

# Osteopenia y osteoporosis en la enfermedad inflamatoria intestinal

E. Garcia-Planella y E. Domènech

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

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) constituye una entidad cuya prevalencia en nuestra sociedad está aumentando en las últimas décadas (especialmente a expensas de la enfermedad de Crohn [EC]) y que afecta fundamentalmente a individuos jóvenes. Dado que se trata de procesos crónicos y de inicio en edades tempranas, todos aquellos fenómenos (médicos o no) que puedan discurrir de forma paralela a la EII y que pueden repercutir no sólo en la evolución de la propia enfermedad, sino en la calidad de vida en general y los costes económicos consecuentes para el paciente o la sociedad, son motivo de una mayor atención. Una prueba de ello es el cambio de actitud ante el manejo de un problema tan habitual en estos pacientes como es la anemia, y en la actualidad se plantean tratamientos como la ferroterapia intravenosa ambulatoria o la administración de eritropoyetina de forma temprana, que eran impensables en estos pacientes hace unos pocos años<sup>1</sup>.

En la EII coexisten diversas circunstancias que podrían afectar de forma especial al metabolismo óseo y comportar un aumento en la pérdida de masa ósea. En los últimos 5 años múltiples estudios han demostrado una elevada prevalencia de alteraciones en la densidad mineral ósea (ADMO) en pacientes afectados de EII en comparación con la población general. Este hecho ha suscitado un gran interés, dado que se considera que la densidad mineral ósea (DMO) es el principal factor determinante del riesgo de fracturas de forma independiente de la edad. Por tanto, *a priori*, este aumento de ADMO en un grupo poblacional tan joven como el que engloba a los pacientes con EII debería traducirse en un incremento de la morbilidad y, consecuentemente, en una reducción de la calidad de vida y el aumento de los costes laborales y sanitarios pertinentes. Aunque este extremo no ha sido claramente demos-

trado (fundamentalmente por la falta de estudios adecuados), no cabe duda de que el incremento del riesgo de desarrollar osteoporosis determinará, a corto plazo, cambios a nivel asistencial (cribado/diagnóstico precoz, prevención directa –fomentando la dieta rica en calcio, suplementando el tratamiento con esteroides con calcio y vitamina D– o indirecta –evitando los esteroides cuando sea posible, utilizando tratamientos que incidan positivamente sobre el metabolismo óseo–, y tratamiento). En esta revisión se abordará desde las bases fisiopatológicas de las ADMO hasta sus repercusiones clínicas y tratamiento, siempre en el contexto de la EII.

## BASES FISIOPATOLÓGICAS DE LAS ADMO EN LA EII

El tejido óseo, pese a lo que podría imaginarse, se encuentra en un proceso de constante remodelación como resultado de la actividad opuesta de osteoblastos y osteoclastos. Los primeros, derivados de células mesenquimales, son los responsables de la formación del osteoide o matriz orgánica del hueso que, posteriormente, se mineralizará. Por otra parte, los osteoclastos, células multinucleares derivadas de los monocitos, son los responsables de la resorción ósea mediante la liberación de diversas enzimas. Por tanto, todos aquellos factores que influyan en la actividad de estas células pueden determinar alteraciones en la densidad ósea; así, los aminobifosfonatos (fármacos antirresortivos) parecen actuar induciendo la apoptosis de los osteoclastos, mientras que los glucocorticoides podrían inducir la apoptosis prematura de los osteoblastos.

El desarrollo de ADMO implica un aumento en la fragilidad del hueso. Es importante destacar que en la resistencia ósea intervienen 2 factores fundamentales: densidad y calidad de la masa ósea. La densidad ósea depende del pico máximo alcanzado de masa ósea y de su pérdida; así, desde la infancia hasta los 30 años la masa ósea aumenta progresivamente hasta un valor máximo (pico de masa ósea) para, posteriormente, iniciarse una pérdida progresiva de masa ósea, más acentuada en la mujer por los cambios hormonales que aparecen durante la menopausia. Diferentes factores están implicados en el pico de masa

Correspondencia: Dra. Esther Garcia-Planella.  
Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.  
Ctra. del Canyet s/n. 08916 Badalona. Barcelona. España.  
Correo electrónico: domenech@ns.hugtip.scs.es

Recibido el 14-11-2003; aceptado para su publicación el 18-11-2003.

ósea alcanzado: factores genéticos (aún no claramente identificados) sobre los que todavía no podemos actuar, factores ambientales (estado nutricional, peso corporal, déficit de nutrientes implicados en el metabolismo óseo, consumo de tabaco, alcohol o fármacos, actividad física) y factores hormonales, todos ellos tributarios de ser modificados. La calidad de la masa ósea hace referencia a la arquitectura, el recambio óseo, la mineralización y la acumulación de microfracturas. Sobre la calidad de la masa ósea intervienen factores mecánicos (actividad física), factores sistémicos (parathormona, tiroxina, hormona del crecimiento, estrógenos y vitamina D<sub>3</sub>, que estimulan la formación ósea, o la calcitonina y los glucocorticoides, que la disminuyen) y factores locales (citocinas que estimulen la resorción, como interleucina [IL] 1, IL-6 o factor de necrosis tumoral alfa [TNF- $\alpha$ ], o la formación ósea, como factor de crecimiento similar a la insulina [IGF] 1, IGF-2 o factor de transformación del crecimiento beta [TGF- $\beta$ ]).

En el caso de los pacientes con EII, algunos de los factores que interfieren en el mecanismo de remodelación ósea podrían estar especialmente implicados en la elevada incidencia de ADMO. En primer lugar, la administración de corticoides podría tener, *a priori*, un papel destacado en la patogenia de estas alteraciones, dado que son ampliamente utilizados en estos pacientes e incluso se consideran como el estándar de oro de la terapéutica en EII. Sabemos que estas sustancias alteran el metabolismo óseo a múltiples niveles: aumentan la apoptosis de los osteoblastos, reducen la absorción intestinal y aumentan la excreción renal de calcio, inducen el hiperparatiroidismo secundario, aumentan la resorción de los osteoclastos a través de la producción de IL-1 y pueden precipitar el hipogonadismo<sup>2</sup>. Sin embargo, los estudios que han evaluado los factores de riesgo asociados a ADMO en EII arrojan resultados muy controvertidos respecto al papel de los esteroides, como se verá más adelante.

