

Osteodistrofia hepática en nuestro medio

M. I. Suárez Jiménez, A. Vergara de Campos
y J. Rico Irlés

Cátedra de Patología Médica I. Facultad de Medicina.
Universidad de Cádiz. Cádiz.

Los autores realizan un estudio en la provincia de Cádiz para resaltar la importancia de la osteodistrofia hepática en su medio. Para ello, estudian 68 pacientes afectos de hepatopatías crónicas no obstructivas, detectando un 52,9 % de osteoporosis, por métodos radiogramétricos, con una alta significación estadística con respecto a la población general. Otras características de su serie serían: 1) que el alcoholismo, como factor aislado, no es la causa patogénica; 2) que el grado de hepatopatía no interviene en la patocronia de esa osteoporosis, y 3) que la hipoalbuminemia carece de valor como factor etiopatogénico. Los autores concluyen destacando que la osteoporosis debe ser incluida, como factor asociado, de alta incidencia, en el contexto global de las hepatopatías crónicas.

Hepatic osteodystrophy

In an attempt to determine the importance of hepatic osteodystrophy in the province of Cadiz, the authors studied 68 patients with non-obstructive chronic hepatitis.

Radiogrammetry disclosed a percentage of 52.9 % osteoporosis, a statistically significant incidence compared to the general population. Other characteristics of the series included the fact that alcoholism alone was not a pathogenetic cause; the degree of hepatopathy does not influence this type of osteoporosis and hypoalbuminemia is not an etiopathogenetic factor. The authors conclude that osteoporosis should be included among chronic hepatitis as a high incidence, associated factor.

(*Rev Clin Esp* 1985; 176:177-181)

Introducción

La osteodistrofia hepática es una entidad clínica de historia reciente, ya que la primera descripción la realizan Lichtwitz et al²⁵ publicando la existencia de osteopenia en cirrosis no biliares y, coincidiendo con Huguenin et al encuentran mayor frecuencia de osteoporosis (OP) que de osteomalacia (OM) en los pacientes estudiados.

En la actualidad, la osteodistrofia hepática (OH) está adquiriendo gran interés, existiendo un buen número de publicaciones centradas en este tema^{12, 17, 25}.

Las alteraciones óseas halladas en pacientes hepatopatías crónicas son: osteoporosis, osteomalacia y osteoporomalacia, aunque en nuestro medio, en una gran proporción, es más frecuente la osteoporosis, dado la cantidad de luz solar que existe.

Distintas funciones hepáticas metabólicas, como la producción de bilis, la hidroxilación de la vitamina D, la síntesis de albúmina o la inactivación de la tirocalcitonina, intervienen en el metabolismo cálcico y su alteración puede ser origen de patología ósea.

Los pacientes con enfermedad crónica hepática pueden tener osteopenia. Este hecho ha sido descrito, especialmente en las ictericias obstructivas^{3, 14-16, 22} y se ha relacionado con la presencia de osteomalacia secundaria a esteatorrea. Sin embargo, los estudios bioquímicos óseos evidenciaron preferentemente diversas

combinaciones de osteoporosis y osteomalacia, siendo la primera la predominante^{14, 25}.

Hay un aspecto que queremos destacar, y es que las hepatopatías crónicas no obstructivas, han sido mucho menos estudiadas, motivo por el cual nuestro estudio se ha centrado en ellas, para averiguar si se consiguen los mismos resultados.

De todo lo anteriormente descrito, podemos destacar una serie de hechos con respecto a esta entidad: 1) no está incluida en la mayoría de libros de textos utilizados y su presencia en la literatura médica es escasa, especialmente en nuestro país; 2) el mayor número de publicaciones a este respecto proceden de autores anglosajones y hacen especial hincapié en la existencia de OM, lesión que en su medio es frecuente por la escasez de luz solar; además de ser un tema poco estudiado, la mayoría de las publicaciones que hemos encontrado se han centrado en la existencia de osteodistrofia en cirrosis obstructiva^{12, 14, 17} y 4) se diagnostica en pocas ocasiones quizás por desconocimiento, ya que cuando se investiga correctamente su frecuencia es elevada.

