

Alteraciones del metabolismo óseo en los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal

J. Legido, J. P. Gisbert, J. M. Pajares y J. Maté

Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid

ABREVIATURAS

Enfermedad inflamatoria intestinal (EII), enfermedad de Crohn (EC), colitis ulcerosa (CU), densitometría ósea (DXA), densidad mineral ósea (DMO), paratohormona (PTH), hormona gonadotrópica (GH), interleuquina (IL), factor de necrosis tumoral (TNF), factor de crecimiento tipo insulina (IGF), factor de crecimiento tumoral (TGF), índice de masa corporal (IMC), N-telopéptidos del colágeno tipo 1 (Ntx).

INTRODUCCIÓN

Las alteraciones del metabolismo óseo en los pacientes afectados de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) han despertado un creciente interés en los últimos años; en gran parte esto es debido a su elevada prevalencia, estimada entre el 40-50% en el caso de la osteopenia y del 5 al 30% en lo que respecta a la osteoporosis (1-3).

La presencia en estos pacientes de alteraciones del metabolismo óseo constituye un problema de gran relevancia clínica debido al incremento en el riesgo de fracturas óseas, principalmente a nivel de la columna dorsolumbar (4,5).

Los objetivos de esta revisión son: a) evaluar la importancia de las alteraciones del metabolismo óseo en el contexto de las manifestaciones extradigestivas de la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC); b) analizar los diferentes factores de riesgo que se presentan en estos pacientes, de los cuales, aparte de los ya conocidos para la población general, se añaden otros propios de su enfermedad, fundamentalmente derivados del uso de corticoides y de la malabsorción típica de la EII; c) evaluar la utilidad de la densitometría (DXA) de cadera y columna lumbar, además de los diferentes parámetros bioquímicos de resorción y osteoformación óseas que se han postulado como marcadores de alteraciones en el metabolismo óseo en la EII y de probable utilización como método de cribado y diagnóstico; y d) exponer las diferentes estrategias de prevención de la osteoporosis y osteopenia, así como

las opciones terapéuticas en función de los hallazgos encontrados, con el objeto de conseguir un mejor tratamiento multidisciplinario e integral de la EII.

PREVALENCIA DE LAS ALTERACIONES DEL METABOLISMO ÓSEO EN LA EII

Las alteraciones del metabolismo óseo pueden dividirse en osteopenia y osteoporosis dependiendo de la gravedad de la pérdida de densidad mineral ósea (DMO) observada en la DXA. La DMO se expresa en g/cm², y se recurre para su interpretación a los índices T y Z. El índice Z compara al paciente con una población ajustada a edad, sexo y peso; mientras que el índice T lo compara con personas del mismo sexo que se encuentran en su pico de masa ósea (alrededor de los 30 años de edad). Según la OMS, existe osteoporosis cuando el índice T es más de 2,5 desviaciones estándar por debajo de la media poblacional, existiendo osteopenia cuando está entre 1 y 2,5 desviaciones estándar.

Según la amplia mayoría de estudios, en la EII aparece osteopenia en el 40-50% y osteoporosis en el 2-30% (1-3,6-12).

Diferencias en la prevalencia de osteopenia y osteoporosis entre EC y CU

A pesar de que debería esperarse una mayor prevalencia de alteraciones del metabolismo óseo en los pacientes con EC, al encontrarse afectado el intestino delgado y producirse una disminución en la absorción de calcio y vitamina D, la mayoría de los estudios más recientes no encuentran diferencias significativas en la prevalencia de osteoporosis entre los pacientes con CU y EC (3,5,6,9,13). Sin embargo, hay autores que obtienen resultados diferentes. Así, por ejemplo, Pollak y cols. (10) encontraron una tendencia a una menor DMO en la EC con respecto a la CU, no relacionada con la edad, la duración de la enfermedad, el índice de masa corporal o la dosis acumulada de corticoides, resultando los índices Z medidos mediante DXA estadística-

mente menores en los pacientes con EC. Parecidos resultados se hallaron en otros dos estudios (14,15). Por su parte, Ardizzone y cols. (16) describieron un 55% de osteoporosis y un 37% de osteopenia, mientras que en la CU fueron del 67 y 18%, sin hallarse diferencias estadísticamente significativas entre ambas enfermedades. En este estudio el recambio óseo se encontraba aumentado en la EC. Por último, Boot y cols. (17) llegaron a la conclusión de que los niños con EC tenían una DMO en la columna lumbar significativamente menor que los que padecían CU.

¿Existen ya alteraciones del metabolismo óseo en el momento del diagnóstico de la EII?