Probablemente el factor más implicado en la patogenia de las ADMO en los pacientes con EII sea la propia actividad inflamatoria; múltiples citocinas y moléculas mediadoras de la inflamación han sido involucradas en la activación de los osteoclastos y la resorción ósea, entre los que cabría citar IL-1 $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-11, IL-17, TNF- $\alpha$ , TNF- $\beta$ , TGF- $\alpha$ , factor de crecimiento endotelial [EGF] o prostaglandina E<sub>2</sub> [PGE<sub>2</sub>]. De hecho, se han descrito pérdidas de masa ósea local o generalizada en situaciones en las que existe un incremento en la producción de estas citocinas, como infecciones crónicas, leucemia, enfermedades autoinmunes o incluso alérgicas. Entre todos estos mediadores, el TNF- $\alpha$  ha merecido un especial interés, tanto por haberse demostrado su clara implicación en la fisiopatología de la EII (especialmente en la EC) como por su papel en el metabolismo óseo. Sabemos que el TNF- $\alpha$  inhibe la diferenciación de células pluripotenciales hacia osteoblastos, mientras que induce la diferenciación de los osteoclastos, inhibe la síntesis ósea de colágeno y estimula la secreción de IL-6 por parte de los osteoblastos de forma que se induce así la activación de los osteoclastos.

Recientemente se ha descrito una de las claves para el mantenimiento del equilibrio entre formación y resorción ósea, dependiente de la interacción entre osteoblastos y osteoclastos. Los osteoblastos expresan un ligando de superficie denominado RANKL (*receptor-activator of NF $\kappa$ B ligand*), que podría unirse a los precursores de los osteoclastos mediante el RANK (*receptor-activator of NF $\kappa$ B*) o al receptor soluble derivado de los osteoblastos denominado OPG (osteoprotegerina)<sup>3</sup>. La unión de RANK a RANKL induciría la expresión genética que determinaría la maduración de los osteoclastos; sin embargo, 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 constituye un factor crucial en el desarrollo de los linfocitos y la organogénesis de los ganglios linfáticos<sup>4</sup>. Se ha demostrado en un modelo animal que el déficit del gen *RANKL* se asocia al desarrollo de osteopetrosis y a la ausencia de ganglios linfáticos<sup>5</sup>. Por tanto, parece ser que la vía de regulación de RANKL-RANK-OPG constituye el nexo de unión entre metabolismo óseo y sistema inmunológico, lo que la hace especialmente atractiva para su implicación en la patogenia de las ADMO asociadas a EII.

Por último, los factores nutricionales podrían ser también determinantes en el desarrollo de ADMO de estos pacientes. El índice de masa corporal se ha mostrado como uno de los principales factores de riesgo de osteoporosis tanto en la población general como en algunas series de pacientes con EII. Sabemos que la leptina es secretada por el tejido adiposo y 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 e inhibidores de los osteoclastos mediante el aumento de la expresión de OPG<sup>6,7</sup>.

## OSTEOPENIA Y OSTEOPOROSIS: DEFINICIÓN Y DIAGNÓSTICO

La osteoporosis fue definida, de forma consensuada en el año 1993, como una enfermedad sistémica del esqueleto que se caracteriza por la disminución de la masa ósea, y se asocia a un deterioro de la microarquitectura que condiciona, a su vez, un incremento de la fragilidad y un mayor riesgo de desarrollar fracturas.

En 1994, un grupo para el estudio de la osteoporosis auspiciado por la Organización Mundial de la Salud, basándose en la relación exponencial que existe entre la DMO y las fracturas, propuso unos valores densitométricos de normalidad de la masa ósea en la mujer adulta: normal cuando el valor de T es superior o igual a -1 desviaciones estándar (DE) respecto a la media de los valores de la población adulta joven; osteopenia si el valor de T se encuentra entre -1 y -2,5 DE; osteoporosis para valores de T menores o iguales a -2,5 DE, y osteoporosis establecida para valores de T inferiores a -2,5 DE asociado a fracturas<sup>8</sup>. En el varón y en el niño se utilizan los mismos criterios, en espera de que se definan valores de densidad propios para su sexo y edad, aunque a partir de los

65 años la escala Z (número de DE respecto a la población sana de su misma edad) puede ser de mayor utilidad, dado que la pérdida fisiológica comportará que en la mayoría de los casos el valor de T rebasa el umbral por debajo de  $-2,5$ .

Para la medición de la masa ósea, la técnica con mayor precisión 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 la columna lumbar (a nivel del segmento L2-L4), que representa el hueso trabecular, y el tercio proximal del fémur (analizando el cuello femoral, constituido por hueso cortical en un 75%), triángulo de Wards y región trocánterea.

Un aspecto controvertido es la utilidad de los marcadores de recambio óseo. Los resultados de estudios recientes sugieren que en la EII<sup>9-11</sup> se produciría un desequilibrio entre la formación y la resorción ósea<sup>10</sup>, de forma que existirían niveles normales o disminuidos de los marcadores de formación y un aumento de los de resorción<sup>10,12,13</sup>. Así, los propéptidos amino y carboxiterminal del procolágeno tipo I (como marcadores de formación) y el telopéptido aminoterminal del colágeno tipo I (como marcador de resorción) no han demostrado ser de utilidad en el diagnóstico de las ADMO. Sin embargo, algunos estudios han demostrado una correlación negativa entre la DMO de columna lumbar y de cuello femoral y los niveles de telopéptido aminoterminal del colágeno tipo I<sup>10,11</sup>, sugiriendo que la combinación de marcadores y densitometría podrían predecir el riesgo futuro de fractura<sup>13</sup>, ya que la DMO puede predecir este riesgo pero no identificar de forma individual quién la presentará.

## EPIDEMIOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

Múltiples estudios han evaluado la prevalencia de ADMO (incluyendo tanto osteopenia como osteoporosis) en los pacientes con EII, que oscila entre el 5<sup>14</sup> y el 78%<sup>15</sup>.

Los factores potencialmente responsables de estas importantes variaciones en la prevalencia son diversos, y entre ellos cabría destacar la propia definición de ADMO (osteopenia, osteoporosis, ambas o tan sólo valores medios de T o Z en la DEXA), la técnica empleada para medir la masa ósea (DEXA de columna lumbar y cuello femoral u otras localizaciones), la edad y el origen de la población estudiada (tanto étnico como geográfico-climático) o las características clínicas de los pacientes estudiados (EII de inicio, proporción de pacientes con consumo previo de esteroides y/o inmunosupresores o con resecciones intestinales...). Cuando se comparan EC y colitis ulcerosa (CU), la prevalencia de osteoporosis es superior en la EC<sup>16,18,19</sup>, a pesar de que en estos estudios la actividad inflamatoria y/o el uso de esteroides es heterogéneo.

Los estudios que han evaluado la prevalencia de ADMO en el momento del diagnóstico de la EII<sup>9,16,17</sup> ofrecen resultados discordantes. En el estudio de Gosh et al<sup>16</sup> se practicó una densitometría lumbar y de antebrazo a 30 pacientes con EII; básicamente la DMO fue significativa-

mente menor en la EC que en la CU, si bien la mitad de estos últimos presentaban solamente una proctitis. El resto de variables analizadas (índice de actividad, localización, índice de masa corporal [IMC], tabaquismo, sexo, actividad física y parámetros bioquímicos) no difirieron entre EC y CU. En 23 de estos pacientes se practicó una densitometría de control al año, sin que se apreciaran diferencias respecto a la basal a pesar de que el 87% había recibido esteroides sistémicos. Schoon et al<sup>17</sup> incluyeron 68 pacientes recién diagnosticados de EII (24 EC y 44 CU) y 68 controles apareados por sexo y edad; a todos ellos se les practicó una densitometría lumbar y femoral, además de la determinación de vitamina D (verano e invierno) y una minuciosa encuesta epidemiológica (ingestión diaria de calcio y magnesio, consumo diario de alcohol, actividad física y tabaquismo). No hubo diferencias en la densitometría entre pacientes y controles, ni tampoco en los pacientes con EC respecto a la CU. El IMC, los niveles de vitamina D y el consumo de magnesio y de alcohol fueron inferiores en los pacientes con EII, aunque no se hallaron diferencias respecto a otras variables asociadas a un mayor riesgo de osteoporosis en la población general, como el consumo de calcio, el tabaquismo y la actividad física. Los factores predictivos independientes de disminución de la masa ósea en la EII fueron una duración de los síntomas ( $> 6$  meses;  $p = 0,041$ ), la edad ( $p = 0,019$ ) y un IMC  $< 20$  kg/m<sup>2</sup> ( $p = 0,006$ ). En la EII el aumento en 1 año de edad resultó en la disminución del 0,27% de la DMO, similar al descrito en la población general. En un estudio más reciente<sup>9</sup> y de características similares se compararon 34 pacientes con EII de inicio y 18 controles con síndrome de intestino irritable, y se demostró que la DMO se hallaba significativamente reducida en el momento del diagnóstico tanto en la EC como en la CU respecto al grupo control.

Existen pocos estudios que evalúen la prevalencia de ADMO en la edad pediátrica. Herzog et al<sup>20</sup> evaluaron la DMO en 43 niños con EC en remisión clínica, y se constató un valor de Z inferior a  $-2$  en el 44% de ellos; sin embargo, al ajustar estos valores densitométricos a la edad ósea, la prevalencia descendía hasta el 26%. Al igual que otros estudios en adultos, el consumo previo de esteroides no se correlacionó con una menor DMO. Gokhale et al<sup>21</sup> estudiaron un total de 92 niños con EII (51 EC, 37 CU y 4 colitis indeterminadas) y los compararon con 63 controles sanos, apreciándose que el 18 y 11% de los niños con EC presentaban valores de Z  $< -2$  a nivel lumbar y femoral, respectivamente, por sólo el 3 y 6% en los casos de CU. Tanto la EC como la CU presentaron una DMO inferior a los controles, y esta diferencia fue más marcada en el caso de las niñas y si existía consumo previo de esteroides. Por último, Boot et al<sup>22</sup> evaluaron la DMO en 55 pacientes con EII en edad pediátrica (22 EC, 33 CU). La DMO media resultó claramente inferior a la esperada, de forma más marcada en la EC, y esta disminución se correlacionaba con la dosis acumulada de esteroides y el IMC.

Respecto a la evolución de las ADMO en la EII, disponemos de diferentes estudios longitudinales<sup>23-26</sup> en los

que la pérdida anual de masa ósea a nivel lumbar varía del 3 al 6%. Esta pérdida se ha asociado en algunos estudios al uso de corticosteroides y al hiperparatiroidismo secundario<sup>18,25</sup>, si bien en otros los niveles de parathormona y la vitamina D fueron normales<sup>27,28</sup>. De hecho, la malabsorción de calcio y vitamina D cuando la EII afecta al intestino delgado se considera poco importante en la patogenia de la ADMO<sup>29-32</sup>. Parece demostrado que la síntesis de vitamina D en la piel y por acción de la exposición solar sería incluso más relevante que la absorción intestinal de vitamina D; por este motivo, factores dietéticos y climáticos podrían ser determinantes en la patogenia de ADMO en estos pacientes. En este sentido, disponemos de un primer estudio<sup>33</sup> realizado en una área mediterránea (donde los factores climáticos favorecerían una menor prevalencia de ADMO), que valora la evolución de la osteopenia en pacientes con EII, sobre 103 pacientes con EII (54 EC y 49 CU) y 18 controles sanos. Tanto a los pacientes como a los controles se les practicó una densitometría ósea lumbar basal. El 42,5% de los pacientes con EC y el 32% de las CU presentaban osteopenia, mientras que un 5,5 y 6%, respectivamente, ya presentaban osteoporosis, y la densidad ósea aparecía significativamente reducida tanto en la EC ( $p < 0,003$ ) como en la CU ( $p < 0,0001$ ), respecto a los controles. En relación a otras variables, no se halló correlación con la duración de la EII pero sí con el IMC ( $p < 0,0001$ ), si bien éste fue similar en la EC, en la CU y en los controles. En 44 de los pacientes con EII (30 EC, 14 CU) se repitió el estudio densitométrico después de una media de 21 meses sin que se observaran cambios en los pacientes con EC, a pesar de que el 50% había recibido esteroides alguna vez y el 60% había presentado brotes de actividad. En los pacientes con CU, la DMO disminuyó significativamente en la segunda densitometría (media de -2,47%); además, en los pacientes con CU que habían recibido esteroides (50%), la disminución en la DMO fue significativamente mayor.