A la vista de las consideraciones anteriores, decidimos estudiar los siguientes aspectos: 1) investigar la existencia de osteodistrofia hepática en nuestro medio, correlacionando hepatopatías crónicas no obstructivas con la existencia de OP; 2) estudiar si la frecuencia de OP es mayor en algún tipo concreto de hepatopatía crónica; 3) averiguar si esta entidad tiene expresión clinicobiológica en aquellos pacientes que la presentan; 4) investigar si el alcoholismo, como factor aisla-

Correspondencia: Dr. A. Vergara de Campos.
P.º Marítimo, 1-8.º. F. 11000 Cádiz.

Aceptado para su publicación el 12 de julio de 1984.

do, pudiera ser la causa de la OP, dado que un gran número de nuestros pacientes presentaban hepatopatía alcohólica; 5) correlacionar la intensidad o evolución de la hepatopatía, tomando como parámetro la existencia de hipertensión portal, con la mayor incidencia de OP; 6) estudiar la existencia de hipoalbuminemia como factor etiopatogénico de la OP, y 7) valoración de la importancia global de esta entidad. En definitiva, los objetivos arriba mencionados son los que guiaron la investigación que a continuación se expone.

Material y métodos

Como grupo control se ha escogido un colectivo de 69 sujetos, al azar, cuyas historias clínicas y exámenes complementarios fueron normales, a los que se les exigió como condición indispensable su pertenencia a la provincia de Cádiz.

Nuestra serie de hepatopatías crónicas no obstructivas estaba constituida por 68 pacientes, de los que 51 fueron diagnosticados por anatomía patológica (tras laparoscopia y biopsia) y los 17 restantes por datos evidentes clinicobiológicos. Todos ellos procedían del Hospital Provincial y Clínico Moreno de Mora de Cádiz, y fueron recogidos en un período de tiempo de 2 años.

En toda nuestra serie fue descartada otra etiología de la OP que no fuese la hepatopatía subyacente, mediante anamnesis, exploración física, analítica y radiológica.

El método usado por nosotros para determinar la OP fue radiogramétrico, y consiste en la medición del índice cortical en el segundo metacarpiario de la mano utilizada habitualmente. Para ello, seguimos métodos descritos con anterioridad^{2, 10, 20}. Los valores hallados en nuestros pacientes, fueron comparados según edad y sexo con los parámetros de masa ósea en la población normal española²⁷. Esta comparación se realizó de forma idéntica en los sujetos del grupo control.

Las mediciones fueron realizadas siempre por el mismo observador y se compararon con la de otros metacarpiarios, no encontrándose diferencias significativas.

El método estadístico utilizado fue la prueba de χ^2 , no considerándose necesario la corrección de Yates, ya que el número de casos era elevado.

Resultados

Las edades del grupo control estaban comprendidas entre los 20 y los 59 años, con una distribución uniforme, aunque predominaron los incluidos entre los 20-39 años (entre 20-29 años: 25 sujetos; entre 30-39 años: 21 sujetos; entre 40-49 años: 14 sujetos y entre 50-59 años: 9 sujetos).

Con respecto al sexo de este mismo grupo, conseguimos 50 varones y 19 mujeres. Esta distribución fue realizada intencionadamente, dado que en el grupo de pacientes existían pocas mujeres.

Con respecto al grupo de hepatópatas crónicas, las edades estaban comprendidas entre los 21 y los 70 años, con marcado predominio de las décadas entre los 41-60 años (entre 21-40 años: 14 pacientes; entre 41-60 años: 50 pacientes y entre 61-70 años: 4 pacientes. En cuanto al sexo, conseguimos 57 varones y 11 mujeres.

No encontramos datos clínicos de interés, así como los resultados analíticos fueron siempre normales (calcio, fósforo y fosfatasa alcalina).

