

Sánchez Cano D, Callejas Rubio JL, Ríos Fernández R, Ortego Centeno N

Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas - Hospital San Cecilio - Granada

Metabolismo mineral óseo en la enfermedad inflamatoria intestinal

Correspondencia: Daniel Sánchez Cano - Unidad de Enfermedades Autoinmunes Sistémicas - Hospital Universitario San Cecilio - Av. Dr. Olóriz 16 - 18012 Granada
e-mail: danifilax@gmail.com

Resumen

La colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn constituyen los principales exponentes de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). La osteoporosis es una complicación bien conocida de la EII, presentando una etiología multifactorial, aunque la importancia del papel del proceso inflamatorio en sí parece ser cada vez mayor. El fin de este artículo es revisar los datos existentes en cuanto al metabolismo mineral óseo en estos pacientes, tanto en relación a la prevalencia de la pérdida de masa ósea como la situación de los marcadores de recambio óseo, los factores implicados, así como del riesgo de fractura. De este modo, se pretende aportar luz sobre la importancia de la osteoporosis en la EII.

Palabras clave: *Colitis ulcerosa, Enfermedad de Crohn, Enfermedad inflamatoria intestinal, Metabolismo mineral óseo.*

Bone mineral metabolism in inflammatory bowel disease

Summary

Ulcerous colitis and Crohn's disease constitute the principal components of inflammatory bowel disease (IBD). Osteoporosis is a well-known complication of IBD presenting a multifactorial etiology, although the importance of the inflammatory process in itself seems to be ever greater. The end of this article reviews the existing data on bone mineral metabolism in these patients, both in relation to the prevalence of the loss of bone mass, as in the situation of the markers for bone turnover, the factors involved, as well as the risk factors. In this way, it is intended to shine a light on the importance of osteoporosis in IBD.

Key words: *Ulcerous colitis, Crohn's disease, Inflammatory bowel disease, Bone mineral metabolism.*

Introducción

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende fundamentalmente dos procesos: la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). Aunque tienden a considerarse de forma conjunta, ambos trastornos, de patogenia aún desconocida, poseen características clínicas e histológicas distintivas. El objetivo del presente trabajo es realizar una revisión de la literatura de los conocimientos actuales respecto al metabolismo mineral óseo en los pacientes con EII.

La CU se trata de un proceso inflamatorio no transmural y recurrente que se limita al colon, pudiendo manifestarse en forma de proctitis, colitis izquierda o pancolitis. Los pacientes típicamente presentan diarrea sanguinolenta (frecuentemente por la noche y postprandial), acompañada de pus, moco o ambos, junto con dolor abdominal tipo cólico, siendo la sintomatología grave más infrecuente en la colitis izquierda y la proctitis. El diagnóstico es clínico y es confirmado mediante los hallazgos endoscópicos e histológicos.

La EC es un proceso inflamatorio transmural y recurrente de la mucosa gastrointestinal, que puede afectar a cualquier parte del tracto digestivo, desde la boca hasta el ano. Las presentaciones típicas incluyen la afectación segmentaria del tracto gastrointestinal, con áreas de intestino sano entre segmentos afectados, así como el desarrollo de complicaciones evolutivas entre las que se incluyen fistulas, abscesos y estenosis. Su diagnóstico se basa en la combinación de datos clínicos, analíticos, radiológicos, endoscópicos y anatomopatológicos¹.

La osteoporosis es una complicación bien conocida de la EII en general. La presencia de desmineralización ósea y de osteoporosis en la EII fue comunicada por primera vez por Genant et al en 1976². En estudios transversales se ha cifrado la prevalencia de baja masa ósea en el 30% de los pacientes. En general, la DMO media sería un 10% menor que en la población general³, pero, puesto que se trata de entidades distintas, parece razonable intentar hacer una valoración diferencial.

Densidad mineral ósea en la EII

Son numerosos los estudios que han permitido documentar la presencia de una pérdida de masa ósea que oscila entre el 18 y el 42% (Tabla 1)³⁻¹². La amplia variabilidad en los resultados obtenidos en estos estudios podría estar influenciada por diversos factores, incluyendo los criterios utilizados para el diagnóstico, el método y la localización del esqueleto donde se llevan a cabo las mediciones y la selección de los pacientes, entre otros. No obstante, estos datos han venido a poner de manifiesto que los pacientes con EII tienen una menor masa ósea cuando se comparan con una población de controles sanos^{7,13-15}.

La pérdida de masa ósea parece ser más acusada en la EC que en la CU. Un estudio transversal encontró una reducción del 7,3% de la DMO media en los enfermos de Crohn en relación con enfermos con CU y sujetos sanos¹³. Otro encontró

una prevalencia de osteoporosis en la EC del 59% frente al 43% en la CU¹⁶. Sin embargo, en el estudio de Ardizzone S et al, a pesar de encontrar una prevalencia de osteopenia del 55% y de osteoporosis del 37% en la EC, frente al 67% de osteopenia y el 18% de osteoporosis, respectivamente, en la CU, las diferencias no fueron estadísticamente significativas¹⁷. Lo mismo sucede en otros estudios^{3,10,18-21}, incluso hay algún grupo que ha comunicado lo contrario²¹. Por otro lado, aunque los hombres y las mujeres se ven afectados por igual, la alteración puede llegar a ser más grave en los varones; además, aunque no se ha podido encontrar una relación entre la intensidad de la pérdida de masa ósea y la duración de la enfermedad, la afectación yeyunal y la resección ileal pueden comportar un mayor riesgo²².

