

Alendronato en la osteoporosis secundaria a la enfermedad de Crohn

Enrique Palomo-Atance, Carmen M^a López-López, M^a José Ballester-Herrera, Elena Martín-Campagne, Patricio Giralt-Muiña

Servicio de Pediatría Unidad de Endocrinología Pediátrica. Hospital General Universitario Ciudad Real.

Resumen

Introducción: la osteoporosis es frecuente en los pacientes con enfermedad de Crohn. Se ha observado en adultos que el tratamiento con bifosfonatos orales, conjuntamente con el tratamiento de la enfermedad de Crohn, incrementa la densidad mineral ósea (DMO). Sin embargo, no existe evidencia sobre su eficacia en la edad pediátrica. **Caso clínico:** niña diagnosticada de enfermedad de Crohn y en tratamiento con azatioprina. En el momento del diagnóstico, además de los síntomas digestivos presenta dolor persistente a nivel lumbar y de miembros inferiores. Refiere antecedente de dos fracturas en miembros superiores sin traumatismo aparente. Se realiza densitometría ósea (DXA, dual-energy X-ray absorptiometry) observándose una DMO en columna lumbar (L2-L4) con un Z score de -3,35 para edad y sexo. Dada la clínica y la DMO se inicia tratamiento con alendronato oral 10 mg/día previa autorización como medicamento de uso compasivo. En controles posteriores presenta mejoría de los síntomas digestivos con disminución del dolor óseo hasta desaparecer, sin fracturas óseas y con normalización progresiva de la DMO (Z score de +0,73 para edad y sexo) al cabo de dos años de tratamiento. No se observaron efectos secundarios en relación al tratamiento. **Conclusiones:** la osteoporosis es una complicación frecuente en los pacientes con enfermedad de Crohn, por lo que deben

hacerse controles de DMO durante su seguimiento clínico. El tratamiento con alendronato oral produce una mejoría clínica y densitométrica, mostrando una buena tolerancia y sin efectos secundarios a corto plazo.

Palabras clave: Enfermedad de Crohn, osteoporosis, alendronato.

Alendronate in Chron's disease osteoporosis Abstract

Introduction: osteoporosis is common in patients with Crohn's disease. It has been observed that, in adults, treatment with oral bisphosphonates together with Crohn's disease treatment increases bone mineral density (BMD). However, there is no evidence of efficacy in children. **Case report:** an 11 years-old girl with Crohn's disease and treated with azathioprine, complained of persistent bone pain and two bone fractures without trauma. In bone densitometry (DXA, dual-energy X-ray absorptiometry) a BMD (L2-L4) with a Z score of -3.35 for age and sex was observed. With these data we started treatment with oral alendronate 10 mg/day. The follow-up showed an improvement of digestive symptoms with decreased bone pain, without bone fractures, and progressive normalization of BMD (Z score of +0.73 for age and sex) after two years of therapy. There were no side effects related to treatment. **Conclusions:** osteoporosis is frequent in patients with Crohn's disease and BMD should, therefore, be measured during the follow-up. Treatment with oral alendronate produces clinical improvement and shows good tolerance with no short-term side effects.

Key Words: Crohn's disease, osteoporosis, alendronate.

Correspondencia:

Enrique Palomo-Atance.
Servicio de Pediatría Unidad de Endocrinología Pediátrica.
Hospital General Universitario Ciudad Real.
Obispo Torija, s/n. 13004 Ciudad Real.
Tel. 926278000
E-mail: palomo.enrique@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La disminución de la densidad mineral ósea (DMO) es un hallazgo frecuente en la enfermedad inflamatoria intestinal. Concretamente, en distintos estudios realizados sobre pacientes con enfermedad de Crohn se ha recogido una prevalencia de osteopenia de entre el 32 y el 53% y de osteoporosis de entre el 11,6 y el 17%⁽¹⁻³⁾, mientras que, de forma general, en grupos de pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal se ha observado una prevalencia de osteopenia de hasta el 77% y de osteoporosis de hasta el 41%⁽⁴⁾.

