

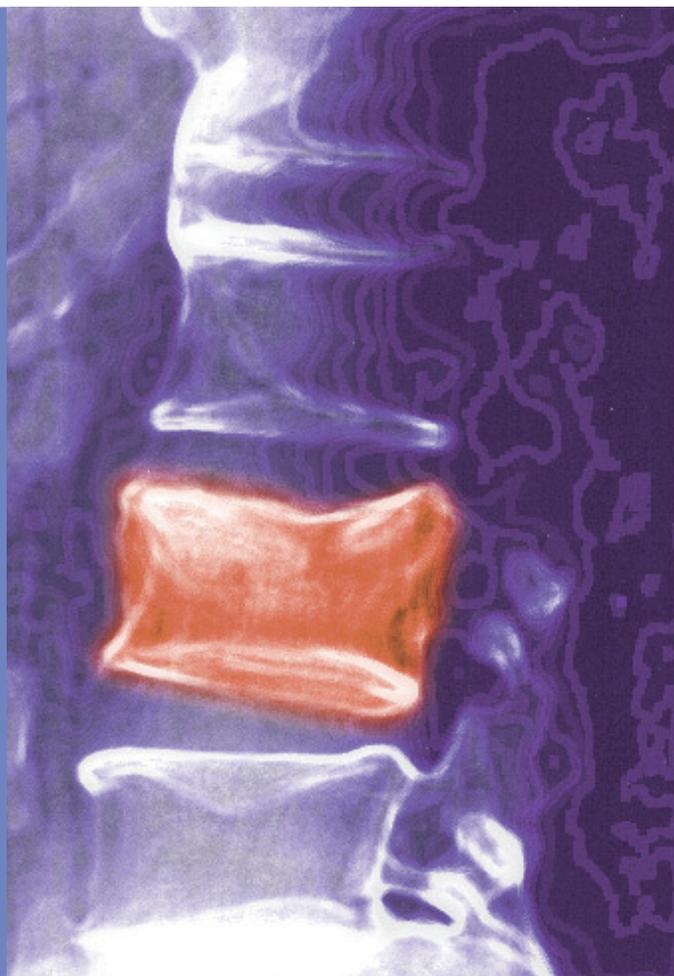
Osteoporosis en la enfermedad inflamatoria intestinal

EUGENI DOMÈNECH Y ESTHER GARCÍA-PLANELLA

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España.

Puntos clave

- Las alteraciones de la densidad mineral ósea (ADMO) (osteopenia y osteoporosis) constituyen el factor predictivo más importante de fractura ósea; por tanto, su prevención y tratamiento debería repercutir en una mejoría de la calidad de vida.
- Los factores de riesgo de osteoporosis para la población general no tienen tanta relevancia en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII), en la que el control de la actividad inflamatoria intestinal parece ser el factor más trascendente para prevenir la osteoporosis.
- Debería seguirse una estrategia sistemática de cribado de las ADMO en todos los pacientes con EII, dada la media de edad de estos pacientes y la implicación de las fracturas óseas en la calidad de vida.
- Hay una serie de medidas generales sobre las que debe insistirse en estos pacientes para prevenir la osteoporosis. La no restricción de los lácteos y el abandono del tabaco son 2 de las más importantes.
- En la EII no se ha evaluado adecuadamente la eficacia y la seguridad de los fármacos habitualmente utilizados en el tratamiento y la prevención de la osteoporosis.



La osteoporosis es el factor predictivo de fracturas más importante. Si bien su aparición se asocia al sexo femenino y edades avanzadas (especialmente en el período posmenopáusico), algunas circunstancias favorecen su aparición de forma temprana. La enfermedad inflamatoria intestinal (EII), de aparición predominante de la segunda a cuarta décadas de la vida, se asocia a una elevada prevalencia de la osteoporosis y la osteopenia, ya desde el inicio de la EII. Los factores predisponentes en la población general no parece

que sean válidos en los pacientes con EII, en los que la actividad inflamatoria de la propia enfermedad intestinal es la que parece determinar un riesgo de osteoporosis mayor o menor. Además, la edad temprana de estos pacientes hace suponer que una incidencia mayor de fracturas óseas conlleve una calidad de vida todavía más deteriorada¹⁻⁵. Por estas razones, el diagnóstico temprano y las medidas preventivas de las alteraciones de la densidad mineral ósea (ADMO) deben formar parte del tratamiento integral de la EII.