Marcadores de recambio óseo en la EII

Los estudios existentes en relación a los niveles de marcadores de recambio óseo en la EII, tanto de formación como de resorción, no han aportado resultados concluyentes sobre si aquéllos se encuentran alterados con respecto a la población sana o no. Esta confusión se debe, en parte, a lo heterogéneo de los estudios, muchos de ellos de carácter transversal, con enfermos unos en fase activa y otros inactiva, no siempre comparando con controles sanos, y con diferentes tratamientos, como los glucocorticosteroides (GC) o inmunosupresores, que pueden tener una influencia sobre los marcadores de metabolismo mineral superior a la provocada por la propia enfermedad. Además, no hay uniformidad en los marcadores de formación y recambio óseos medidos.

En el estudio de Gilman et al, con 47 pacientes con EC, 26 con CU y sus respectivos controles sanos, se encontró un aumento significativo de la fosfatasa alcalina ósea (BALP) en suero, y del telopéptido aminoterminal del colágeno tipo I (NTX) en orina, en los enfermos de EII frente a los controles sanos, mientras que los niveles de osteocalcina (OC) se encontraron disminuidos significativamente²³. En otro estudio, Pollak et al encontraron, en 63 pacientes con EC y 41 con CU, niveles bajos de OC en el 7% de los pacientes, mientras que los de NTX se encontraban elevados en el 25% de los enfermos²⁴. Otro grupo, en un total de 72 pacientes con EII, encontró un descenso de los niveles de OC y una elevación de los de NTX, correlacionándose, estos últimos, de forma negativa, con la masa ósea en columna lumbar y cuello de fémur²⁵. Ardizzone et al encontraron un incremento significativo de los niveles de OC y del telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I (CTX) en los 40 enfermos con CU evaluados, pero no en los 51 con EC¹⁷. En cambio, en un estudio sólo con enfermos de Crohn, Robinson et al sólo encontraron elevación de los niveles de deoxipiridolina (DPD) urinaria en comparación con 28 controles sanos, pero no encontraron diferencias en cuanto a los niveles de OC y CTX²⁶. Tampoco se encontraron diferencias en los niveles de OC de 150 pacientes con EII en comparación con 73 con-

Tabla 1. Prevalencia de la osteopenia y la osteoporosis en la EII

	Población	T-score/ Z-score	Prevalencia Osteopenia	Prevalencia Osteoporosis
Abitbol et al	EC y CU	Z-score	43%	13,09%
Bjarnasson et al	EC y CU	T-score	78%	29%
Clements et al	EC, otras	Z-score	-	30,7%
Compston et al	EC y CU	Z-score	-	30,6%
Gokhale et al	EC y CU	Z-score	-	7%
Martínez et al	EC y CU	-	49,3%	27,4%
Pigot et al	EC y CU	Z-score	-	23%
Pollak et al	EC y CU	T-score	34%	42%
Schoon et al	EC y CU	Z-score	1,5%	26%
Schulte et al	EC y CU	Z-score	-	11%
Siffledeen et al	EC	-	51%	13%
Silvennoinen et al	EC y CU	Z-score	-	5,9%
Sinnot et al	EC y CU	Z-score	-	27%
Staun et al	EC	Z-score	-	20%

troles sanos, aunque sí se hallaron mayores niveles de CTX. Además, en este mismo estudio, los pacientes tanto de EC como de CU que se encontraban activos presentaban niveles de OC y CTX más altos que los que no. En el caso de los enfermos con CU, los niveles de CTX se encontraron más elevados en los afectados de pancolitis frente a los que solo tenían colitis izquierda²⁷. Por otro lado, Miheller et al, en un estudio con 23 enfermos con CU, 26 con EC y 46 controles sanos, encontraron una elevación significativa de los niveles de los CTX en ambos grupos con respecto a los controles²⁸. En un estudio más amplio con 258 pacientes, sólo con EC, los niveles de DPD urinaria y BALP en suero se encontraron en rango de normalidad y no hubo diferencias entre los que presentaban osteoporosis y los que no; en cuanto a los de NTX, si bien eran normales, eran significativamente mayores en los pacientes con osteoporosis²⁹.

Finalmente, aunque no se ha estudiado el impacto de las alteraciones de los marcadores de recambio óseo en la EII sobre el riesgo de fractura, sí hay evidencia de que la elevación de marcadores de resorción ósea en la EII se asocia con pérdida de masa ósea. Así, Pollack et al, usando un análisis por cuartiles, demostraron que los pacientes con EII que presentaban las mayores concentraciones urinarias de NTX presentaban

una mayor pérdida de masa ósea en columna lumbar en comparación con aquellos que presentaban niveles urinarios más bajos. La elevación de los niveles de marcadores de resorción ósea está reconocida como factor de riesgo de fractura, al menos en mujeres posmenopáusicas^{16,30}.