Se han identificado ciertos factores de riesgo asociados al desarrollo de osteoporosis descritos en la población general, como los relacionados con la edad, el sexo, los factores hormonales femeninos, la actividad física, el consumo de tóxicos o fármacos, la nutrición o ciertas enfermedades endocrinas o del aparato digestivo, tal como se muestran en la tabla I. Sin embargo, en la mayoría de estudios de prevalencia de ADMO en la EII se ha intentado evaluar cuáles son los factores de riesgo asociados al desarrollo de ADMO en la EII, y se han obtenido resultados muy heterogéneos. De hecho, factores de riesgo claramente establecidos para la población general no han demostrado ser tan relevantes en la EII. Esto parece ser especialmente preocupante en el caso del consumo de esteroides; como ya se ha comentado, la correlación entre consumo previo de esteroides, dosis acumulada de esteroides o consumo actual de esteroides y existencia de ADMO en pacientes con EII ha sido muy variable. En este sentido, Bernstein et al<sup>34</sup> evaluaron el impacto del consumo de esteroides en la incidencia de fracturas en los pacientes con EII, probablemente en el estudio más amplio y de mejor diseño al

**TABLA I. Factores de riesgo de osteoporosis para la población general**

Edad
Superior a 55 años (varones)
Posmenopausia (mujeres)
Sexo
Femenino
Factores hormonales-ginecológicos
Menarquia tardía
Menopausia precoz
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
Hiperparatiroidismo
Hipogonadismo
Patología digestiva
Enfermedad inflamatoria intestinal
Enfermedad celíaca
Gastrectomía
Hepatopatía crónica (con especial interés las de naturaleza colestásica)

respecto. Para ello, a partir de un completo registro de diagnósticos se evaluaron todos los casos de diagnóstico de EII en un área geográfica determinada y que también hubiesen sido diagnosticados de fractura ósea. Para cada paciente con EII y fractura se asignaron 5 controles con EII sin fractura, apareados según sexo, edad, tipo de EII, fecha de diagnóstico y lugar de residencia. Por otra parte, a partir de un registro de prescripciones farmacológicas, se documentó el consumo de esteroides en los 2 años previos de todos los pacientes incluidos en el estudio. Sorprendentemente, el consumo de esteroides sólo se relacionó con un mayor riesgo de fracturas en la EC pero no en la CU. Estos resultados podrían indicar que las fracturas (o su principal factor de riesgo, la osteoporosis) se relacionan con la actividad de la EII más que con los propios esteroides. Nuestro grupo<sup>35</sup>, en una serie amplia que incluía una proporción similar de pacientes con corticodependencia, pacientes que habían recibido esteroides de forma aislada y pacientes que nunca los habían recibido, no halló correlación alguna entre la existencia de ADMO y el consumo de glucocorticoides.

Como ya se ha comentado, cada vez es más plausible la implicación de las citocinas inflamatorias en la patogenia de las ADMO, dada la vinculación de los mecanismos que regulan el proceso de remodelación ósea y el sistema inmunitario, lo que apoyaría la relación ADMO-actividad inflamatoria de la EII. Además, tanto la osteoporosis<sup>36</sup> como la EII parecen depender en gran medida de factores genéticos, por lo que ya se están evaluando posibles implicaciones de los polimorfismos que afectan a ciertas citocinas, con resultados todavía dispares<sup>37,38</sup>.