Concepto y definición

La osteoporosis se define como una enfermedad sistémica del esqueleto caracterizada por la disminución de la masa ósea y que condiciona el incremento de la fragilidad ósea y un riesgo mayor de experimentar fracturas. La técnica que presenta una mayor precisión para la medición de la masa ósea es la densitometría dual con fuente de rayos X (DEXA), basada en la atenuación que experimenta un haz de radiación de doble energía al atravesar la estructura ósea y los tejidos blandos. De forma general, debería explorarse el hueso trabecular (habitualmente la columna lumbar) y el hueso cortical (habitualmente el cuello femoral). En 1994, un grupo de trabajo coordinado por la Organización Mundial de la Salud propuso unos valores densitométricos de normalidad/anormalidad de la masa ósea en la mujer adulta, a partir de los que se considera el diagnóstico de osteopenia (si el valor de T se encuentra entre -1 y -2,5 desviaciones estándar, respecto a la media de los valores de la población adulta joven) y osteoporosis (cuando los valores de T son $\leq -2,5$)⁶.

Epidemiología y factores de riesgo de la osteoporosis en la enfermedad inflamatoria intestinal

Múltiples estudios han evaluado la prevalencia de las ADMO en la EII, que se sitúan entre el 5⁷ y el 78%⁸. La propia definición de ADMO (osteopenia, osteoporosis, o ambas), la técnica empleada para medir la masa ósea (DEXA de columna lumbar y cuello femoral, u otras localizaciones), las características demográficas y clínicas de la población estudiada (edad, raza, clima, EII de inicio, proporción de pacientes con consumo previo de esteroides, inmunomoduladores o resecciones intestinales) son factores que potencialmente causan la variación de estas cifras. En general, se acepta que un 5-10% de los pacientes con EII presenta osteoporosis y hasta el 30-60%, osteopenia, independientemente de los factores clínicos y demográficos.

Aunque se han identificado factores de riesgo asociados al desarrollo de la osteoporosis en la población general (edad, sexo, factores hormonales femeninos, actividad física, consumo de tóxicos o fármacos —especialmente los corticoesteroides—, estado nutricional, determinadas endocrinopatías), estos no parecen tener tanta importancia en la osteoporosis asociada a la EII. Otros factores que *a priori* se creía tendrían mayor trascendencia en la EII, como el déficit de vitamina D o el tipo de EII (enfermedad de Crohn o colitis ulcerosa), tampoco han mostrado ser relevantes. Sin embargo, el factor que parece estar más implicado es la propia actividad inflamatoria de la EII; múltiples citocinas y moléculas mediadoras de la inflamación se han involucrado en la activación de los osteoclastos y la resorción ósea. Entre todos estos mediadores, el factor de necrosis tumoral alfa, implicado en la fisiopatología de la EII, inhibe la diferenciación de células pluripotenciales hacia osteoblastos, a la vez que induce la diferenciación de los osteoclastos, inhibe la síntesis ósea de colágeno y estimula la secreción de la interleucina 6 por parte de los osteoblastos, de forma que facilita la activación de osteoclastos. Recientemente, se ha descrito una de las claves