Riesgo de fractura en la EII

La consecuencia de la osteoporosis es el desarrollo de fracturas. Sin embargo, el incremento del riesgo de fracturas en la EII respecto a la población general no está bien establecido. Klaus et al, en un estudio desarrollado en Alemania, encontraron una alta prevalencia (22%) de fracturas vertebrales osteoporóticas en 156 pacientes con EC y Z-score <-1, incluso en pacientes menores de 30 años³¹. En una cohorte de 6.027 pacientes con EII de Canadá, comparados con 60.270 controles, Berstein et al detectaron un aumento del riesgo total de fractura del 47%, siendo mayor para las fracturas vertebrales (54%), sin encontrar diferencias entre hombres y mujeres, ni entre EC y CU; sí que hubo, en cambio, un incremento del riesgo de fractura en varones con CU en comparación con las mujeres³². Por otro lado, Vestergaard et al encontraron un incremento del riesgo total de fractura en mujeres con EC (RR 2,5), pero no en varones (RR 0,6) ni en enfermos con CU (RR 1,1), de un total de 383 enfermos de Crohn, 434 con CU

y 635 controles de Dinamarca³³. Si bien, hay discrepancias al respecto. Así, Loftus et al no detectaron un aumento de la incidencia de fracturas en un total de 238 pacientes con EC de EEUU con respecto a la población control, con un RR próximo a 1 en todas las localizaciones³⁴.

En general, se acepta que el incremento del riesgo de fractura es modesto, y comparable entre los pacientes con EC y CU. Para todo tipo de fracturas, el riesgo relativo para la EC es de 1,3 y de 1,2 para la CU, siendo algo mayor en el caso de las fracturas de cadera (1,5 para la EC y 1,4 para la CU). Puesto que la mayoría de los estudios se apoyan en informes de fracturas, es posible que la prevalencia de las fracturas vertebrales (y todas en general) esté infravalorada. De hecho, los únicos estudios que han empleado morfometría cuantitativa de radiografías de columna vertebral encontraron una prevalencia de fracturas vertebrales muy alta (14-25%)^{35,36}. Se han detectado diversos factores de riesgo para la fractura osteoporótica en la EII, como son la baja DMO, la edad, el uso de GC y la actividad de la enfermedad. La DMO, a su vez, puede verse influenciada negativamente en la EII por una menor edad en el momento del diagnóstico, el sexo masculino, un bajo índice de masa corporal (IMC), la duración de la enfermedad, la presencia de resección ileal previa, la dosis acumulada de GC, la actividad física reducida y el tabaquismo³⁵. Es importante subrayar que no todas las fracturas (especialmente las vertebrales) son sintomáticas, y que el médico debería llevar a cabo una búsqueda intencionada de fracturas asintomáticas y/o deformidades vertebrales, cuyo riesgo también está incrementado entre la población con EII³¹, y cuya presencia puede permitir identificar a pacientes con más riesgo de fracturas en los que intensificar las medidas preventivas.

Patogénesis de la osteoporosis en la EII

La etiología de la osteoporosis en la EII es multifactorial (Tabla 2). Los factores que pueden influir en su desarrollo pueden dividirse en: a) comunes a los del resto de la población (bajo peso, antecedentes familiares, edad, sexo femenino, menopausia, tabaco,...) y; b) específicos, como la influencia genética, la deficiencia de vitaminas D y K, el tratamiento con GC, alteraciones hormonales y el proceso inflamatorio en sí^{29,33,37,38}.

Factores genéticos

Existen diversos genes que influyen en el funcionamiento de los osteoblastos, y es posible que el de la proteína 5 relacionada con el receptor LDL (LRP5) sea uno de ellos. Así, diversos hallazgos han demostrado que mutaciones del gen LRP5, que resultan en una pérdida de funcionalidad, dan lugar a defectos óseos similares a los que se ven en el síndrome de osteoporosis-pseudoglioma, apoyando el papel fundamental de este gen en la integridad del esqueleto. Se han descrito diversos polimorfismos (como rs491347, rs1784235 y A1330 V) que están asociados a una mayor susceptibilidad para el desarrollo de osteoporosis y fracturas en

humanos, apoyando así un posible papel del gen LRP5 en la adquisición del pico de masa ósea.

Por otro lado, la identificación de receptores para la vitamina D (VDR) en células mononucleares de sangre periférica ha promovido el interés por esta vitamina como posible regulador del sistema inmune. El déficit de vitamina D se ha relacionado con diversas enfermedades, entre ellas la osteoporosis mediada por un mecanismo inmune, como el que parece ocurrir en la EII. Son varios los polimorfismos del gen de los VDR asociados al desarrollo de osteoporosis que se han estudiado, sobre todo el Bsm I.

Otro importante candidato para la susceptibilidad genética para la osteoporosis es el gen que codifica el TGF β -1. Se han identificado varios polimorfismos de este gen, y diversos trabajos sugieren que determinadas variantes alélicas del TGF β -1 podrían regular la DMO y la susceptibilidad a la fractura osteoporótica.

El listado de genes estudiados es muy extenso, como por ejemplo el CYP17 (17-hidroxilasa), el CYP1B1 (citocromo P450), DBP (proteína ligadora de la vitamina D), GH1 (hormona del crecimiento 1), GnRH (hormona liberadora de gonadotropina), IGF-II (factor de crecimiento similar a la insulina tipo II), entre otros muchos. Sin embargo, la relación de estos genes con la inflamación, como posible mecanismo de la osteoporosis en la EII, aún no está completamente aclarada, si bien podrían desempeñar un papel modulador en la susceptibilidad para desarrollar una osteopatía metabólica en estos pacientes³⁸.