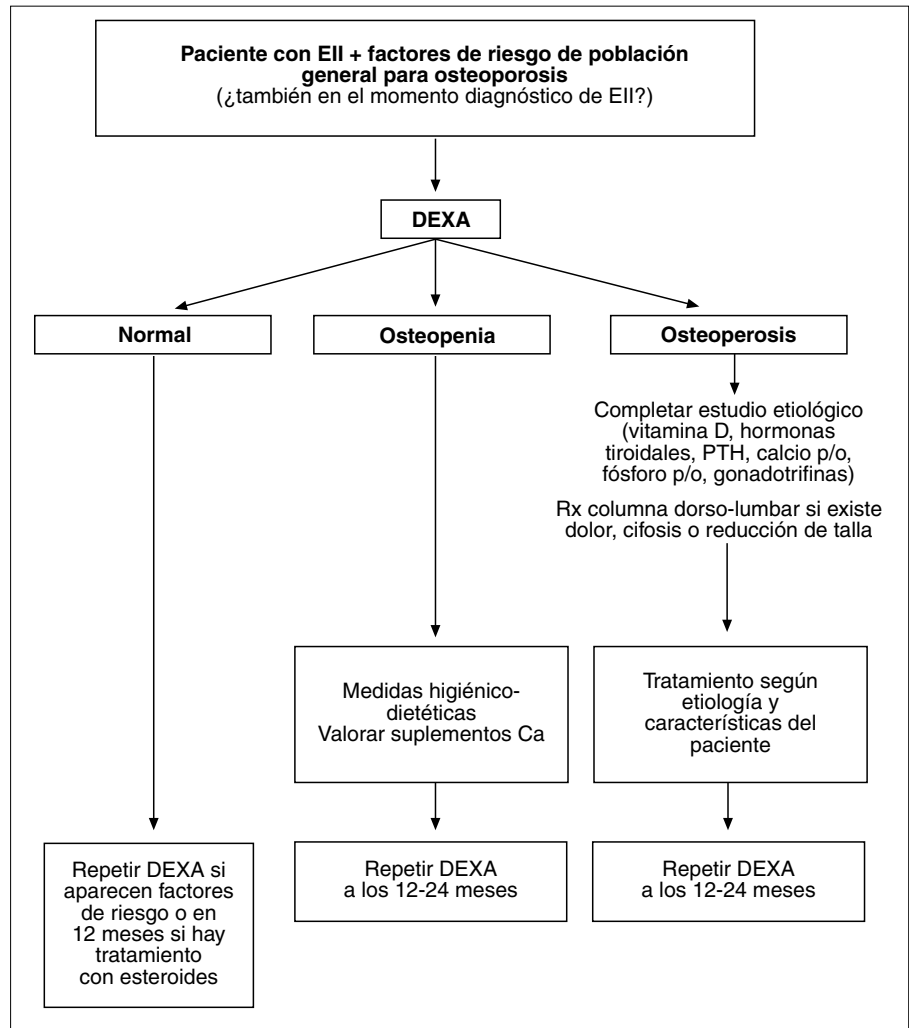


Fig. 1. Algoritmo de estudio de ADMO en la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). DEXA: densitometría dual con fuente de rayos X; PTH: hormona paratiroidea.

## CUÁNDO HAY QUE INVESTIGAR LA DMO

La Fundación Americana para el Estudio de la Osteoporosis recomienda, para la población general, el cribado mediante DEXA en todas las mujeres de más de 50 años con un factor de riesgo asociado (antecedente de fractura, antecedente familiar de osteoporosis, bajo peso corporal, tabaquismo, uso de esteroides durante más de 3 meses)<sup>39</sup>. Respecto a los pacientes con EII, no existe consenso internacional y únicamente las sociedades británica y americana de gastroenterología han publicado sendas recomendaciones sobre el estudio de las ADMO en enfermedades gastrointestinales (fundamentalmente dirigidas a pacientes gastrectomizados, afectos de EII y celíacos)<sup>40,41</sup>. Mientras las recomendaciones de la sociedad británica no descartaban la realización de DEXA en todo paciente en el momento del diagnóstico de EII, la sociedad americana consideraba que su realización en el momento del diagnóstico no estaba justificada a no ser que coexistiesen factores de riesgo para el desarrollo de osteoporosis. Por tanto, a pesar de que la EII puede considerarse una situación de riesgo elevado para el desarrollo de ADMO, no representa *per se* y por el momento una indicación contrastada de cribado con DEXA.

Ante el diagnóstico de osteoporosis en un paciente con EII, debe realizarse siempre un estudio completo para descartar otras etiologías (gonadotropinas, hormonas tiroideas, hormona paratiroidea [PTH] y metabolismo Ca/P). Es recomendable la realización de una radiografía de columna dorsolumbar en caso de osteoporosis y dolor, cifosis o descenso de la talla, con el fin de detectar fracturas vertebrales. Un esquema de estudio a considerar sería el que se muestra en la figura 1.

Por último, tampoco existe consenso sobre si son necesarios (y, en caso de serlo, cuándo deben efectuarse) controles evolutivos con DEXA, ya sea en pacientes sin ADMO o en pacientes con osteopenia. De forma general, los pacientes con osteoporosis a los que se les ha indicado tratamiento específico suelen seguir controles densitométricos anuales.

## IMPLICACIONES DEL DESARROLLO DE ADMO

No cabe duda de que la importancia del diagnóstico precoz de las ADMO radica en que son el único factor predictivo, junto al sexo y la edad, del riesgo de fracturas. Sabemos que a medida que avanza la edad (especialmen-

te a partir de los 50 años), y de forma más marcada en las mujeres, el riesgo de fracturas aumenta; por otra parte, numerosos estudios han demostrado que la densitometría ósea de absorción puede predecir el riesgo de fracturas osteoporóticas<sup>42</sup>. Sin embargo, hasta el momento resulta imposible cuantificar el riesgo de fracturas osteoporóticas; de forma general, únicamente podríamos decir que a mayor edad, menor DMO, si existen otros riesgos (antecedentes personales o familiares de fracturas), y el riesgo se eleva especialmente en el sexo femenino<sup>43</sup>.

Tanto la osteoporosis como la osteopenia cursan de forma asintomática. Las fracturas son la consecuencia del aumento de la fragilidad ósea y pueden producirse tras un mínimo traumatismo o de forma espontánea. En líneas generales, las fracturas de epifisis distal del radio son más típicas de mujeres inmediatamente después de la menopausia. Las fracturas vertebrales (más relacionadas con el consumo de esteroides) son las de mayor relevancia por su frecuencia e impacto sobre la calidad de vida; clínicamente se manifiestan como dolor dorsal o lumbar, que puede persistir entre 2 semanas y 3 meses, para luego disminuir progresivamente. En algunos pacientes pueden producirse alteraciones de la estática de la columna vertebral, disminución de la talla o cifosis dorsal, así como dolor crónico. Se ha descrito que más de la mitad de los pacientes que han presentado una fractura vertebral requieren analgesia que, en el contexto de la EII, puede suponer un problema añadido, dado el potencial efecto deletéreo de los antiinflamatorios no esteroideos en la EII. La fractura de cadera se asocia a una disminución de la masa ósea en más del 90% de los casos, es más frecuente en la mujer (relación 1:2) y a partir de los 75 años, si bien los varones la sufren de forma más precoz. Su tratamiento es más complejo, de ahí que la mortalidad e impacto en la calidad de vida sea superior a la del resto de fracturas.