En este aspecto existen discrepancias entre los diferentes investigadores. Así, por ejemplo, Lamb y cols. (18) demostraron una reducción en la DMO en los pacientes con EII ya en el momento del diagnóstico, previamente al inicio del tratamiento corticoideo. Por su parte, Ghosh y cols. (15) describieron que la DMO en los pacientes diagnosticados recientemente de EC era menor con respecto a la población general, mientras que los afectos de CU de reciente comienzo no presentaban diferencias. Esto se puede atribuir a la menor edad y mayor DMO en los pacientes con CU que se objetivaba en este estudio. Pueden ponerse otras objeciones a este último trabajo, como son el pequeño tamaño muestral, el amplio intervalo de edades (14-83 años) y la ausencia de información sobre el porcentaje de mujeres menopáusicas. En contraposición a estos trabajos, Schoon y cols. (9), en un reciente estudio caso-control, concluyeron que la DMO en los pacientes recientemente diagnosticados de EII no estaba disminuida de manera significativa con respecto a los controles. Por tanto, los estudios mencionados sugieren que el desarrollo de osteoporosis se debe tanto a mecanismos relacionados con la propia enfermedad (actividad inflamatoria, malabsorción, etc.) como con su tratamiento (corticoides).

¿Está disminuida la DMO en los pacientes pediátricos con EII?

Existen pocos estudios en este grupo poblacional. En uno de ellos (17) se demuestra una reducción en la mineralización ósea, así como una DMO disminuida en la columna lumbar; la DMO se correlacionó negativamente con el retraso en la maduración ósea y la pubertad. Por su parte, Semeao y cols. (19) informan de 5 niños con EII que presentaron fracturas vertebrales por compresión; en todos ellos se encontró una DMO muy por debajo de la media poblacional.

FISIOPATOLOGÍA

El hueso es un tejido dinámico en el que, de forma constante y coordinada, se desarrolla una actividad osteoblástica (de formación) y osteoclástica (de resorción) que da lugar al denominado remodelado óseo. El resultado final debe ser un equilibrio entre ambos; así, cuando predomina la resorción frente a la formación el balance resulta en una pérdida de masa ósea, del mismo modo que cuando existe un déficit de formación.

En la regulación del remodelado óseo están implicados distintos factores: mecánicos, sistémicos [efecto de distintas hormonas y proteínas: paratohormona (PTH), tiroxina, hormona gonadotrópica (GH), estrógenos y vitamina D, que estimulan la formación ósea, y la calcitonina y los glucocorticoides que la disminuyen], y locales (acción de distintas citocinas que estimulan la resorción [interleuquinas (IL-1 y IL-6) o factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa)] o la formación ósea [factores de crecimiento tipo insulina (IGF-1 y IGF-2) o factor de crecimiento tumoral beta (TGF-beta)].

En los pacientes afectos de EII se ha objetivado una estrecha relación entre el grado de actividad de la enfermedad y la disminución de la masa ósea, mediado a través de la liberación de ciertas citocinas. Así, en la EC se produce un incremento en los niveles de TNF-alfa e IL-6, las cuales estimulan la actividad de los osteoclastos, dando lugar a una alteración en el remodelado óseo, con predominio de la resorción. En cambio, en la CU las citocinas predominantes son IL-4 y IL-10, desconociéndose su acción sobre el remodelado óseo (20).

Existen controversias sobre si en la disminución de la densidad mineral ósea influye más la reducción en la formación o el aumento en la resorción óseas. En una reciente publicación holandesa se objetivó una disminución en la formación ósea y niveles normales de resorción en pacientes con EC de larga evolución (21). En cambio, según otros trabajos (11,18,22,23) la disminución de DMO es debida principalmente a un incremento en la resorción ósea.

ETIOPATOGENIA Y FACTORES DE RIESGO

1. *Empleo de glucocorticoides*: el uso de corticoides en la EII es, sin duda, uno de los factores más determinantes en la aparición de alteraciones del metabolismo óseo en estos pacientes. Durante el primer año de tratamiento se produce una importante pérdida de la masa ósea, prosiguiendo en menor grado posteriormente (9,24). Los corticoides tienen un efecto inhibitorio directo sobre los osteoblastos, alterando su actividad en la transcripción génica. Asimismo, disminuyen la cantidad de calcio absorbido y aumentan su excreción en orina. El resultado es una reducción en el calcio total corporal, que produce un incremento secundario de la PTH, la cual a su vez estimula la actividad de los osteoclastos. Los corti-

coides tienen un efecto supresor directo sobre la función hipofisaria, induciendo una disminución en la producción de testosterona y estrógenos (25).