Déficit de vitamina D

En un estudio llevado a cabo por Driscoll Jr et al con 82 pacientes con EC, se vio que hasta el 65% de los mismos presentaban niveles bajos de 25-hidroxi-vitamina D (25OHD₃), y el 25% tenían deficiencia (<10 ng/ml). Los niveles eran menores si existía resección previa del íleon. A 9 pacientes se les practicó biopsia ósea, presentando 6 de ellos osteomalacia y 3 osteoporosis¹¹. Más recientemente, en un estudio con 242 enfermos de Crohn, se detectó que el 8% de los mismos presentaba niveles de 25OHD₃ inferiores a 25 nmol/L, y el 22% niveles inferiores a 40 nmol/L. Si bien no se detectaron diferencias en relación a la DMO con los pacientes que presentaban niveles de 25OHD₃ normales, sí hubo evidencia bioquímica de enfermedad metabólica ósea³⁹. Jahnsen et al encontraron niveles de 25OHD₃ inferiores a 30 nmol/L en el 27% de 60 pacientes con EC y en el 15% de 60 pacientes con CU, presentando los enfermos con Crohn una concentración significativamente menor que aquellos con CU; los niveles de 25OHD₃, sin embargo, no se relacionaron con la DMO en ninguna de las localizaciones del esqueleto medidas⁴⁰. En el estudio de Gilman et al, los pacientes con EC presentaron niveles de 25OHD₃ significativamente inferiores en comparación con los controles sanos, siendo, en el 19%, inferiores a 40 nmol/L; en cuanto a los enfermos con CU, éstos también presentaron niveles significativamente inferiores en comparación con los controles sanos, estando los niveles de 25OHD₃ por

Tabla 2. Principales factores de riesgo para la osteoporosis en la EII

- Edad avanzada
- Toma de corticoides
- Desnutrición
- Índice de masa corporal bajo
- Malabsorción de vitamina D, calcio y vitamina K
- Inmovilización
- Antecedente de fractura por fragilidad
- Hipogonadismo
- Tabaquismo
- Inflamación crónica

debajo de 40 nmol/L en el 7% de los enfermos²³. Duggan et al y McCarthy et al, también detectaron en pacientes con EC unos niveles de 25OHD₃ inferiores a los de los controles sanos, con una prevalencia de niveles bajos del 7% y del 18%, respectivamente^{41,42}. Otros autores también han encontrado prevalencia alta de niveles deficitarios de 25OHD₃^{43,44}.

El déficit de 25OHD₃ se debe, en parte, a la escasa ingesta de lácteos (que están enriquecidos en dicha vitamina en muchos países), pero también a la mala absorción de la misma. Además, debido a las limitaciones que comporta la enfermedad en estado grave, con frecuencia la exposición solar de estos pacientes es deficiente (debiéndose recordar que la exposición de la piel a la luz del sol es la mayor fuente de producción de vitamina D). Sin embargo, muchos pacientes con niveles normales de 25OHD₃ tienen osteoporosis, por lo que esta debe ser explicada por otras causas.

Déficit vitamina K

La vitamina K es un cofactor necesario para la carboxilación de las proteínas Gla (gamma carboxi-glutamato) por los osteoblastos, entre las que se encuentran la osteocalcina y la proteína Gla de la matriz, ambas con un papel regulador en la mineralización y remodelado del hueso. Diversos estudios han aportado evidencia de la relación entre un status deficitario de la vitamina K y la mineralización ósea. Varios trabajos han encontrado un status de vitamina K deficitario en pacientes con EII y una relación con la pérdida de masa ósea. Una de las posibles causas de este estado deficitario podría ser la toma de antibióticos, que alteraría la flora intestinal, responsable de buena parte de los requerimientos diarios de vitamina K^{23,41,44}.

Tratamiento con glucocorticosteroides

Muchos pacientes precisan GC para el control de su enfermedad. Éstos inhiben la formación de hueso, aumentan su resorción, disminuyen la absorción de calcio y aumentan su excreción renal.

La pérdida de masa ósea es más frecuente en pacientes con EII que han recibido tratamiento con GC, sobre todo en los meses iniciales del tra-

tamiento⁴⁵. En un estudio se comunicó que la incidencia de osteopenia era aproximadamente el doble en pacientes que habían recibido tratamiento con GC respecto a los que no (52% frente al 28%)¹⁸. En general, se acepta que la DMO en pacientes con EII se correlaciona de forma inversa con la dosis acumulada de GC a lo largo de la vida^{3,13,18,19}. Algunos estudios sugieren, además, que la pérdida de masa ósea asociada al empleo de GC es superior en mujeres que en hombres¹⁹, y resulta más evidente en pacientes con EC que con CU¹³. No obstante, es difícil distinguir el grado de contribución del uso de estos fármacos sobre el hueso en comparación con la actividad de la enfermedad, ya que una actividad elevada y un grado de inflamación elevado son indicaciones para el uso de esteroides. Mientras que la prednisona, la metilprednisolona y la prednisolona tienen una acción sistémica y constituyen uno de los mayores factores que contribuyen a la osteoporosis en la EII, la budesonida, un corticoide de acción local con baja biodisponibilidad sistémica, se viene usando de manera creciente en el tratamiento de la EII, dado que carece de efectos sistémicos, incluyendo la pérdida de masa ósea⁴⁶.