Debido a la mayor prevalencia de osteoporosis en la EII, la incidencia de fracturas debería hallarse también aumentada. Lamentablemente, son pocos los estudios que han evaluado de forma específica el riesgo de fracturas en los pacientes con EII. Tras un estudio inicial realizado en Dinamarca que apuntaba hacia una mayor incidencia de fracturas en la EC pero no en la CU<sup>44</sup>, Bernstein et al<sup>45</sup> publicaron los resultados del mayor estudio de cohortes realizado al respecto, en el que se analizó la incidencia de todo tipo de fracturas en todos los pacientes diagnosticados de EII en un área geográfica determinada y se compararon con 10 controles sin EII apareados según edad, sexo y lugar de residencia, de forma que se evaluaron un total de 6.027 pacientes y 60.270 controles. La incidencia de fracturas entre los pacientes con EII fue de 98,8/100.000; esta incidencia aumentaba con la edad y resultó mayor en la CU que en la EC, probablemente debido a la mayor media de edad en la CU. La incidencia global de fracturas fue significativamente superior en la EII (tanto valorada globalmente como cuando sólo se valoraba EC o CU) que en los controles; estos resultados se repitieron para diferentes tipos de fracturas (cadera, vertebrales, antebrazo, hombro). Sin embargo, un estudio posterior que incluyó a todos los pacientes con EC diagnosticados en un área geo-

gráfica más reducida durante un período de 50 años no demostró una incidencia acumulada mayor en pacientes que en controles; además, al igual que se ha descrito en la población general, la edad (y no el consumo de esteroides o la localización anatómica de la enfermedad) fue el único factor asociado a un mayor riesgo de fractura en el grupo de pacientes con EC<sup>46</sup>. El último estudio publicado al respecto evaluó únicamente la prevalencia de fracturas vertebrales asintomáticas en un grupo de 271 pacientes con EC, a los que se practicó una densitometría ósea y una radiografía de columna dorsal y lumbar. La prevalencia global de fracturas vertebrales asintomáticas fue del 14%, de localización predominante en la columna dorsal. Contrariamente a lo esperado, la tasa de fracturas no se correlacionó ni con el consumo previo de esteroides ni con la DMO, pero sí con la edad (sólo en el caso de sexo femenino)<sup>47</sup>.

### MEDIDAS PREVENTIVAS Y TERAPÉUTICAS

El principal objetivo del gastroenterólogo ante todo paciente con EII debe dirigirse hacia la prevención de las ADMO, evitando la exposición a cualquiera de los factores de riesgo de la población general. En primer lugar, deben seguirse de forma sistemática algunas medidas de carácter dietético como no excluir los productos lácteos de la dieta, ya que estudios realizados recientemente en nuestro medio han demostrado una prevalencia de intolerancia/malabsorción de lactosa similar a la población general tanto en la EII activa como en la EII en remisión<sup>48,49</sup>, y que la exclusión de los lácteos de la dieta en estos pacientes se puede asociar a un incremento de la prevalencia de ADMO<sup>35</sup>.

En este sentido, cabe recordar que los requerimientos de calcio oscilan entre 1.000-1.500 mg/día, según la edad y la situación metabólica, y que los lácteos son la principal fuente de calcio dietético; en el caso de que el paciente no asuma una ingestión suficiente, la dieta deberá suplementarse con aportes adicionales. Fomentar la suspensión del hábito tabáquico (medida, por otra parte, fundamental en el manejo general de la EC), la detención del consumo abusivo de alcohol, la práctica habitual de ejercicio físico y una exposición solar adecuada (principal vía de obtención de vitamina D y superior a la dietética), son medidas básicas y fundamentales. En cuanto a las medidas específicas en el contexto de la EII, debemos evitar el uso reiterado de esteroides utilizando alternativas como el uso de salicilatos a dosis altas o antibióticos (en la EC), la introducción precoz de inmunomoduladores como azatioprina en pacientes que requieran esteroides, la utilización de ciclosporina intravenosa en monoterapia en los brotes graves de CU, aplicar de forma estricta los criterios de corticodependencia para que el consumo de esteroides no sea prolongado o utilizar la nutrición enteral como tratamiento específico en brotes de actividad de la EC (de elección en la edad pediátrica) o como medida adyuvante en un brote grave de actividad. En el caso de que se precise el uso de esteroides, dado que las dosis y pautas utilizadas implican su consumo durante períodos raramente inferio-

res a 2 meses, siempre debería asociarse a suplementos de calcio (1-1,5 g/día) y vitamina D (800 U/día) mientras los esteroides no se retiren de forma completa<sup>50</sup>.

Diversos metaanálisis de reciente publicación apuntan que, en la población general, los bifosfonatos son útiles en la prevención primaria y secundaria de la osteoporosis inducida por esteroides, reduciendo incluso de forma significativa la incidencia de fracturas vertebrales<sup>51</sup>; sin embargo, la calcitonina, a pesar de que demostró ser útil en el mantenimiento de la masa ósea en pacientes con consumo prolongado de esteroides, no fue superior al placebo en la prevención de fracturas femorales ni vertebrales y presentó una tasa de efectos adversos considerable<sup>52</sup>. Los estudios acerca de los efectos farmacológicos sobre la pérdida de masa ósea en pacientes con enfermedades digestivas son muy escasos y no han tenido como objetivo principal la reducción del número de fracturas, por lo que cabe decir de antemano que este aspecto no ha sido evaluado adecuadamente en la EII. Por otra parte, es cierto que los pacientes con enfermedades digestivas han estado infrarrepresentados en aquellos estudios que han evaluado fármacos antirresortivos en la prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides. Por último, cabe tener en cuenta que algunos de los fármacos utilizados (como los bifosfonatos) tienen una absorción intestinal muy baja (inferior al 5%), por lo que podría ser menor (su absorción y también su efecto) 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. Haderslev et al<sup>53</sup> efectuaron un estudio controlado y doble ciego donde se evaluó el efecto sobre la masa ósea de alendronato o placebo administrados durante 1 año en 32 pacientes con EC en remisión clínica pero con osteopenia (87%) u osteoporosis (13%) en la DEXA; únicamente 26 de los 32 pacientes fueron evaluables al final del estudio, y el grupo tratado con alendronato presentó niveles basales significativamente superiores de los marcadores de resorción ósea. El grupo de alendronato presentó un incremento significativo en la masa ósea a nivel vertebral y una tendencia no significativa hacia una mayor ganancia a nivel femoral, lo que concordaría con los datos obtenidos en la población general, si bien el tamaño de la muestra y la inactividad de la EC limitan de forma importante el valor de los resultados.