para el mantenimiento del equilibrio entre la formación y la resorción ósea, que depende de la interacción entre los osteoblastos y los osteoclastos. Los osteoblastos expresan un ligando de superficie denominado RANKL (*receptor-activator of NFκB ligand*), que se uniría a los precursores de los osteoclastos mediante el RANK (*receptor-activator of NFκB*) o al receptor soluble derivado de los osteoblastos denominado osteoprotegerina (OPG)⁹. Mientras la unión de RANK a RANKL induciría la maduración de los osteoclastos, la OPG bloquearía esta interacción y, por tanto, la formación de osteoclastos. RANKL es, por otra parte, un regulador de la interacción de las células T dendríticas del sistema inmunológico y es un factor crucial en el desarrollo de los linfocitos y la organogénesis de los ganglios linfáticos¹⁰. Por tanto, la vía de regulación de RANKL-RANK-OPG es el nexo de unión entre el metabolismo óseo y el sistema inmunológico, aspecto especialmente atractivo para su implicación en la patogénesis de las ADMO asociadas a la EII. Por último, los factores nutricionales podrían ser también determinantes en el desarrollo de las ADMO en la EII. El índice de masa corporal se ha mostrado como uno de los principales factores de riesgo de la osteoporosis, tanto en la población general, como en algunas series de pacientes con EII. Además, la leptina, una sustancia secretada por el tejido adiposo, está claramente correlacionada tanto con la grasa corporal como con la masa ósea. De hecho, los osteoblastos expresan receptores de leptina que actúan como estimuladores de la actividad osteoblástica y como inhibidores de los osteoclastos mediante el aumento de la expresión de la OPG^{11,12}.

Medidas preventivas de osteoporosis en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

Estudio de la densidad mineral ósea

No cabe duda de que una de las medidas fundamentales para prevenir las fracturas osteoporóticas es el diagnóstico temprano de la osteoporosis o de estadios tempranos de pérdida de masa ósea, como la osteopenia. A los criterios generales de práctica de la densitometría en la población general¹³, parece que hay unanimidad en realizar esta exploración en todos los pacientes con EII tratados con esteroides; a éstos también podríamos sumar los que presentan criterios de malnutrición^{14,15}. Donde no hay todavía consenso es en si debe realizarse en todos los pacientes en el momento del diagnóstico (fig. 1).

Una medida que habría que aplicar es evitar la exposición a cualquiera de los factores de riesgo de la población general. Lógicamente, todo lo que incrementa el riesgo de osteoporosis en la población general (tabla 1), también podría incrementarlo en pacientes con EII. Entre estos factores, quizá el hecho de realizar ejercicio físico de forma regular sea uno de los aspectos a tener más en cuenta en esta población, ya que en muchos casos (ya sea por la astenia propia de la enfermedad, ya sea por el miedo a la recaída) los pacientes y los médicos tienden a limitar la actividad física. Otra medida que también es altamente interesante y que forma una parte fundamental en el tratamiento general de la enfermedad de Crohn es fomentar la suspensión del hábito tabáquico.