Alteraciones en las hormonas sexuales

La amenorrea y el hipogonadismo son frecuentes en los pacientes con EII, probablemente como consecuencia de los efectos inhibitorios de la inflamación y el tratamiento esteroideo sobre la función hipofisaria⁴⁷.

En el hombre, los GC reducen las concentraciones de testosterona al menos en un tercio, al inhibir la secreción de gonadotropinas, una causa conocida de osteoporosis⁴⁸.

Actividad inflamatoria de la enfermedad

En algunos pacientes se aprecia baja masa ósea sin tener ninguno de los factores señalados. En algunos de ellos, incluso en el momento del diagnóstico, sin haber recibido ningún tipo de tratamiento previo⁴⁹. Además, la osteoporosis es frecuente en pacientes con EII que toman GC en dosis bajas y que presentan niveles normales de vitamina D¹⁰. De este modo, se piensa que la propia enfermedad provocaría disminución de la masa ósea, quizás mediada por un incremento de la producción de citoquinas a nivel intestinal producidas por los linfocitos T y otras células inflamatorias como los macrófagos, lo cual daría lugar a una activación de los osteoclastos, sin un aumento compensatorio de la formación ósea^{10,18,49,50}. Algunas de estas citoquinas implicadas serían el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), la interleuquina 6 (IL-6), la interleuquina 1 (IL-1) y la interleuquina 2 (IL-2)⁵⁰. Dentro de las células mononucleares, el factor de transcripción fundamental es el factor nuclear kappa-B (NF κ B), el cual regula la transcripción de IL-1 e IL-6, entre otras, además de regular la expresión de otros genes pro-inflamatorios como el TNF- α y moléculas de adhesión⁴⁶.

Los niveles de diversos activadores de osteoclastos con actividad proinflamatoria (incluyendo IL-1,

IL-6, y TNF- α) se encuentran elevados en la EII. Existe evidencia que apoya el papel de la IL-6 en la osteoporosis resultante de la pérdida de esteroides masculinos y femeninos. Además, se han identificado variantes genéticas de la IL-6 y el antagonista del receptor de la IL-1 que se correlacionan con el curso clínico de la EII y el grado de pérdida de masa ósea⁴⁶. Por otro lado, se sabe que los modelos de colitis en ratones deficientes en IL-2 desarrollan colitis y osteopenia⁵¹.

El sistema constituido por el ligando del receptor activador del NF κ B (RANKL) y la osteoprotegerina (OPG) representa un potencial nexo de unión entre la inflamación y la homeostasis ósea, y también un ejemplo de osteopenia mediada por la inflamación, como ocurre en la EII. El equilibrio entre el RANKL y la OPG es de vital importancia en la osteoclastogénesis, de modo que la interacción del RANK, en la superficie de los osteoclastos, con su ligando RANKL induce la osteoclastogénesis, mientras que la OPG procedente de los osteoblastos bloquea dicha interacción, inhibiendo la formación de osteoclastos. Las citoquinas pro-inflamatorias inducen la formación de RANKL, e incluso los linfocitos T activados pueden activar la osteoclastogénesis directamente a través del RANKL, con la consiguiente pérdida de masa ósea³⁸. Estudios recientes sugieren que las alteraciones en el equilibrio entre RANKL y OPG podrían ser responsables de la pérdida de masa ósea en pacientes con EII. Así, los niveles plasmáticos de OPG y RANKL se correlacionan con la DMO y el tratamiento para la EII⁵². En un estudio, se vio que los niveles plasmáticos de OPG se encontraban elevados 2,4 veces en la EC y 1,9 veces en la CU. Los niveles elevados de OPG podrían representar una respuesta homeostática continua, en un intento por contrarrestar la osteoclastogénesis inducida por el RANKL o el TNF- α , y así mantener una masa ósea normal⁵³.

En relación al efecto de la actividad inflamatoria de la enfermedad sobre la masa ósea, Reffitt et al estudiaron una cohorte de 137 pacientes con EII y detectaron que la masa ósea en éstos era mayor cuanto mayor era el tiempo de remisión. Es más, los pacientes que tomaban azatioprina y estaban en remisión tenían mayor masa ósea⁵⁴. En este sentido, son varios los estudios que han intentado valorar el posible efecto que los fármacos anti-TNF (aprobados para el tratamiento de los casos moderados a graves que no responden a la terapia convencional), en concreto infliximab, al controlar el proceso inflamatorio, puedan tener sobre el metabolismo óseo.

Franchimont et al analizaron la evolución del metabolismo óseo en 71 pacientes con EC tratados con infliximab. Se midieron marcadores de formación y resorción basales y a las 8 semanas de completar el tratamiento (una sola dosis en las formas lumbales y 3 dosis en las fistulizantes) se apreció incremento de los marcadores de formación (con una mediana de cambio del 14-51% según el marcador) y descenso del de resorción (mediana de cambio del 11%). Los autores encontraron un incremento clínicamente significativo (al menos 30%), de los