Abitbol et al<sup>54</sup> publicaron los resultados de un estudio a doble ciego y controlado con placebo, que comparó la administración de 1.000 mg de calcio + 800 U de vitamina D, asociados a 150 mg de fluoruro o placebo al día, durante 12 meses, en 94 pacientes con EII (83 EC, 11 CU) y disminución de un mínimo de 2 DE de la DMO respecto a la media poblacional. En ambos grupos de tratamiento se consiguió un aumento significativo de la DMO lumbar respecto a los valores basales, sin que se apreciaran diferencias entre ellos. Tampoco se advirtieron diferencias según los pacientes estuviesen bajo tratamiento esteroideo o no

(lo que constituyó un criterio de estratificación en el momento de la inclusión en el estudio), ni según el grado de actividad inflamatoria.

Por último, Siffledeen et al<sup>55</sup> comunicaron los resultados obtenidos sobre 154 pacientes con EC y osteopenia u osteoporosis, que fueron aleatorizados para recibir etidronato oral, 400 mg/día, o placebo durante 14 días, seguidos de carbonato cálcico 500 mg + 400 U de vitamina D durante 76 días, y este ciclo terapéutico se repitió en 8 ocasiones durante un período total de 24 meses. Tras 2 años de tratamiento, la DMO aumentó de forma similar en ambos grupos terapéuticos, sin que se hallaran diferencias en los subgrupos de pacientes con consumo de esteroides o con alteraciones más marcadas en la DMO basal.

Por tanto, y en espera de estudios más amplios y de diseño adecuado, la administración de calcio y de vitamina D parece ser útil y segura en los pacientes con EII y ADMO, independientemente del grado de pérdida de masa ósea o del tratamiento concomitante con esteroides.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Gasche C. Anemia in IBD: the overlooked villain. *Inflam Bowel Dis* 2000;6:142-50.
2. Vleggaar FP, Van Buuren HR, Wolfhagen FHJ, Schalm SW, Pols HAP. Prevention and treatment of osteoporosis in primary biliary cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:617-21.
3. Aubin JE, Bonnellye E. Osteoprotegerin and its ligand: a new paradigm for regulation of osteoclastogenesis and bone resorption. *Osteoporos Int* 2000;11:905-13.
4. 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.
5. Kong YY, Feige U, Sarosi I, Bolon B, Tafuri A, Morony S, et al. Activated T cells regulate bone loss and joint destruction in adjuvant arthritis through osteoprotegerin ligand. *Nature* 1999;402:304-9.
6. Girdeladze JO, Drevon CA, Syversen U, Reseland JE. 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.
7. Holloway WR, Collier FM, Aitken CJ, Myers DE, Hodge JM, Malakellis M, et al. Leptin inhibits osteoclast generation. *J Bone Miner Res* 2002;17:200-9.
8. Kanis J, Melton L, Christiansen C, Joston CCJ, Khaltayev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994;9:113-41.
9. Lamb EJ, Wong T, Smith DJ, Simpson DE, Coakley AJ, Moniz C, Muller AF. Metabolic bone disease is present at diagnosis in patients with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1895-902.
10. Bregenzler N, Erban P, Albrich H, Schmitz G, Feuerbach S, Schölmerich J, et al. Screening for osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease by using urinary N-telopeptides. *Eur J Gastroenterol* 2002;14:599-605.
11. Pollak RD, Karmely F, Eliakim R, Ackerman Z, Rachmilewitz D. Increased urinary N-telopeptide cross-linked type 1 collagen predicts bone loss in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:699-704.
12. Silvennoinen JA, Risteli L, Kartunnen TJ, Risteli J. Increased degradation of type 1 collagen in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1997;38:223-8.
13. Melton LJ, Khosla S, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Riggs BL. Relationship of bone turnover to bone density and fractures. *J Bone Miner Res* 1997;12:1083-91.