Entre los factores relacionados con el desarrollo de osteopenia y osteoporosis en estos pacientes se encuentran la propia actividad inflamatoria sistémica de la patología digestiva, la malabsorción a nivel intestinal, el tratamiento concomitante con glucocorticoides y la disminución de la actividad física⁽⁵⁾.

El alendronato es un bifosfonato que se une a la hidroxiapatita inhibiendo la reabsorción ósea osteoclástica sin presentar efecto directo sobre la formación de hueso. Al igual que sucede con otras enfermedades inflamatorias sistémicas, en el caso de los pacientes diagnosticados de enfermedad de Crohn y osteoporosis se ha recogido en diversos estudios una mejoría de la DMO tras su administración⁽⁶⁻⁸⁾.

CASO CLÍNICO

Niña diagnosticada de enfermedad de Crohn a los 11 años que desde entonces recibe tratamiento con azatioprina a dosis de 2 mg/kg/día. Al diagnóstico, además de astenia, dolor abdominal y pérdida ponderal, presenta dolor intenso a nivel lumbar y de miembros inferiores, sin antecedente de traumatismo en las semanas previas. Entre los antecedentes personales destacan 2 fisuras recientes en miembros superiores tras traumatismos de intensidad leve.

En el estudio inicial del metabolismo fosfocálcico presenta: calcio 9,5 mg/dl, fósforo 4,3 mg/dl, 25-hidroxi-vitamina D3 32 ng/ml y paratohormona (PTH) 24 pg/ml (todos dentro de la normalidad). Se realiza densitometría ósea por Dual energy X-ray absorptiometry (DXA-Hologic®) obteniéndose en columna lumbar (L2-L4) un Z score corregido de -3,35 para edad y sexo según valores de referencia de Yeste D et al⁽⁹⁾.

Teniendo en cuenta los síntomas presentes, los antecedentes y los valores de DMO, se inicia tratamiento con alendronato oral a 10 mg/día, previa autorización como medicamento de uso compasivo.

Durante la evolución se observa una mejoría progresiva de la sintomatología, sin presentar fracturas óseas y con una disminución del dolor óseo hasta su desaparición. Asimismo, se objetiva una normalización progresiva de la DMO (Figura 1), suspendiéndose el tratamiento con alendronato a los 2 años de su inicio (Z score de DMO en L2-L4 de 0,73). Durante el tratamiento no se observaron efectos secundarios asociados, ni variaciones significativas en los valores de calcio, fósforo, 25-hidroxi-vitamina D3 y PTH, mostrando una buena tolerancia al mismo.

DISCUSIÓN

Como se ha señalado anteriormente la etiopatogenia de la osteoporosis en la enfermedad de Crohn es múltiple, debiéndose a factores de la propia enfermedad de base, a alteraciones nutricionales y al efecto iatrogénico de los tratamientos concomitantes. En diversos estudios se ha puesto de manifiesto que la actividad inflamatoria sistémica de la enfermedad de Crohn tiene un papel determinante en la disminución de la DMO, y así, se ha observado que ya en el momento del diagnóstico hasta el 53% de los pacientes adultos con enfermedad de Crohn presentan osteopenia⁽¹⁰⁾. En el caso clínico expuesto, la paciente presentaba ya en el momento del diagnóstico una DMO en rango de osteoporosis así como síntomas previos que podrían relacionarse con una disminución de la DMO, como los antecedentes de fracturas tras traumatismos leves o el dolor persistente a nivel lumbar y de miembros inferiores. En este sentido se ha observado que en la enfermedad de Crohn está incrementada la actividad osteoclástica a partir de mediadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) que a su vez se relaciona con el mediador osteoclastogénico RANKL (Receptor Activator of Nuclear Factor Kappa B-Ligand)⁽¹⁰⁾. Del mismo modo, las interleuquinas 6 y 17 (IL-6, IL-17) parecen estar implicadas en la disminución de la masa ósea a través de un incremento de la actividad osteoclástica mediada por linfocitos T⁽¹¹⁻¹³⁾. Se ha observado en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal y osteoporosis una correlación negativa entre los niveles de ghrelina y la DMO⁽¹⁴⁾, que estaría en relación con la disminución de la masa grasa de estos pacientes, ya que como es bien conocido, el índice de masa corporal (IMC) presenta correlación negativa con los niveles de ghrelina, y a su vez positiva con la DMO^(14,15). Por su parte, IGF-BP3 (insulin-like growth factor binding protein 3), muestra una correlación positiva con la DMO, debido al estímulo que ejerce sobre la actividad osteoblástica⁽¹⁴⁾. Por último, FGF23 (factor de crecimiento de fibroblastos 23) muestra una correlación negativa con la DMO, ya que estimula la excreción renal de fósforo e inhibe la acción de la 1 α -25-hidroxi-vitamina D3 hidroxilasa⁽¹⁶⁾.