En un estudio británico (26) se demostró una mayor prevalencia de osteoporosis en pacientes con EII que estaban en tratamiento con esteroides orales en comparación con los que no los tomaban. Asimismo, la dosis acumulada de corticoides se correlacionó significativamente con la DMO de columna lumbar y cuello femoral. Además, la dosis media diaria fue mayor en los pacientes con osteoporosis y osteopenia. En un estudio alemán, realizado en 25 pacientes en brote agudo de EC, se demostró una disminución en la DMO a los tres meses de comenzado el tratamiento, lo que recalca el efecto a corto plazo de los corticoides sobre el metabolismo óseo (27). Sin embargo, Habtezion y cols. (28) encontraron que la dosis acumulada no era un buen predictor de pérdida de masa ósea, no afectándose esta última por la dosis de esteroides empleados en los brotes agudos. En un estudio holandés se demostró un mayor uso de corticoides en pacientes con osteoporosis, con una correlación negativa entre la dosis acumulada de esteroides y el *Z-score* de la DXA en la columna lumbar, además de establecer como variable independiente la dosis acumulada total de esteroides (29). En otro interesante trabajo del mismo país se dividió a los pacientes en tres grupos: los que nunca habían tomado corticoides, los que previamente al análisis los habían recibido, y los corticodependientes, hallándose los valores más bajos de DMO en estos últimos. Cerca de dos tercios de los pacientes que no habían tomado nunca corticoides presentaban una DMO normal, mientras que en el grupo de los corticodependientes esta situación se daba en menos de la mitad (2). También se demostró una menor DMO en relación con la dosis acumulada de esteroides, hecho este último que contrasta con los hallazgos de otros autores (10). En un trabajo realizado en pacientes pediátricos se encontró una correlación negativa significativa entre la terapia esteroidea y la DMO de columna espinal y total (17). En contraposición a estos trabajos, Bjarnason y cols. (11) no hallaron relación entre la DMO y el empleo actual o previo de corticoides.

En resumen, podría afirmarse que el uso de corticoides constituye uno de los principales factores de riesgo para desarrollar osteoporosis, siendo la pérdida de masa ósea más importante en los primeros meses de tratamiento. Este efecto negativo se correlaciona en la mayoría de los estudios con la dosis acumulada total del fármaco.

2. *Sexo*: en la mayoría de los estudios no se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en la DMO entre hombres y mujeres (3,10,12,28); no obstante, en algunas publicaciones (2,26) sí se demuestra mayor prevalencia de osteoporosis en el sexo masculino (dentro de los pacientes afectados de EC), llegando a considerarse esta variable como factor de riesgo independiente.

3. *Duración de la enfermedad*: De Jong y cols. (29) hallaron una relación estadísticamente significativa entre la prevalencia de osteoporosis y la duración de la EC. Por

su parte, Habtezion y cols. (28) demostraron una menor DMO en los enfermos con una mayor duración de la enfermedad, pero esta diferencia no fue significativa cuando se ajustó por la edad. De igual modo, Pollak y cols. (10) no encontraron diferencias en la duración de la enfermedad entre los pacientes con y sin osteoporosis. Por último, en un estudio sobre pacientes pediátricos no se observó relación alguna entre la duración de la enfermedad y la DMO total y de columna espinal (17).

4. *Actividad de la enfermedad*: en la mayoría de los estudios no se ha demostrado una relación entre el grado de actividad de la propia enfermedad y la presencia de osteoporosis (2,11,26,28). Esto puede deberse a que la valoración de la actividad de la enfermedad se realiza en un momento puntual y no durante un largo periodo de tiempo, lo cual probablemente demostraría la relación entre la actividad inflamatoria y la disminución de la DMO, algo que tarda en producirse meses o años. No obstante, algunos pacientes afectados de EII presentan ya una disminución en la DMO en el momento del diagnóstico, antes incluso de haber recibido ningún tratamiento (6), habiéndose especulado sobre la posibilidad de que algunas citocinas relacionadas con el proceso inflamatorio agudo medien la aparición de alteraciones en el metabolismo óseo.

5. *Localización de la enfermedad*: a pesar de que teóricamente los pacientes con afectación de intestino delgado (en la EC) deberían presentar menor absorción de calcio y vitamina D y por ende mayor grado de osteopenia, en la mayoría de las publicaciones no se ha demostrado relación entre la prevalencia de osteoporosis y la localización de la enfermedad (11,28,29). Como excepción, algunos autores han descrito una menor DMO en la columna lumbar y cuello femoral en los enfermos que presentaban afectación yeyunal (26).