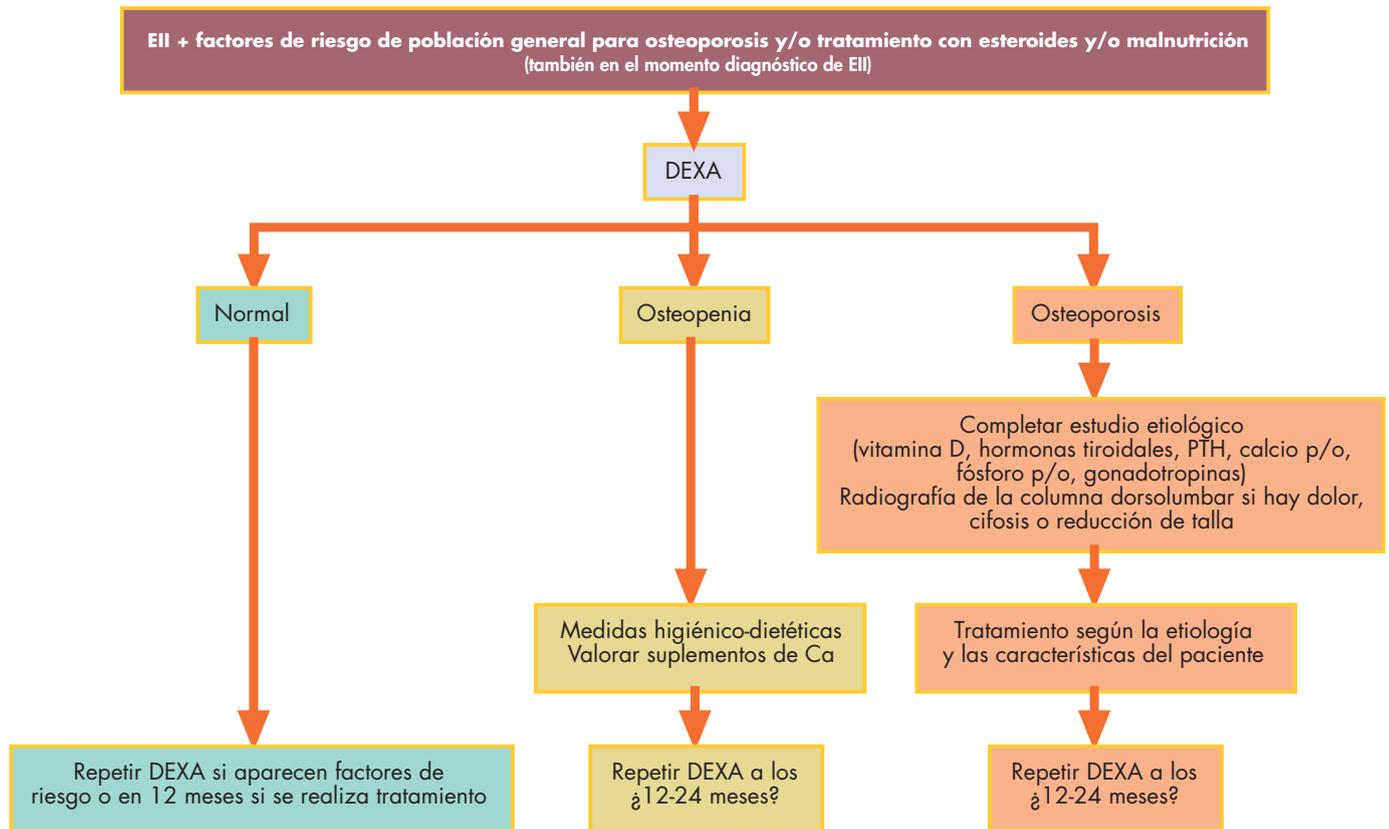


Figura 1. Algoritmo de estudio de las alteraciones de la densidad mineral ósea en la EII. EII: enfermedad inflamatoria intestinal; DEXA: densitometría dual con fuente de rayos X; PTH: paratohormona; v.o.: por vía oral.

Aporte adecuado de calcio y vitamina D

La exclusión de productos lácteos de la dieta es una medida que muchos médicos, sin ninguna evidencia científica, recomiendan de forma sistemática (en algunos estudios hasta el 80%) en los pacientes con EII. Los lácteos y los derivados son la fuente principal de calcio dietético, por lo que su exclusión, además de infundada, supone un riesgo añadido de osteoporosis. En los estudios realizados recientemente en nuestro medio se ha demostrado una prevalencia de intolerancia/malabsorción de la lactosa similar a la población general, tanto en la EII activa, como en la EII en remisión^{16,17}. Cabe recordar que los requerimientos de calcio oscilan entre 1.000-1.500 mg al día, dependiendo de la edad y la situación metabólica; en el caso de que el paciente no asuma una ingesta suficiente, deberá añadir un suplemento a la dieta con aportes adicionales. Aunque la mayoría de estudios efectuados en pacientes con EII no ha demostrado que el uso de esteroides suponga una mayor riesgo de desarrollar osteoporosis, de forma general se establece que el uso de esteroides debe ir asociado a la administración de suplementos de calcio (1-1,5 g al día) y vitamina D (800 U al día), para prevenir la pérdida de masa ósea¹⁸. Un metaanálisis¹⁹ de reciente publicación apunta que, en la población general, los bifosfonatos son útiles en la prevención primaria y secundaria de la osteoporosis inducida por esteroides, e incluso reducen de forma significativa la incidencia de fracturas vertebrales, por lo que podría ser una medida en algunos pacientes seleccionados, como los que muestran intolerancia al calcio oral.