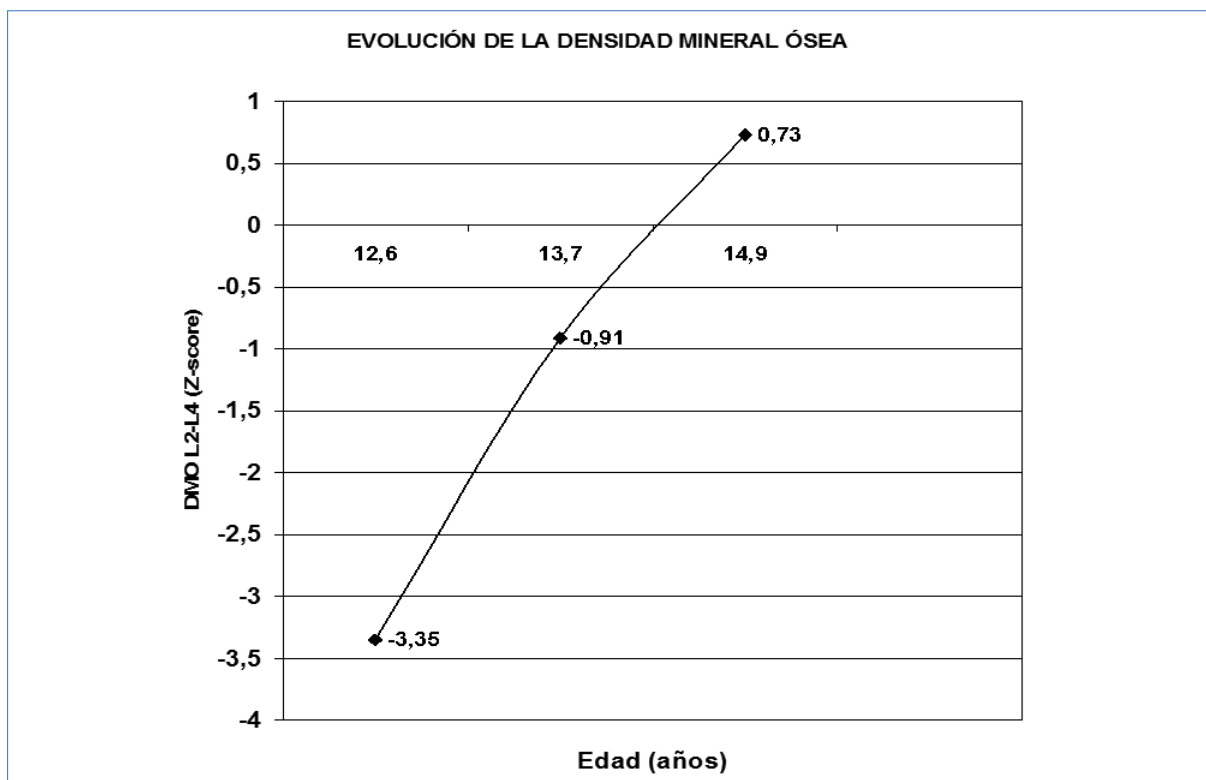


Figura 1. Evolución de la densidad mineral ósea en columna lumbar (en Z score) a lo largo del tratamiento.