6. *Cirugía de resección previa*: según la mayoría de los estudios parece existir una relación entre la prevalencia de alteraciones en el metabolismo óseo y las resecciones intestinales previas en los pacientes con EC y CU. En un trabajo de De Jong y cols. (29) se apreció una correlación estadísticamente significativa entre la osteoporosis y el antecedente de resección intestinal, además de con la longitud del segmento resecado. Pollak y cols. (10) encontraron una menor densidad mineral ósea en los pacientes con ileostomía, tanto en la DXA de columna lumbar como en la de cuello femoral. Asimismo, en otro estudio, la DMO fue significativamente menor en la DXA de cadera en pacientes con ileostomía previa (26). No obstante, como es habitual, existen estudios discordantes que no encuentran relación entre la DMO y la resección previa en población adulta (2) e infantil (17) afecta de EII.

7. *Déficit de vitamina D y calcio*: el déficit de vitamina D se presenta con mucha frecuencia en los pacientes con EII, llegando a describirse hasta en el 65% de los casos según varios estudios (6). Este problema se debe en parte a la escasa ingesta de leche y derivados. Así, Silvennoi-

nen y cols. (7) encontraron que la ingesta de calcio por debajo de 1 g al día era más común en los pacientes afectados de EC que en los sujetos sanos. Sin embargo otros autores no han podido demostrar esta correlación (28). Pollak y cols. (10) no demostraron asociación entre el nivel de vitamina D y la presencia o no de osteoporosis en estos pacientes. Sin embargo, en un estudio realizado en pacientes pediátricos se objetivó una deficiencia de vitamina D en un 10% de los sujetos, algo que puede sugerir un papel etiopatogénico en la pérdida de masa ósea (17). Otro factor añadido es la malabsorción producida en estos pacientes por la propia enfermedad y las resecciones intestinales a que con frecuencia se ven sometidos.

8. *Actividad física*: en la mayoría de los estudios realizados en pacientes con EII no se ha demostrado relación alguna entre la actividad física y la prevalencia de osteoporosis y disminución de DMO, tanto en población adulta (26,28) como en niños (17).

9. *Factores genéticos*: el balance entre las citocinas pro y antiinflamatorias influye en los mecanismos de inflamación crónica y resorción ósea (24,30,31). La IL-6 e IL-1 desempeñan un papel central en la estimulación paracrina de los osteoclastos y en la regulación del proceso de resorción. En un estudio alemán se ha demostrado que algunas variaciones genéticas en el gen de IL-6 y de IL-1 identifican a pacientes con riesgo de incremento en la pérdida de masa ósea (30).

10. *Índice de masa corporal (IMC)*: como es sabido, el índice de masa corporal se define como el cociente entre el peso corporal (en kilos) y el cuadrado de la estatura (en metros). De Jong y cols. (29) demostraron un nivel significativamente menor de IMC en los pacientes afectados de EC y osteoporosis con respecto a los enfermos que no presentaban esas alteraciones en el metabolismo óseo. En un estudio en niños con EII se encontró un menor IMC con respecto a la población infantil sana (17); además, en el 22% de los casos se encontró un bajo nivel de IGF-I (*insulin-like growth factor 1*). Esta disminución en el IMC podría deberse a una malnutrición como consecuencia de la malabsorción o a una mayor actividad de la enfermedad. Además, en varios trabajos se ha objetivado una correlación positiva entre la densidad mineral ósea (DMO) y el índice de masa corporal (IMC), de modo que un valor bajo de este último constituye uno de los mejores predictores de pérdida de tejido óseo (26,28,32).

11. *Hormonas sexuales*: en la EII se produce una alteración en la función hormonal sexual debido a los efectos inhibitorios en la función hipofisaria de la propia enfermedad y del empleo de glucocorticoides, siendo frecuente en estos pacientes la amenorrea y el hipogonadismo (6). Robinson y cols. (33) midieron en un estudio la testosterona sérica total, las gonadotropinas y algunos marcadores de remodelado óseo, encontrando una asociación estadísticamente significativa entre la testosterona total y la osteocalcina, no explicada por la edad ni por el uso de esteroides.

12. *Vitamina K*: en un estudio holandés se apreciaron niveles significativamente menores de vitamina K en pacientes con EC en comparación con los controles sanos (34). Esta vitamina es un cofactor en la carboxilación de la osteocalcina, una proteína esencial en la unión del calcio al hueso. De este modo, unos niveles altos de osteocalcina circulante libre o decarboxilada representan un marcador sensible de la deficiencia de vitamina K.

13. *Hábito tabáquico y enólico*: en la mayoría de los trabajos realizados en sujetos afectados de EII no se observa una diferencia en la prevalencia de osteoporosis entre pacientes fumadores y no fumadores (2,26,28,29). Por el contrario, Silveinnoinen y cols. (23) objetivaron una menor densidad mineral ósea ajustada por la edad en las mujeres fumadoras o ex-fumadoras frente a las no fumadoras, aunque no se demostraron diferencias en el caso de los varones. En cuanto al hábito alcohólico, Robinson y cols. (26) no encontraron relación entre la densidad mineral ósea y la ingesta de alcohol.