Los resultados de las biopsias realizadas a los 51 pacientes en los que el diagnóstico fue anatomopatológico

TABLA 1
Estudio estadístico comparativo entre grupo control y hepatópatas con biopsia con respecto a la existencia de osteoporosis

	Grupo control	Hepatopatías con anatomía patológica
Osteoporosis	6	30
No osteoporosis	63	21

$\chi^2 = 35,1$
 $p < 0,0005$.

TABLA 2
Estudio estadístico comparativo entre grupo control y hepatópatas sin biopsia con respecto a la existencia de osteoporosis

	Grupo control	Hepatopatías sin anatomía patológica
Osteoporosis	6	6
No osteoporosis	63	11

$\chi^2 = 8,03$
 $p < 0,005$.

TABLA 3
Estudio estadístico comparativo entre grupo control y hepatopatías con respecto a la existencia de osteoporosis

	Grupo control	Hepatópatas
Osteoporosis	6	36
No osteoporosis	63	32

$\chi^2 = 31,5$
 $p < 0,0005$.

co fueron: cirrosis micronodulares: 11 casos; cirrosis macronodulares: 8 casos; cirrosis de nódulo variable: 4 casos; hepatitis crónica agresiva: 4 casos; hepatitis crónica persistente: 7 casos; esteatosis hepática: 8 casos; hepatitis etílica: 7 casos; cirrosis biliar primaria: 1 caso y otro cuyo resultado anatomopatológico fue hígado de cambios mínimos.

Con respecto a la mayor incidencia de OP en algún tipo de hepatopatía, comprobamos que parecía haber más porcentaje de afectados en cirrosis macronodulares y en hepatitis crónicas, y menor incidencia en esteatosis hepática. Sin embargo, por ser reducido el número de casos de cada entidad, no hicimos estudio estadístico por considerar que no serían significativos los resultados.

En cuanto a los datos radiogramétricos, tenemos que indicar que los valores D-d (D: diámetro transversal del hueso; d: diámetro medular y D-d: expresión del índice de la cortical metacarpiana) se han dividido en "Valores de Osteoporosis" (VO), "Valores Intermedios" (VI) y "Valores Normales" (VN). Los valores considerados como "intermedios", fueron aquellos que sin llegar a ser VO tampoco presentaban cifras dentro de las consideradas como normales. Cuando hicimos tablas globales, los VI fueron incluidos dentro de los "No osteoporóticos", para dar mayor fiabilidad al estudio.

Los resultados obtenidos, tanto en el grupo de hepatópatas crónicas biopsiados como en el clinicobiológico, como en el global (sumando ambos colectivos anteriores), los representamos en las tablas 1, 2 y 3.

Destacamos la alta significación estadística que encontramos en todos los casos.

Constatamos igualmente que los VI eran más frecuentes en los hepatópatas crónicos que en la población general (tabla 4).

Hemos intentado correlacionar algunos caracteres con la existencia o no de OP. Así, en la tabla 5 comparamos pacientes alcohólicos y no alcohólicos, con la intención de observar si la OP es más frecuente en los primeros. Como se observa, no encontramos significación estadística, por lo que no puede considerarse el alcoholismo como factor aislado, causante de la enfermedad ósea, siendo imputable por lo tanto a la hepatopatía crónica.

Por otra parte, correlacionamos la intensidad o evolución de la afección hepática con la mayor frecuencia de OP (tabla 6), usando como parámetro la hipertensión portal. La falta de significación estadística nos indica que la osteodistrofia no necesita una grave afectación de la función hepática para aparecer.

Por último, hemos considerado los valores de la albúmina, en un intento de objetivar si la enfermedad ósea era más frecuente en aquellos pacientes con cifras bajas de albúmina, dado el importante papel que esta proteína tiene en el transporte del calcio (tabla 7). Al no encontrar significación estadística, no constatamos en nuestra serie, la importancia de la hipoalbuminemia como factor etiopatogénico en la osteodistrofia hepática.