marcadores de formación ósea en el 30-61% de los pacientes (según el marcador), y un descenso clínicamente significativo (al menos del 30%) del marcador de resorción ósea en el 38%. No se halló una asociación significativa con ninguno de los parámetros demográficos ni clínicos medidos (incluyendo la respuesta clínica o biológica a infliximab). Estos resultados, sin embargo, no fueron iguales en todos los pacientes, de tal modo que sólo un 8,5% presentó un incremento de los marcadores de formación junto con un descenso del de formación. Los autores concluyen que el tratamiento con infliximab produce una mejoría rápida en el perfil de los marcadores de recambio óseo, independientemente de la respuesta clínica al mismo, aunque los efectos a largo plazo sobre el riesgo de fractura están por determinar³⁷. Del mismo modo, otro estudio con 24 pacientes con EC activa tratados con una única dosis de infliximab encontró un aumento significativo de los marcadores de formación ósea (BALP y OC) durante los cuatro meses de seguimiento; mientras que el descenso del marcador de resorción ósea medido (NTX) no alcanzó significación estadística, como tampoco lo hizo las diferencias encontradas entre los respondedores y no respondedores⁵⁵. Abreu et al también encontraron una asociación entre el tratamiento con una dosis de infliximab y el incremento del marcador de formación ósea medido (BALP) a las cuatro semanas, independientemente de la respuesta al mismo o la toma de GC; no encontraron cambios con respecto al marcador de resorción (NTX)⁵⁶. Más recientemente, un estudio con 103 pacientes con EC en edad infantil, tras 54 semanas de tratamiento con infliximab, encontró un aumento de los marcadores de formación (BALP, péptido N-terminal del colágeno tipo D), que se asoció a un incremento del crecimiento lineal, y lo cual los autores consideran que iría a favor de un bloqueo de los efectos del TNF- α sobre los osteoblastos. Del mismo modo, también se encontró un aumento de los marcadores de resorción ósea (CTX, DPD), que los autores justifican como reflejo del acoplamiento entre formación y resorción óseas y el incremento del crecimiento lineal⁵⁷.

Berstein et al evaluaron el cambio de masa ósea en cuello de fémur y columna lumbar en 46 pacientes con EC tratados con infliximab como mantenimiento. Hubo una ganancia de densidad mineral ósea en todos los puntos de medición (2,4% en columna lumbar, 2,8% en trocánter y 2,6% en cuello de fémur), lo cual sucedió a pesar del tratamiento con GC (28%). Tampoco se encontró una correlación con la toma de suplementos de calcio y vitamina D o con los cambios en la PCR. Posiblemente, este hecho se deba a una acción directa del agente anti-TNF sobre la osteoclastogénesis, a través de la activación de NF- κ B, promoviendo la apoptosis por la vía de la caspasa⁵⁸. Otro estudio retrospectivo, con 45 enfermos de Crohn (15 tratados con infliximab y 30 controles), encontró una mejoría de la masa ósea lumbar a lo largo del tiempo (medida mediante dos DXA separadas al menos 1 año), independientemente del estado nutricional y de la toma de GC⁵⁹.

Finalmente, Miheller et al, valoraron los posibles efectos del tratamiento con infliximab en 29 pacientes con EC sobre parámetros de formación y resorción ósea, y su posible relación con cambios en el sistema OPG/RANKL/RANK. Estos autores detectaron un incremento del parámetro de formación medido (OC) y un descenso de la OPG (más en respondedores), a la vez que un descenso en el parámetro de resorción medido (CTX) y un incremento del RANKL, si bien los cambios en estos últimos no eran estadísticamente significativos. Los autores concluyen que los niveles elevados de OPG pueden reflejar una respuesta contrarreguladora frente a factores como citoquinas inflamatorias o pueden indicar una activación de los linfocitos T, pudiendo justificarse su disminución por la acción antiinflamatoria del infliximab⁶⁰.

Hasta la fecha, no existen estudios en la literatura que evalúen el efecto de adalimumab sobre el metabolismo óseo en enfermos con EC (este fármaco aún no está aprobado para la CU). No obstante, un estudio con 50 pacientes con artritis reumatoide tratados con adalimumab no encontró cambios en la DMO (ni en columna lumbar ni en cuello de fémur) a lo largo de un año, concluyendo los autores que el bloqueo del TNF- α podría detener la pérdida de masa ósea⁶¹.

Conclusiones

Los pacientes con EII presentan un riesgo incrementado de osteopenia y osteoporosis, habiendo puesto de manifiesto, los estudios epidemiológicos, una alta prevalencia de masa ósea baja en estos enfermos. Si bien la osteoporosis en estos pacientes, que parece ser de alto recambio, presenta una etiología multifactorial, el proceso inflamatorio que tiene lugar en la luz intestinal ha adquirido un papel preponderante en la actualidad. Un mejor conocimiento de los procesos básicos que tienen lugar a nivel óseo, en este contexto inflamatorio intestinal, podrá proporcionar nuevas dianas terapéuticas que puedan controlar, simultáneamente ambas caras de esta moneda (como por ejemplo los fármacos anti-TNF), permitiendo un mejor control de los enfermos con EII, y mejorando así su pronóstico y calidad de vida.