RELEVANCIA CLÍNICA DE LAS ALTERACIONES DEL METABOLISMO ÓSEO EN LA EII

Las alteraciones del metabolismo óseo (osteoporosis y osteopenia) se asocian con un alto riesgo de fracturas de la columna vertebral, cadera y radio, causando una significativa morbimortalidad. Estas fracturas se manifiestan clínicamente con dolor de espalda crónico, pérdida de estatura, deformidad espinal y discapacidad. En la mayoría de las publicaciones se ha objetivado un aumento en la prevalencia de fracturas en los pacientes con EC y CU, con un aumento del riesgo relativo con respecto a la población sana de aproximadamente 1,5 (4,5,35).

En el primero de estos trabajos (4), realizado en pacientes con EC, se evidenció que la DMO de columna lumbar estaba significativamente reducida en los pacientes que presentaban fracturas, no ocurriendo lo mismo con la DMO de cadera. La prevalencia de fracturas vertebrales osteoporóticas fue del 22%, siendo mayor en los pacientes que presentaban osteoporosis con respecto a los que sufrían osteopenia. Asimismo, la presencia de una fractura aumentaba el riesgo de posteriores fracturas vertebrales en 10 veces. También se objetivó una escasa relevancia clínica de las fracturas, siendo silentes en 30 de los 34 pacientes que padecían tal lesión.

En concordancia con lo expuesto previamente, Arden y cols. (36) demostraron una incidencia de fracturas de un 40% mayor con respecto a la población general (12), con un incremento significativo de las fracturas de columna lumbar, cadera, muñeca y costilla. Parecidos resultados se obtuvieron en otro estudio publicado recientemente, con un riesgo de fractura de cadera en estos pacientes del 60% (37).

En un estudio multicéntrico publicado por Stockbrügger y cols. (2) se establecieron tres grupos: corticodependientes, pacientes que nunca habían recibido corticoides

y aquellos que en el momento actual no estaban tomándolos pero que en algún momento de su vida sí lo habían hecho. Se encontró una prevalencia global de fracturas vertebrales del 14%, no apreciándose diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. Todas las fracturas objetivadas mediante técnicas de imagen cursaron de manera asintomática. En este sentido, Jahnsen y cols. (14) hallaron fracturas en el 27% de 60 pacientes con EC.

Finalmente, en una serie de 5 casos de niños afectados de EC con fracturas vertebrales, se apreció una reducción significativa de la DMO en todos ellos. Presentaban como características comunes el sexo femenino, la enfermedad grave con afectación ileal y de colon ascendente, la gran frecuencia de ingresos hospitalarios y la alta exposición a glucocorticoides (19).

En contraposición a los trabajos previos, Loftus y cols. (38) no encontraron aumento en el riesgo de fracturas en los pacientes con EC con respecto a la población sana. Mediante un estudio de cohortes se objetivó una incidencia acumulada del 36 frente al 32% de los controles, existiendo un riesgo relativo de 0,9. La única variable clínica asociada de manera significativa con el incremento en el riesgo de fracturas fue la edad.

Tratamiento de las fracturas patológicas: en caso de producir sintomatología (poco frecuente), recomendamos reposo relativo, rehabilitación encaminada a corregir posturas anómalas y aumentar el tono muscular, calor local y analgesia, intentando evitar los antiinflamatorios no esteroideos por su efecto deletéreo sobre la propia EII.

Podría concluirse, por tanto, que en la mayoría de los estudios analizados se ha demostrado un aumento en el riesgo de fracturas óseas en los pacientes afectados de EII en tratamiento corticoideo; estas suelen cursar de manera asintomática y su prevalencia se correlaciona con la DMO.

DIAGNÓSTICO

Uno de los aspectos más controvertidos en el tema que nos ocupa es el referido a los métodos de diagnóstico para determinar las alteraciones en el metabolismo óseo. El más empleado y de primera elección para valorar la DMO es la DXA de columna lumbar y cuello del fémur (10,20,39-41).

En la mayoría de las publicaciones se objetiva una mayor disminución de la DMO en el cuello femoral que en la columna lumbar (10,11,29).

¿Se debe realizar cribado de osteoporosis a todos los pacientes con EII?

Gran parte de los autores se muestran de acuerdo en realizar cribado mediante DXA únicamente a los pacientes que presenten ciertos factores de riesgo para osteoporosis, entre ellos el uso prolongado de corticoides (más de

3 meses por año), y en las personas de mayor edad (fundamentalmente mujeres mayores de 65 años o mayores de 50 con historia familiar de osteoporosis, antecedentes personales de fracturas, bajo peso corporal o tabaquismo) (41-43).