Discusión

La etiopatogenia de la osteodistrofia hepática es un tema aún sin aclarar, aunque están descritas desde hace tiempo funciones hepáticas que intervienen de manera contundente en el metabolismo fosfocálcico; dichas funciones, tales como la producción de bilis, la hidroxilación de la vitamina D, la síntesis de albúmina o la inactivación de la tirocalcitonina, cuando se ven alteradas, pueden ser causa de enfermedad ósea²⁵. No obstante, ni las investigaciones hasta el momento realizadas en este sentido, ni respecto a otras hipótesis etiopatogénicas, aportan datos concluyentes ni uniformes.

En este sentido, en nuestra serie, no comprobamos que hubiese relación estadística entre hipoalbuminemia y mayor existencia de OP, coincidiendo con Rico Lenza et al²⁵ y en contradicción con Patri²³.

Así, respecto a la absorción intestinal del calcio, factor éste suficientemente estudiado en hepatopatías crónicas, algunos autores la encuentran disminuida^{4, 14} siendo normal en el estudio realizado por Gossman et al¹¹

Los autores que la hallan disminuida, coinciden en que sus niveles se normalizan tras tratamiento con vitamina D, aunque también coinciden en que esta normalización no afecta a la evolución progresiva de la enfermedad ósea. Este detalle hace que la deficiente absorción de calcio en los enfermos hepatópatas crónicos no pueda considerarse aisladamente como causante de la osteopenia.

Respecto al protagonismo de la vitamina D en la etiopatogenia de esta entidad, los resultados que hemos encontrado descritos son igualmente contradictorios.

TABLA 4
Estudio estadístico comparativo entre grupo control y hepatópatas con respecto a la existencia de osteoporosis

	Grupo control	Hepatópatas
Osteoporosis	6	36
Intermedios	8	14
No osteoporosis	55	18

$\chi^2 = 41.8$
 $p < 0.0005$.

TABLA 5
Estudio estadístico comparativo entre la existencia de alcoholismo y de osteoporosis

	Alcohólicos	No alcohólicos
Osteoporosis	27	9
No osteoporosis	26	6

$\chi^2 = 0.38$
 p no significativo.

TABLA 6
Estudio estadístico comparativo entre la existencia de hipertensión portal y de osteoporosis

	Hipertensión portal	No hipertensión portal
Osteoporosis	14	22
No osteoporosis	6	26

$\chi^2 = 3.3$
 p no significativo.

TABLA 7
Estudio estadístico comparativo entre la existencia de hipoalbuminemia y de osteoporosis

	Hipoalbuminemia	Normoalbuminemia
Osteoporosis	12	14
No osteoporosis	13	7

$\chi^2 = 1$
 p no significativa.

Kaplan et al¹³, en estudio realizado a 10 pacientes con cirrosis biliar primaria y osteopenia, solamente encuentran en un caso valores bajos de 25-OH-D₃. Los niveles de 1,25 (OH)2 D₃ eran normales en 9 pacientes y elevados en uno; los niveles séricos de 24,25 (OH)2 D₃ fueron indetectables en 8 pacientes, normal en uno y por debajo de la normalidad en otro. Por lo tanto, en este trabajo se pone en tela de juicio el papel preponderante de la hidroxilación hepática de la vitamina D e incluso de la hidroxilación renal.

En contraposición, y para constatar lo que apuntábamos al inicio respecto a la heterogeneidad de los resultados, Herlong et al¹², midiendo niveles plasmáticos de 25 (OH) D₃ en mujeres afectas de cirrosis biliar primaria, los hallaron bajos en muchas de ellas.

Aunque en los trabajos revisados en los que los valores de 25 (OH) D₃ fueron bajos, éstos se corregían con la administración exógena del mismo, en ningún caso esta normalización indicó detención de la enfermedad ósea.

Un hecho que parece contundente es la participación de la terapia corticoidea en el desarrollo de osteopenia. En este sentido, es unánime que deberá evitarse la misma, en la medida de lo posible, en aquellos pacientes que presenten hepatopatía crónicas^{16, 23}.