14. Silvennoinen JA, Karttunen TJ, Niemela SE, Manalius JJ, Lehtola JK. A controlled study of bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1995;37:71-6.
15. Bjarnason I, Macpherson A, Mackintosh C, Buxton-Thomas M, Forgaes I, Moniz C. Reduced bone density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1997;40:228-33.
16. Gosh S, Cowen S, Hannan WJ, Ferguson A. Low bone mineral density in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis, at diagnosis. *Gastroenterology* 1994;107:1031-9.
17. Schoon EJ, Blok BM, Geerling BJ, Russel MG, Stockbrügger RW, Brummer RJ. Bone mineral density in patients with recently diagnosed inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000;119:1203-8.
18. Bernstein CN, Seeger LL, Sayre JW, Anton PA, Artinian L, Shanahan F. Decreased bone density in inflammatory bowel disease is related to corticosteroid use and not disease diagnosis. *J Bone Miner Res* 1995;10:250-6.
19. Jahnsen J, Falch JA, Aadland E, Mowinckel P. Bone mineral density is reduced in patients with Crohn's disease but not in patients with ulcerative colitis: a population based study. *Gut* 1997;40:313-9.
20. Herzog D, Bishop N, Glorieux F, Seitman EG. Interpretation of bone mineral density values in pediatric Crohn's disease. *Infl Bowel Dis* 1998;4:261-7.
21. Gokhales R, Favus MJ, Karrison T, Sutton MM, Rich B, Kirschner BS. Bone mineral density assessment in children with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1998;114:902-11.
22. Boot AM, Bouquet J, Krenning EP, de Munick Keizer-Schrama SMPF. Bone mineral density and nutritional status in children with chronic inflammatory bowel disease. *Gut* 1998;42:188-94.
23. Motley RJ, Crawley EO, Evans C, Rhodes J. Increased rate of spinal trabecular bone loss in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1988;29:1332-6.
24. Roux C, Abitbol V, Chaussade S, et al. Bone loss in patients with inflammatory bowel disease: a prospective study. *Osteoporos Int* 1995;5:156-60.
25. Motley R, Clements D, Evans WD, et al. A four-year longitudinal study of bone loss in patients with inflammatory bowel disease. *Bone and Mineral* 1993;23:95-104.
26. Clements D, Motley RJ, Evans WD, et al. Longitudinal study of cortical bone loss in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:1055-60.
27. Silvennoinen JA. Relationship between vitamin D, parathyroid hormone and bone mineral density in inflammatory bowel disease. *J Intern Med* 1996;239:131-7.
28. Scharla SH, Minne HW, Lempert UG, et al. Bone mineral density and calcium regulating hormones in patients with inflammatory bowel disease (Crohn's disease and ulcerative colitis). *Exp Clin Endocrinol* 1994;102:44-9.
29. Driscoll RHJ, Meredith SC, Sitrin M, Rosenberg IH. Vitamin D deficiency and bone disease in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1982;83:1252-8.
30. Compston JE, Creamer B. Plasma levels and intestinal absorption of 25-hydroxyvitamin D in patients with small bowel resection. *Gut* 1997;18:171-5.
31. Hessov I, Mosekilde L, Melsen F, et al. Osteopenia with normal vitamin D metabolites after small-bowel resection for Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1984;19:691-6.
32. Jahnsen J, Falch JA, Mowinckel P, Aadland E. Vitamin D status, parathyroid hormone and bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 2002;37:192-9.
33. Dinca M, Fries W, Luissetto G, Peccalo F, Bottega F, Leone L, et al. Evolution of osteopenia in inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1999;94,5:1292-7.
34. Bernstein CN, Blanchard JF, Metge C, Yogendran M. The association between corticosteroid use and development of fractures among IBD patients in a population-based database. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1797-801.
35. Holgado S, Garcia-Planella E, Mañosa M, Sanmartí M, Valls-Roc M, Domènech E, et al. Bone mass and inflammatory bowel disease. *Ann Rheum Dis* 2003;62:532.
36. Ralston SH. Genetic control of susceptibility to osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:2460-6.
37. Schulte CMS, Dignass AU, Goebell H, Röher HD, Schulte KM. Genetic factors determine extent of bone loss in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000;119:909-20.
38. Schulte CM, Goebell H, Röher HD, Schulte KM. Genetic determinants of IL-6 expression levels do not influence bone loss in inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2001;46:2521-8.
39. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry. *JAMA* 2002;288:1889-97.
40. Scott EM, Gaywood I, Scott BB. Guidelines for osteoporosis in celiac disease and inflammatory bowel disease. *Gut* 2000;46(Suppl 1):1-8.
41. AGA Technical Review on Osteoporosis in Gastrointestinal Diseases. *Gastroenterology* 2003;124:795-841.
42. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996;312:1254-9.
43. Arden NK, Cooper C. Assessment of the risk of fracture in patients with gastrointestinal disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:865-8.
44. Vestergaard P, Krogh K, Rejmark L, Laurberg S, Mosekilde L. Fracture risk is increased in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis. *Gut* 2000;46:176-81.
45. Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, Wajda A, Yu N. Incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. A population-based study. *Ann Int Med* 2000;133:795-9.
46. Loftus EV, Crowson CS, Sandborn WJ, Tremaine WJ, O'Fallon WM, Melton III J. Long-term fracture risk in patients with Crohn's disease: a population-based study in Olmsted County, Minnesota. *Gastroenterology* 2002;123:468-75.
47. Stockbrügger RW, Schoon EJ, Bollani S, Mills PR, Israeli E, Landgraf L, et al. Discordance between the degree of osteopenia and the prevalence of spontaneous vertebral fractures in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:1519-27.
48. Ginard D, Riera J, Bonet N, Barranco L, Reyes J, Escarda A, et al. Malabsorción de lactosa en la colitis ulcerosa. Estudio de casos y controles. *Gastroenterol Hepatol* 2003;26:469-74.
49. Domènech E, Rosinach M, Maurer-Pons M, Deselaers A, Garcia-Planella E, Bernal I, et al. Dairy products in acute inflammatory bowel disease: should they be excluded from the diet? *Gastroenterology* 2002;122(Suppl):A498.
50. Homik J, Suárez-Almazor ME, Shea B, Cranney A, Wells G, Tugwell P. Calcium and vitamin D for corticosteroid-induced osteoporosis (Cochrane review). En: *The Cochrane Library, Issue 1 Oxford: Update Software, 2002.*
51. Homik J, Cranney A, Shea B, Tugwell P, Wells G, Adachi R, et al. Biphosphonates for steroid-induced osteoporosis (Cochrane review). En: *The Cochrane Library, Issue 1 Oxford: Update Software, 2002.*
52. Cranney A, Welch V, Adachi JD, Homik J, Shea B, Suárez-Almazor ME, et al. Calcitonin for preventing and treating corticosteroid-induced osteoporosis (Cochrane review). En: *The Cochrane Library, Issue 1 Oxford: Update Software, 2002.*
53. Haderslev KV, Tjellesen L, Sorensen HA, Staun M. Alendronate increases lumbar spine bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2000;119:639-46.
54. Abitbol V, Mary JY, Roux C, Soulés JC, Belaiche J, Dupas L, et al. Osteoporosis in inflammatory bowel disease: effect of calcium and vitamin D with or without fluoride. *Aliment Pharmacol Ther* 2002;16:919-27.
55. Siffledeen J, Chalmers-Nixon T, Fedorak RN, Siminoski K, Steinhart H. Etidronate plus calcium and vitamin D is equivalent to calcium and vitamin D alone in preventing bone mineral density loss in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2002;122(Suppl):A62.