En contraposición, otros autores (44) defienden un cribado generalizado, basándose en la alta prevalencia de osteoporosis y osteopenia presente en estos pacientes y en el incremento en el riesgo de fracturas que esto conlleva.

Marcadores bioquímicos de recambio óseo: ¿podemos emplearlos como método de cribado y diagnóstico de osteoporosis en pacientes con EII?

Estos marcadores reflejan el metabolismo óseo y se correlacionan con la tasa de pérdida ósea. Se pueden dividir en marcadores de formación (fosfatasa alcalina, osteocalcina, etc.) y de resorción (desoxipiridolina urinaria, N-telopéptidos del colágeno tipo 1, etc.). Al contrario que en la osteoporosis postmenopáusica, en la cual tanto los marcadores de formación como resorción están elevados, en la mayoría de los estudios realizados en pacientes con EII sólo se encuentran elevados estos últimos (11,18,26,45).

N-telopéptidos del colágeno tipo 1 en orina (Ntx): son un producto de degradación del colágeno tipo 1 (el mayor componente de la matriz orgánica ósea) tras la acción de los osteoclastos sobre ella. En el trabajo publicado por Bregenzer y cols. (3) se incluyeron 72 pacientes consecutivos, demostrándose una correlación negativa de la DMO con los Ntx, no difiriendo sus niveles entre ambos sexos. Se seleccionaron unos valores de Ntx en orina por encima de los cuales se aseguraba un valor predictivo negativo para osteoporosis del 100%. De este modo, se ha sugerido que este marcador sería útil para excluir a los individuos en los cuales no se requeriría una densitometría. En otro trabajo israelí se encontró una elevación de Ntx en el 25% de los pacientes estudiados, hallándose igualmente una correlación negativa entre la DMO medida en cadera y los niveles de Ntx (10).

Desoxipiridolina urinaria: Lamb y cols. (18) hallaron unos niveles disminuidos en pacientes con EII con respecto a pacientes controles con síndrome de intestino irritable. Ledro-Cano y cols. (46) establecieron una correlación inversa entre la desoxipiridolina y la osteocalcina, sin poder determinar ninguna relación entre los marcadores bioquímicos de formación/resorción y los valores de la DXA.

Fosfatasa alcalina: algunos autores no han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de fosfatasa alcalina de pacientes con EII y controles (10,11). En contraposición, Schoon y cols. (21) sí demostraron niveles menores de este marcador en pacientes con EC de larga evolución. Además, Bregenzer y cols. (3) es-

tablecieron una correlación significativa entre la DMO de la columna lumbar y los niveles de fosfatasa alcalina.

Osteocalcina: algunos autores no han constatado diferencias entre pacientes con EII y controles en los valores de osteocalcina (11,18). Sin embargo, Schoon y cols. (21) sí encontraron niveles más bajos de osteocalcina en pacientes con EC de larga evolución. En otro estudio se evidenció que el 7% de los individuos con EC analizados presentaban unos valores más bajos de osteocalcina; aunque, curiosamente, estos eran mayores dentro del grupo que sufría osteoporosis (10) con respecto a los que no presentaban alteraciones del metabolismo óseo.

Serán necesarios más estudios para llegar a demostrar la utilidad de estos parámetros bioquímicos de recambio óseo como herramienta para el cribado y diagnóstico de la osteoporosis en los pacientes con EII.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

1. *Ejercicio físico:* la actividad física moderada mediante ejercicios periódicos programados puede incrementar la DMO en pacientes con osteopenia (6,24), recomendándose como prevención de los trastornos del metabolismo óseo. Sin embargo, en la mayoría de los estudios realizados en pacientes con EII no se ha demostrado relación estadísticamente significativa entre la actividad física y la prevalencia de osteoporosis o la disminución de DMO (26,28).

2. *Dieta:* se recomienda una ingesta adecuada de calcio para la prevención de osteoporosis en estos pacientes, con un aporte total entre dieta y suplementos de 1.500 mg/día (6,31,47).

3. *Evitar uso abusivo de corticoides:* todos los pacientes que requieran esteroides sistémicos deberían ingerir la dosis más baja posible y durante el menor tiempo posible. La terapia a días alternos, empleada ocasionalmente en niños, no ha presentado ventajas en términos de preservación de DMO (24,32). No debemos olvidar, a efectos de prevención de la osteoporosis, que la mayor pérdida de masa ósea se produce durante los primeros tres a seis meses de tratamiento con corticoides. Una opción factible es la administración de budesonida en lugar de prednisolona, que se asocia a una menor actividad sistémica. Es conveniente valorar en estos pacientes otras alternativas farmacológicas encaminadas a disminuir los requerimientos de corticoides (5-aminosalicilatos, azatioprina, 6-mercaptopurina, infliximab, etc).