Bibliografía

- Baumgart DC and Sandborn WJ. Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet* 2007;369:1641-57.
- Genant HK, Mall JC, Wagonfeld JB, Horst JV, Lanzi LH. Skeletal demineralization and growth retardation in inflammatory bowel disease. *Invest Radiol* 1976;11:541-9.
- Pigot F, Roux C, Chaussade S, Hardelin D, Pelleter O, Du Puy Montbrun T et al. Low bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 1992;37:1396-403.
- Compston JE, Judd D, Crawley EO, Evans WD, Evans C, Church HA et al. Osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1987;28:410-5.
- Motley RJ, Crawley EO, Evans C, Rhodes J, Compston JE. Increased rate of spinal trabecular bone loss in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1988;9:1332-6.
- Clements D, Motley RJ, Evans WD, Harries AD, Rhodes J, Coles RJ et al. Longitudinal study of cortical bone loss in patients with inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* 1992;27:1055-60.
- Silvennoinen JA, Karttunen TJ, Niemelä SE, Manelius JJ, Lehtola JK. A controlled study of bone mineral density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1995;37:71-6.
- Martínez N, López-Rodríguez F, Mezquita-Raya P, Muñoz Torres M, González J. Factores relacionados con la pérdida de masa ósea en pacientes diagnosticados de enfermedad inflamatoria intestinal. *Endocrinología* 2001;48 (Supl.2):45-6.
- Staub M, Tjellessen L, Thale M. Bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1998;93:1483-90.
- Bjarnason I, Macpherson A, Mackintosh C, Buxton-Thomas M, Forgas I, Moniz C. Reduced bone density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1997;40:228-33.
- Driscoll RH, Meredith SC, Sitrin M, Rosenberg IH. Vitamin D deficiency and bone disease in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1982;83:1252-8.
- Pollack R, Karmeli F, Eliakim R, Ackerman Z, Tabb K, Rachmilewitz D. Femoral neck osteopenia in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1483-90.
- Jahnsen J, Falch JA, Aadland E, Mowinkel 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.
- Robinson RJ, al-Azzawi F, Iqbal SJ, Abrams K, Mayberry JF. The relation of hand skin-fold thickness to bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:945-9.
- Schulte C, Dignass AU, Mann K, Goebell H. Reduced bone mineral density and unbalanced bone metabolism in patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 1998;4:268-75.
- Dresner-Pollak R, Karmeli F, Eliakim R, Ackerman Z, Rachmilewitz D. Increased urinary N-telopeptide cross-linked type I collagen predicts bone loss in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000;95:699-704.
- Ardizzone S, Bollani S, Bettica P, Bevilacqua M, Molteni P, Bianchi Porro G. Altered bone metabolism in inflammatory bowel disease: there is a difference between Crohn's disease and ulcerative colitis. *J Intern Med* 2000;247:63-70.
- Abitbol V, Roux C, Chaussade S, Guillemant S, Kolta S, Dougados M et al. Metabolic bone assessment in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1995;108:417-22.
- 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.
- Lopes LH, Sdepanian VL, Szejnfeld VL, de Moraes MB, Fagundes-Neto U. Risk factors for low bone mineral density in children and adolescents with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2008;53:2746-53.
- Sinnott BP, Licata AA. Assessment of bone and mineral metabolism in inflammatory bowel disease: case series and review. *Endocr Pract* 2006;12:622-9.
- Montoro Huguet M, de Sousa Duso M, Salas Alcántara M. Osteopatía metabólica en la Enfermedad Inflamatoria Intestinal. *Enfermedad Inflamatoria Intestinal al Día* 2008;7:185-95.
- Gilman J, Shanahan F, Cashman KD. Altered levels of biochemical indices of bone turnover and bone-related vitamins in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23:1007-16.
- Pollak RD, Karmeli F, Eliakim R, Ackerman Z, Tabb K, Rachmilewitz D. Femoral neck osteopenia in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 1998;93:1483-90.