Exposición solar adecuada

La principal vía de obtención de vitamina D es la exposición solar, una vía que es incluso más importante que la propia ingestión dietética. En nuestro medio, esta medida quizá no sea tan relevante, dado el clima mediterráneo, pero debemos reparar en ello en pacientes con hábitos más sedentarios.

Administración específica de fármacos

Los estudios acerca de la eficacia de ciertas sustancias en la prevención de la pérdida de masa ósea en pacientes con enfermedades digestivas son muy escasos, por lo que se puede avanzar que este aspecto no ha sido evaluado adecuadamente en la EII. Además, los pacientes con enfermedades digestivas han estado infrarrepresentados en los estudios que han evaluado fármacos antirresortivos en la prevención y el tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides. Por último, cabe tener en cuenta que algunos de los fármacos más utilizados (como los bifosfonatos) tienen una absorción intestinal muy baja (inferior al 5%), y podría ser menor en individuos con enfermedad intestinal. Por todo ello, es obvio que la extrapolación de resultados de estudios efectuados sobre otros grupos poblacionales no debería ser válida para los pacientes con EII.

Hasta la actualidad, se han efectuado pocos estudios específicos en pacientes con EII. El efecto a largo plazo del alendronato se evaluó en un estudio controlado²⁰ con placebo, en un grupo reducido de pacientes con enfermedad de Crohn en remisión clínica, pero con osteopenia u osteoporosis. El

grupo tratado con alendronato presentó un incremento significativo en la masa ósea vertebral y una tendencia no significativa hacia una ganancia mayor en el ámbito femoral, lo que concordaría con los datos obtenidos en la población general, si bien el tamaño de la muestra y la inactividad de la enfermedad de Crohn limitan de forma importante el valor de los resultados. Abitbol et al²¹ publicaron los resultados de un estudio doble ciego y controlado con placebo, que comparó la administración de 1.000 mg de calcio más 800 U de vitamina D, asociados a 150 mg de fluorida o placebo al día, durante 12 meses, en pacientes con EII y disminución de un mínimo de 2 desviaciones estándar de la densidad mineral ósea (DMO). En ambos grupos de tratamiento, se consiguió un aumento significativo de la DMO lumbar respecto a los valores basales, sin apreciarse diferencias entre ellos. Tampoco se advirtió diferencias según los pacientes estuviesen en tratamiento esteroideo o no (lo que fue un criterio de estratificación en el momento de la inclusión en el estudio), ni según el grado de actividad inflamatoria.

Tabla 1. Factores de riesgo de osteoporosis para la población general

Edad
Superior a 55 años (varones)
Posmenopausia (mujeres)
Mujeres
Factores hormonales-ginecológicos
Menarquia tardía
Menopausia temprana
Actividad física (sedentarismo)
Tóxicos
Tabaco
Alcohol
Fármacos
Glucocorticoides
Heparina
Ciclosporina A
Factores nutricionales
Déficit selectivos (vitamina D)
Ingestión inadecuada de calcio
Índice de masa corporal bajo
Estados de malnutrición
Patología endocrinológica
Hipertiroidismo
Hiperparatoidismo
Hipogonadismo
Patología digestiva
Enfermedad inflamatoria intestinal
Enfermedad celíaca
Gastrectomía
Hepatopatía crónica (con especial interés, las de naturaleza colestásica)

Por tanto, en espera de estudios más amplios y de un diseño adecuado, la administración de calcio y vitamina D parece ser la medida mejor evaluada, útil y segura en pacientes con EII y ADMO, independientemente del grado de pérdida de masa ósea o del tratamiento concomitante con esteroides, teniendo en cuenta tanto la eficacia (con unos números necesarios a tratar muy altos para reducir fracturas) como los costes y riesgos de los diversos tratamientos²².