4. *Suplementos de calcio y vitamina D:* la combinación de calcio y vitamina D ha demostrado reducir la tasa de pérdida de masa ósea, especialmente en pacientes con ingesta de corticoides a dosis altas (más de 5 mg/día durante 6 meses) (6,25,20,32). En un reciente estudio (1), la administración de ambos suplementos incrementó significativamente la DMO de la columna lumbar medida mediante DXA en pacientes osteoporóticos con EII. Vogelsang y cols. (48) demostraron, en un estudio aleatorizado,

un incremento significativo de la DMO en pacientes con EC que recibieron tratamiento con vitamina D durante un año, con respecto al grupo control. La dosis promulgada es de 400 UI/día de vitamina D y 1.000-1.500 mg de calcio, aunque según algunos autores esta dosis puede no ser suficiente en la EC con afectación de intestino delgado debido a la menor absorción en estos casos (6). En cuanto al tipo de preparación farmacológica, es aconsejable la administración de citrato cálcico en lugar de carbonato cálcico, ya que el primero presenta una mejor absorción (6). Con respecto a la vitamina D, varios estudios demuestran una menor incidencia de efectos no deseados (hipercalcemia, hipercalcemia) con el colecalciferol (vitamina D₃, variante natural de origen animal) que con el calcitriol (1 α ,25-(OH)₂-D₃, forma activa de la vitamina D) (25,32). En relación al momento en que deben prescribirse estos fármacos, en la mayoría de los estudios se recomienda la administración de suplementos de calcio y vitamina D si el T-score de la DXA es menor de -1 DS (24).

5. *Diuréticos tiazídicos:* sus potenciales efectos beneficiosos se basan en el hecho de que pueden bloquear la excreción urinaria de calcio que se encuentra incrementada en los pacientes tratados con corticoides. El Colegio Americano de Reumatología recomienda la inclusión de un diurético tiazídico en el tratamiento de la osteoporosis de los pacientes con EII (25) si el calcio en orina de 24 horas se encuentra aumentado.

6. *Calcitonina:* el uso de esta hormona se basa en su capacidad para inhibir la resorción ósea, administrándose habitualmente asociada con 500 mg de calcio (31). En cuanto a su vía de administración, cabe decir que el "spray" nasal (100-200 UI/día) no está disponible en la mayoría de los centros hospitalarios, por lo que se suele emplear la forma subcutánea o intramuscular. Los estudios más recientes no han demostrado que produzca un incremento significativo en la DMO, lo que unido a su elevado coste hace que su uso no pueda ser recomendado (25,32).

7. *Hormonas sexuales:* varios estudios han constatado que la terapia hormonal sustitutiva con estrógenos reduce la pérdida de densidad ósea medida por DXA en virtud de su capacidad para disminuir el intercambio óseo y los efectos del hipogonadismo de los corticoides (6,25). El empleo de la terapia hormonal sustitutiva en mujeres postmenopáusicas ha demostrado una reducción en el índice de fracturas vertebrales, siendo necesario tratar a ocho mujeres durante un año para conseguir prevenir una fractura (32). Su retirada se sigue de un incremento en la tasa de pérdida ósea, pero de una intensidad similar a la que se produce en una mujer sin osteoporosis de base. El máximo beneficio se produce con un tratamiento de larga duración, pero esta estrategia no siempre es aceptada por la paciente debido a los inconvenientes que produce, entre otros el retorno de la menstruación y el incremento del riesgo de padecer cáncer de mama.

La testosterona puede emplearse en ciclos cortos de tratamiento en varones con ingesta crónica de esteroides, muchos de los cuales presentan hipogonadismo. Está demostrado que la testosterona no sólo previene la pérdida de masa ósea, sino que incluso puede incrementarla en la columna lumbar (25,32).

8. *Fluoruro sódico*: produce un incremento en la actividad osteoformadora mediante su acción estimuladora de los osteoblastos. En un estudio recientemente publicado por Abitbol y cols. (1) se analizó el efecto del fluoruro sódico sobre la DMO de la columna lumbar en pacientes osteoporóticos afectados de EII tratados con vitamina D y calcio, sin llegar a demostrarse ningún beneficio. Por el contrario, en otro trabajo se halló un incremento significativo de la DMO de la columna lumbar tras un año de tratamiento con vitamina D, calcio y fluoruro sódico frente a los pacientes que sólo tomaban calcio y vitamina D (49).