Ultimamente, se ha relacionado, como factor etiopatogénico importante de la osteodistrofia hepática, el déficit de osteocalcina, proteína constituyente del hueso, de reciente descripción⁵, que posee 49 aminoácidos, con 3 moléculas de gamma-carboxi-glutámico, aminoácido con gran avidez por el calcio, por lo que participa de manera activa e importante en la mineralización ósea y que es muy rico en hueso normal.

Con respecto al alcoholismo, Saville et al²⁴ realizan un amplio estudio en jóvenes alcohólicos fallecidos accidentalmente, encontrando un elevado porcentaje de OP. Sin embargo, en nuestro estudio, comprobamos que la enfermedad ósea solamente pudo ser achacada a la hepatopatía, alcohólica o no.

Respecto a la posible relación entre evolución o intensidad de hepatopatía y existencia de la OP, hemos de decir que son diversos autores los que han intentado correlacionar ambos parámetros, no hallándose una relación lógica. Lo mismo sucede en nuestro trabajo, en donde el parámetro elegido para evaluar la intensidad o evolución de la hepatopatía fue la hipertensión portal, detectada por visión laparoscópica.

Respecto a la clínica de la osteodistrofia hepática, hemos de destacar que en nuestra serie ningún paciente presentó fracturas patológicas, ni otros signos clínicos que nos hicieran sospechar la enfermedad ósea, por la que ésta fue buscada intencionadamente. Esto contrasta con los datos hallados en la literatura en los que no solamente se señalan la existencia de dichas fracturas¹⁴ sino que en algunas ocasiones han sido descritas como primer signo de la hepatopatía.

En relación con los datos de laboratorio, tampoco hemos hallado unanimidad en los resultados. Mientras que algunos autores hablan de normalidad en las determinaciones del metabolismo fosfocálcico, también hemos encontrado descritas hipocalcemia, con cifras elevadas de tirocalcitonina²³, y valores de PTH bajos o indetectables^{12, 13}. Tampoco existen resultados uniformes en cuanto a los valores de los metabolitos de la vitamina D.

En nuestro estudio hallamos valores de calcio y fósforo dentro de la normalidad.

Con respecto al método que hemos utilizado, queremos hacer una serie de consideraciones. Hemos empleado un método radiogramétrico, consistente en la medición de la anchura de la cortical del segundo metacarpiano de la mano utilizada habitualmente.

Este método, desde nuestro punto de vista, presenta una serie de ventajas con respecto a la biopsia ósea:

1) Es un método clínico incruento y asequible a las posibilidades de nuestro medio. 2) Aunque solamente valora hueso cortical, las pérdidas de hueso trabecular según estudios de biopsias de cresta iliaca realizado por Meunier et al¹⁹, son superponibles a la pérdida de hueso cortical^{19, 20, 28}, y según Newton-John y Morgan²¹, el grado de pérdida de hueso trabecular y cortical es similar en la OP. 3) La valoración de la anchura total metacarpiana y de la medular nos permitirán conocer el acontecer del remodelamiento óseo, tanto en circunstancias normales como patológicas^{7, 10, 26, 28}. 4) En

estudios longitudinales realizados por Avioli¹, esta metodología fue indicada como el mejor parámetro de evaluación de formación de hueso ante una determinada terapia en la OP. 5) Donath et al⁸, en un estudio de correlación de medidas de masa ósea empleando la cortical metacarpiana, el índice vertebral y el contenido mineral óseo en mujeres posmenopáusicas diagnosticadas por biopsias, encontraron una buena correlación entre la cortical metacarpiana y el índice vertebral radiológico. 6) En opinión de Rico Lenza, la aplicación del método a varios metacarpianos y realizándose las mediciones por un solo observador, gana un alto índice de fiabilidad, calculándose en error de precisión del método entre el 1-2 %²⁹. 7) Algunos autores¹⁸ afirman que la biopsia no es medio adecuado de diagnóstico de la OP; para ello se basan en las diferencias encontradas en el volumen trabecular óseo entre biopsias obtenidas del lado derecho o izquierdo^{6, 30}.

La fiabilidad de los resultados hallados en la biopsia también dependerá de que la misma sea realizada en el momento de actividad de la enfermedad.

