017; 173: 317-22.
24. **Holick MF.** The one-hundred-year anniversary of the discovery of sunshine vitamin D: historical, personal experience, and evidence-based perspectives. Review. Nutrients 2023; 15:593.
25. **Balachandar R, Pullakhandam R, Kulkarni B, Schadev HS.** Relative efficacy of vitamin D2 and vitamin D3 in improving vitamin D status: systemic review and meta-analysis. Nutrients 2021; 13 3328.