9. *Bifosfonatos*: los bifosfonatos son análogos sintéticos de pirofosfatos inorgánicos que inhiben la resorción ósea. De todos los tratamientos expuestos, los bifosfonatos son los únicos que han demostrado eficacia en la osteoporosis inducida por corticoides. No está establecida con exactitud la duración ideal del tratamiento, pero si durante dos años se demuestra un deterioro de la DMO medida por DXA se debería sustituir por otro medicamento. Si la DMO se estabiliza o mejora deberá continuarse durante tres años, y posiblemente mientras dure la situación de osteoporosis. Si al año de finalizar el tratamiento no se constata una disminución de la masa ósea, el tratamiento deberá reiniciarse (32).

Varios estudios recientes han demostrado que los bifosfonatos son efectivos tanto en la prevención como en el tratamiento de la osteoporosis ya establecida. Adachi y cols. (50) llevaron a cabo un ensayo con 141 pacientes que habían tomado corticoides (20 mg/día de media) durante un periodo menor de 100 días, siendo aleatorizados a recibir etidronato 400 mg o placebo. Se demostró un incremento significativo en la DMO en columna lumbar y trocánter en los pacientes en tratamiento con el bifosfonato aunque la tasa de nuevas fracturas fue similar en ambos grupos. A las mismas conclusiones se llegaron en otro trabajo (51), encontrándose además una incidencia de fracturas en mujeres postmenopáusicas menor en el grupo que tomaba alendronato. Un grupo estadounidense (25) realizó un estudio aleatorizado, en el cual se administraba a un grupo de pacientes risedronato. Tras un año de tratamiento, la DMO en columna lumbar, cuello y trocánter femoral se incrementó significativamente en el grupo tratado con risedronato con respecto al grupo control. Parecidos resultados obtuvo un grupo británico que analizó, en un ensayo clínico aleatorizado, a 74 pacientes y empleó pamidronato (52).

En una reciente revisión se sugiere reservar los bifosfonatos para pacientes de alto riesgo de desarrollar fracturas, tras haber descartado la posibilidad de hipogonadismo y la idoneidad de la THS (53). Algunos autores

recomiendan el uso de bifosfonatos si el *T-score* de la DXA es menor de -2,5 desviaciones estándar o si está entre -1 y -2,5 y además existe uso concomitante de esteroides o presencia de factores de riesgo adicionales.

Presentan buena tolerancia, con escasos efectos secundarios como náuseas, diarrea o estreñimiento. El alendronato puede causar esofagitis y ulceración esofágica, por lo que se debe administrar con 200 ml de agua.

CONCLUSIONES

Las alteraciones del metabolismo óseo en los enfermos afectados de EII han despertado un creciente interés en los últimos años, estimándose la prevalencia de osteopenia en estos pacientes entre el 40 y el 50%, oscilando el porcentaje en el caso de la osteoporosis entre el 2 y el 30%. Estas alteraciones probablemente están presentes ya desde los primeros meses de la evolución natural de la enfermedad y no parece haber diferencias significativas entre la CU y la EC. En cuanto a la etiopatogenia de la osteoporosis en estos pacientes, el empleo de corticoides parece desempeñar un papel primordial, siendo la pérdida de masa ósea más importante al comienzo del tratamiento. Entre los otros múltiples factores de riesgo de padecer alteraciones del metabolismo óseo se encuentran la propia actividad inflamatoria intrínseca, la duración y localización de la EII, la cirugía de resección intestinal previa y el déficit de calcio y vitamina D. Se ha demostrado un aumento en el riesgo de fracturas óseas en los pacientes con EII que reciben corticoides; estas suelen cursar de manera asintomática y su prevalencia se correlaciona con la DMO. La DXA constituye la principal herramienta para el diagnóstico y cribado de la osteoporosis, mientras que los diferentes parámetros analíticos precisan de más estudios para confirmar su utilidad. De acuerdo con la mayoría de los autores, se recomienda realizar cribado mediante DXA únicamente a los pacientes que presenten ciertos factores de riesgo para osteoporosis, entre ellos el uso prolongado de corticoides (más de 3 meses por año), y en las personas de mayor edad (fundamentalmente mujeres mayores de 65 años o mayores de 50 con historia familiar de osteoporosis, antecedentes personales de fracturas, bajo peso corporal o tabaquismo). En cuanto a la prevención y tratamiento deberían adoptarse en todos los pacientes unas medidas higiénico-dietéticas, como una ingesta adecuada de calcio y un ejercicio físico moderado. Dependiendo de los resultados obtenidos en la DXA, comenzaremos una terapia con suplementos de calcio y vitamina D o asociaremos estos con bifosfonatos. Reservaremos las hormonas sexuales (testosterona, terapia hormonal sustitutiva) para casos individualizados. En la figura 1 se resume un algoritmo terapéutico de las alteraciones del metabolismo óseo en los pacientes con EII.