25. Bregenzer N, Erban P, Albrich H, Schmitz G, Feuerbach S, Schömlerich J et al. Screening for osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease by using urinary N-telopeptides. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002;14:599-605.
26. Robinson RJ, Iqbal SJ, Abrams K, Al-Azzawi F, Mayberry JF. Increased bone resorption in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 1998;12:699-705.
27. Silvennoinen J, Risteli L, Karttunen T, Risteli J. Increased degradation of type I collagen in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1996;38:223-8.
28. Miheller P, Tóth M, Molnár E, Zágonyi T, Rácz K, Tulassay Z. Serum bone marker measurements in bone metabolism disorders associated with inflammatory bowel diseases. *Orv Hetil* 2001;142:1557-60.
29. Bartram SA, Peaston RT, Rawlings DJ, Walshaw D, Francis RM, Thompson NP. Multifactorial analysis of risk factors for reduced bone mineral density in patients with Crohn's disease. *World J Gastroenterol* 2006;12(35):5680-6.
30. Riggs BL, Melton LJ, 3rd, and O'Fallon WM. Drug therapy for vertebral fractures in osteoporosis: evidence that decreases in bone turnover and increases in bone mass both determine antifracture efficacy. *Bone* 1996;18(3 Suppl):197-201S.
31. Klaus J, Armbrrecht G, Steinkamp M, Brückel J, Rieber A, Adler G et al. High prevalence of osteoporotic vertebral fractures in patients with Crohn's disease. *Gut* 2002;51:654-8.
32. Bernstein CN, Blanchard JF, Leslie W, Wajda A, Yu BN. The incidence of fracture among patients with inflammatory bowel disease. A population-based cohort study. *Ann Intern Med* 2000;133:795-9.
33. Vestergaard P, Krogh K, Rejnmark L, Laurberg S, Mosekilde L. Fracture risk is increased in Crohn's disease, but not in ulcerative colitis. *Gut* 2000;46:176-81.
34. Loftus EV Jr, Achenbach SJ, Sandborn WJ, Tremaine WJ, Oberg AL, Melton LJ. Risk of fracture in ulcerative colitis: a population-based study from Olmsted County, Minnesota. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:465-73.
35. Lewis N, Scott B. Guidelines for osteoporosis in inflammatory bowel disease and celiac disease. *BSG Guidelines in Gastroenterology* 2007:1-16.
36. Heijckmann AC, Huijberts MS, Schoon EJ, Geusens P, de Vries J, Menheere PP et al. High prevalence of morphometric vertebral deformities in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2008;20:740-7.
37. Franchimont N, Putzeys V, Collette J, Vermeire S, Rutgeerts P, De Vos M et al. Rapid improvement of bone metabolism after infliximab treatment in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:607-14.
38. Rodriguez-Bores L, Barahona-Garrido J, Yamamoto-Furusko JK. Basic and clinical aspects of osteoporosis in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2007;13:6156-65.
39. Siffledeen JS, Siminoski K, Steinhart H, Greenberg G, Fedorak RN. The frequency of vitamin D deficiency in adults with Crohn's disease. *Can J Gastroenterol* 2003;17:473-8.
40. 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.
41. Duggan P, O'Brien M, Kiely M, McCarthy J, Shanahan F, Cashman KD. Vitamin K status in patients with Crohn's disease and relationship to bone turnover. *Am J Gastroenterol* 2004;99:2178-85.
42. McCarthy D, Duggan P, O'Brien M, Kiely M, McCarthy J, Shanahan F et al. Seasonality of vitamin D status and bone turnover in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:1073-83.
43. Andreassen H, Rix M, Brot C, Eskildsen P. Regulators of calcium homeostasis and bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Scand J Gastroenterol* 1998;33:1087-93.
44. Schoon EJ, Müller MC, Vermeer C, Schurgers LJ, Brummer RJ, Stockbrügger RW. Low serum and bone vitamin K status in patients with longstanding Crohn's disease: another pathogenetic factor of osteoporosis in Crohn's disease? *Gut* 2001;48:473-7.
45. van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39:1383-9.
46. Ali T, Lam D, Bronze MS, Humphrey MB. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Am J Med* 2009;122:599-604.
47. Quint AR, Kaiser FE. Gonadotropin determinations and thyrotropin-releasing hormone and luteinizing hormone-releasing hormone testing in critically ill postmenopausal women with hypothyroxinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:464-71.
48. Odell WD. Testosterone treatment of men treated with glucocorticoids. *Arch Intern Med* 1996;156:1133-4.
49. Ghosh 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.
50. Tilg H, Moschen AR, Kaser A, Pines A, Dotan I. Gut, inflammation and osteoporosis: basic and clinical concepts. *Gut* 2008;57:684-94.
51. Ashcroft AJ, Cruickshank SM, Croucher PI, Perry MJ, Rollinson S, Lippitt JM et al. Colonic dendritic cells, intestinal inflammation, and T cell-mediated bone destruction are modulated by recombinant osteoprotegerin. *Immunity* 2003;19:849-61.
52. Bernstein C.N, Sargent M, Leslie WD. Serum osteoprotegerin is increased in Crohn's disease: a population-based case control study. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:325-30.
53. Moschen AR, Kaser A, Enrich B, Ludwiczek O, Gabriel M, Obrist P et al. The RANKL/OPG system is activated in inflammatory bowel disease and relates to the state of bone loss. *Gut* 2005;54:479-87.
54. Reffitt DM, Meenan J, Sanderson JD, Jugdaohsingh R, Powell JJ, Thompson RP. Bone density improves with disease remission in patients with inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2003;15:1267-73.
55. Ryan BM, Russel MG, Schurgers L, Wichers M, Sijbrandij J, Stockbrügger RW et al. Effect of antitumor necrosis factor-alpha therapy on bone turnover in patients with active Crohn's disease: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:851-7.
56. Abreu MT, Geller JL, Vasiliauskas EA, Kam LY, Vora P, Martyak LA et al. Treatment with infliximab is associated with increased markers of bone formation in patients with Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:55-63.
57. Thayu M, Leonard MB, Hyams JS, Crandall WV, Kugathasan S, Otley AR et al. Improvement in biomarkers of bone formation during infliximab therapy in pediatric Crohn's disease: results of the REACH study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008;6:1378-84.
58. Bernstein M, Irwin S, Greenberg GR. Maintenance infliximab treatment is associated with improved bone mineral density in Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 2005;100:2031-5.
59. Mauro M, Radovic V, Armstrong D. Improvement of lumbar bone mass after infliximab therapy in Crohn's disease patients. *Can J Gastroenterol* 2007;21:637-42.
60. Miheller P, Muzes G, Rácz K, Blázovits A, Lakatos P, Herszényi L et al. Changes of OPG and RANKL concentrations in Crohn's disease after infliximab therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2007;13:1379-84.
61. Wijbrandts CA, Klaasen R, Dijkgraaf MG, Gerlag DM, van Eck-Smit BL, Tak PP. Bone mineral density in rheumatoid arthritis patients 1 year after adalimumab therapy: arrest of bone loss. *Ann Rheum Dis* 2009;68:373-6.