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

■ Metaanálisis

■ Epidemiología

- Bernstein CN, Blanchard JF, Metge C, et al. The association between corticosteroid use and development of fractures among IBD patients in a population-based database. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:1797-801.
- Arden NK, Cooper C. Assessment of the risk of fracture in patients with gastrointestinal disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2003;15:865-8.
- Vestergaard P, Krogh K, Rejmark L, et al. Fracture risk is increased in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis. *Gut.* 2000;46:176-81.
- Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, et al. Incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. A population-based study. *Ann Int Med.* 2000;133:795-9.
- Loftus EV, Crowson CS, Sandborn WJ, et al. Long-term fracture risk in patients with Crohn's disease: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology.* 2002;123:468-75.
- Kanis J, Melton L, Christiansen C, et al. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1994;9:113-41.
- Silvennoinen JA, Karttunen TJ, Niemela SE, et al. A controlled study of bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut.* 1995;37:71-6.
- Bjarnason I, Macpherson A, Mackintosh C, et al. Reduced bone density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut.* 1997;40:228-33.
- Aubin JE, Bonnelye E. Osteoprotegerin and its ligand: a new paradigm for regulation of osteoclastogenesis and bone resorption. *Osteoporos Int.* 2000;11:905-13.
- Kong YY, Boyle WJ, Penninger JM. Osteoprotegerin ligand: a common link between osteoclastogenesis, lymph node formation, and lymphocyte development. *Immunol Cell Biol.* 1999;77:188-93.
- Gordeladze JO, Drevon CA, Syversen U, et al. Leptin stimulates human osteoblastic cell proliferation, de novo collagen synthesis, and mineralization: impact on differentiation markers, apoptosis, and osteoclastic signalling. *J Cell Biochem.* 2002;85:825-36.
- Holloway WR, Collier FM, Aitken CJ, et al. Leptin inhibits osteoclast generation. *J Bone Miner Res.* 2002;17:200-9.
- Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry. *JAMA.* 2002;288:1889-97.
- Scott EM, Gaywood I, Scott BB. Guidelines for osteoporosis in celiac disease and inflammatory bowel disease. *Gut.* 2000;46 Suppl 1:i1-8.
- AGA Technical Review on Osteoporosis in Gastrointestinal Diseases. *Gastroenterology.* 2003;124:795-841.
- Ginard D, Riera J, Bonet N, et al. Malabsorción de lactosa en la colitis ulcerosa. Estudio de casos y controles. *Gastroenterol Hepatol.* 2003;26:469-74.
- Domènech E, Rosinach M, Maurer-Pons M, et al. Dairy products in acute inflammatory bowel disease: should they be excluded from the diet? *Gastroenterology.* 2002;122 Suppl:A 498.
- Homik J, Suárez-Almazor ME, Shea B, et al. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis (Cochrane review). En: *The Cochrane Library, Issue 1, 2002.* Oxford: Update Software.
- Homik J, Cranney A, Shea B, et al. Biphosphonates for steroid-induced osteoporosis (Cochrane review). En: *The Cochrane Library, Issue 1, 2002.* Oxford: Update Software.
- Haderslev KV, Tjellesen L, Sorensen HA, et al. Alendronate increases lumbar spine bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2000;119:639-46.
- Abitbol V, Mary JY, Roux C, et al. Osteoporosis in inflammatory bowel disease: effect of calcium and vitamin D with or without fluoride. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:919-27.
- Cranney A, Guyatt G, Griffith L, et al. Summary of Meta-analysis of therapies for postmenopausal osteoporosis. *Endocrine Reviews.* 2002;23:570-8.