Con todo lo expuesto anteriormente, creemos que está justificada la elección de nuestro método. Aún más si tenemos en cuenta que aunque la osteodistrofia hepática englobe OP, OM y OPM, en nuestro medio, la OM (que sería la que diagnosticaríamos con biopsia con mayor facilidad) es excepcional. Por otra parte, en nuestros pacientes no se detectaron signos clínicos o radiológicos (líneas de Looser) que nos hicieran pensar en OM.

Respecto a la frecuencia de OP en estudios globales de hepatopatías crónicas, hemos encontrado en la literatura revisada los siguientes datos: Kobayashi et al¹⁵, en enfermedades biliares congénitas, encuentran OP en un 50 % aproximadamente de los pacientes estudiados. O'Connell et al²² dan un porcentaje del 53 % para una serie de cirrosis biliares. Rico Lenza et al²⁵, estudiando 45 pacientes con hepatopatías no obstructivas hallan un 38 % de OP. Canelas³ en 25 pacientes con enfermedad de Wilson, refieren un 88 % de OP. Long et al¹⁶ en 32 pacientes con hepatopatías colásticas crónicas encuentran un 84 % de OP y/o OM. Matloff et al¹⁷ en 10 pacientes con cirrosis biliar primaria refieren 9 con OP. Herlog et al¹² en 10 pacientes con cirrosis biliar primaria detectan 10 OP y ninguna OM.

En nuestro estudio, el porcentaje de OP en el grupo total de hepatópatas estudiados (68 pacientes) es del 52,9 %, siendo el 8,6 % las encontradas en el grupo control. Con respecto a los hepatópatas biopsiados (51 pacientes) fue del 58,8 % y en el grupo no biopsiado del 35,2 %.

Nuestro estudio estadístico (tablas 1, 2 y 3) refleja que son altamente significativos los resultados encontrados.

Respecto a los "Valores Intermedios" (tabla 4) su incidencia entre grupo control y hepatópatas totales revelan datos altamente significativos desde el punto de vista estadístico. A pesar de esto, estos valores se incluyeron como "no osteoporóticos" en todos los estudios, para dar mayor fiabilidad a nuestros resultados.

Las correlaciones hechas entre alcoholismo, hipertensión portal y albúmina sérica, con respecto a la existencia de OP, no ofrecieron significación estadística,

por lo que podemos concluir que: 1) el alcoholismo, como factor aislado, no fue el responsable de la OP en nuestros pacientes, sino la hepatopatía, alcohólica o no; 2) no hay correlación entre el grado de hepatopatía y la existencia de OP, por lo que no hay que esperar grandes alteraciones hepáticas para que aparezca la osteodistrofia, y 3) no encontramos relación entre la hipoalbuminemia y la OP, por lo que, en nuestra serie, no constatamos la importancia de la albúmina en la etiopatogenia de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFIA

1. Avioli LV. What to do with post-menopausal osteoporosis. *Am J Med* 1978; 65:881.
2. Barnett E, Nordin BEC. The radiological diagnosis of osteoporosis: a new approach. *Clin Radiol* 1960; 11:166.
3. Canelas HM, Carvalho N, Scaff M. Osteoarthropathy of hepatolenticular degeneration. *Acta Neurol Scand* 1978; 57, 481.
4. Dechavanne E, Barbier Y, Prost G. Absorption of calcium 47 in alcoholic cirrhosis effect of 28 hydroxycalciferol. *Nouv Presse Med* 1974; 3:2.549.
5. Delmas P. The osteocalcin: a major physiological factor and biological marker in bone diseases. *Presse Méd (ed esp)* 1983; 2:414.
6. Dequeker J. Problems in measuring amount of bone: reproductibility, variability sequential evaluation. En *Bone Histomorphometry*: Second International Workshop, Meunier, Armour Montagn. París. 1977; 19.
7. Dequeker J. Measurement of bone mass and bone remodeling in vivo. Value of the radiogrammetric approach. *Acta Rhum* 1980; 4:40.
8. Donath A, Van Ouwenaller C, García J. Quantitative bone parameters in osteoporosis diagnosis. *International Symposium on osteoporosis*. Jerusalem, Junio 1981.
9. Garn SM, Rohmann CG, Nolan P. The development a nature of bone changes during aging. En *relation of development and aging*. J.E. Birren. Ed. Charles C. Thomas. Springfield 1963; 111.
10. Garn SM, Poznanski AK, Nagy J. Bone measurement in the differential diagnosis of osteopenia and osteoporosis. *Radiology* 1971. 100:509.
11. Gossman HH, Schaumloeffel E, Miller B, Martini GA. Bone disease and calcium absorption in chronic liver disease. *Z Gastroent* 1975; 13:594.
12. Herlong HF, Recker RR, Maddrey WC. Bone disease in primary biliary cirrhosis: histologic features and response to 25 hydroxyvitamin D. *Gastroenterology* 1982; 83:103.
13. Kaplan MM, Goldberg MJ, Matloff DS. Effect of 25 hydroxyvitamin D3 on vitamin D metabolites in primary biliary cirrhosis. *Gastroenterology* 1981; 81:681.
14. Kehayoglou AK, Holdsworth CD, Agnew JE, Whelton MJ, Sherlock S. Bone disease and calcium absorption in primary biliary cirrhosis. *Lancet* 1968; 1:715.
15. Kobayashi A, Kawai S, Utsuhomiya T, Ohbe Y. Bone disease in infants and children with hepatobiliary disease. *Arch Dis Child* 1974; 49:641.
16. Long RG. Hepatic osteodystrophy: outlook good but some problems unsolved. *Gastroenterology* 1980; 78:644.
17. Marx WJ, O'Connell DJ. Arthritis of primary biliary cirrhosis. *Arch Intern Med* 1979; 139:213.
18. Mazees RB. Non-invasive measurement of bone. En *Osteoporosis II*. Ed. Barzel, Grune y Stratton, Nueva York, 1979; 5.
19. Meunier PJ. Bone histomorphometry. *Second International Workshop*. Armour Montagn. París, 1977.
20. Morgan DB, Spiers FW, Pulvertaff CN. The amount of bone in the metacarpal and the phalanx according to age and sex. *Clin Radiol* 1967; 18:101.
21. Newton-John HF, Morgan PB. The lost of bone with age, osteoporosis and fractures. *Clin Orthop Res* 1970; 71:229.
22. O'Connell DJ, Marx WJ. Hand changes in primary biliary cirrhosis. *Radiology* 1978; 129:31.
23. Patrí B, Charpentier YL, Gueris J. Vitamin D, parathormone, calcitonin and bone histomorphometry in patients with cirrhosis. *Rev Rhum Mal Osteo-articulaires* 1978; 45:631.
24. Paul D, Saville MB. Changes in bone mass with age and alcoholism. *Bone Joint Surg* 1965; 47 A, 192.
25. Rico Lenza H, Ciguenza R, del Río A, Espinos D. Hepatopatías crónicas y osteopenias. *Rev Esp Enf Ap Digest* 1977; 771.
26. Rico Lenza H, del Río A, Espinos D. Medida de la anchura total y medular metacarpiana en la población normal española como parámetros de remodelamiento óseo. *Biométrica* 1977; 2:73.
27. Rico Lenza H, del Río, A, Lozano C, Ciguenza R, Espinos D. Parámetros de masa ósea en la población normal española. *Rev Clin Esp* 1978; 148:475.
28. Rico Lenza H, del Río A, Carrera F et al. Utilidad de los métodos morfo-radiológicos para la valoración del remodelamiento en estados osteopénicos. *Med Clin (Barc)* 1978; 70:174.
29. Rico Lenza H. En *Osteoporosis*. Edit. Armour Farmacéutica S.A., 1981.
30. Viser WJ, Niermans HJ y Roelofs JMM: Comparative morphometry of bone biopsies obtained by two different methods the right and the left iliac crt. En *Bone Histomorphometry*. *Second International Workshop*. Ed. Meunier PJ, Armour Montagne, París p. 79, 1977.