Si bien en nuestra paciente no se observaron durante el seguimiento alteraciones del metabolismo fosfocálcico, se ha descrito en distintos estudios una disminución de los niveles plasmáticos de 25-hidroxi-vitamina D3⁽¹⁷⁾, de modo que hasta el 60% de los pacientes adultos con enfermedad de Crohn presentan valores inferiores a 30 ng/ml⁽¹⁸⁾. Entre las razones que podrían explicar este déficit de vitamina D estarían la alteración tanto de la absorción intestinal como de la circulación enterohepática secundarias a la afectación del tracto digestivo, y la disminución de la ingesta dietética así como de la exposición a la luz solar⁽⁴⁾. De igual modo, en pacientes pediátricos recién diagnosticados de enfermedad de Crohn se ha observado que los niveles de 25 hidroxi-vitamina D3 están ya disminuidos respecto a los pacientes controles⁽¹⁹⁾. No obstante, y a pesar de la necesidad de administrar suplementos de vitamina D en estos pacientes, se ha constatado que en niños con osteoporosis y enfermedad inflamatoria intestinal la administración de suplementos de calcio y vitamina D no consigue por sí sola un incremento en los valores de la DMO⁽²⁰⁾.

Teniendo en cuenta las consideraciones anteriores, resulta evidente que el tratamiento de base de la enfermedad de Crohn constituye uno de los pilares fundamentales para disminuir la respuesta inflamatoria sistémica y mejorar las manifestaciones clíni-

cas de la enfermedad, incluyendo las alteraciones sobre la DMO. En este sentido se ha observado que la terapia inmunomoduladora con infliximab se asocia a un incremento en los marcadores de formación ósea como la fosfatasa alcalina ósea o el péptido N-terminal del colágeno tipo I, así como a un incremento de la DMO⁽²¹⁻²³⁾. Por su parte, en el caso de la azatioprina (como el caso descrito) no se ha evidenciado un efecto concreto sobre la masa ósea⁽²⁴⁾. Asimismo, la introducción de estos tratamientos en los últimos años ha reducido el empleo de los corticoides en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal, que, como es bien conocido, disminuyen la DMO induciendo la apoptosis de los osteoblastos, disminuyendo la absorción intestinal de calcio y aumentando su excreción a nivel renal⁽⁴⁾.

Aunque los bifosfonatos son fármacos ampliamente utilizados en pacientes adultos, en la edad pediátrica la experiencia aún es corta. Su uso clínico en pacientes menores de 18 años ha sido estudiado en grupos reducidos, por lo que los resultados a largo plazo en cuanto a eficacia y seguridad son insuficientes y no se recomienda su uso generalizado, sino que debe restringirse a pacientes con disminución de la DMO y síntomas asociados, que comprenden fracturas óseas, compresiones vertebrales o dolor óseo incapacitante⁽²⁵⁾. Tampoco existe en la actualidad un consenso sobre la duración óptima

del tratamiento con bifosfonatos en los pacientes pediátricos⁽²⁶⁾. A pesar de que el pamidronato intravenoso es el bifosfonato más utilizado en la edad infanto-juvenil, en los últimos años se han publicado diversos estudios sobre el papel del alendronato oral en el tratamiento de la osteoporosis en pacientes pediátricos en el contexto de otras patologías, como las enfermedades neuromusculares^(27,28), la osteogénesis imperfecta⁽²⁹⁻³¹⁾ o las enfermedades del tejido conectivo⁽³²⁾. En todos estos trabajos se observa, al igual que en el caso descrito, una mejoría de la DMO y una disminución del número de fracturas sin recogerse efectos adversos asociados. Respecto a la dosis, en la mayoría de los trabajos publicados se utiliza a 10 mg/día^(27-29,31,32), que fue la dosis empleada en nuestro paciente. Como se ha señalado anteriormente, en el caso de la enfermedad de Crohn el tratamiento con alendronato disminuye la concentración plasmática de los marcadores de reabsorción ósea produciendo un incremento en la DMO de estos pacientes, siendo además bien tolerado y sin efectos adversos asociados⁽⁶⁻⁸⁾. Asimismo, en un estudio de cohortes se ha recogido que en pacientes con enfermedad de Crohn y osteoporosis el mayor incremento en la DMO se produce en el grupo que recibió tratamiento con infliximab y bifosfonatos, respecto al tratado sólo con bifosfonatos o sólo con infliximab⁽³³⁾.

Al iniciar el tratamiento es importante indicar al paciente la forma correcta de administrar el fármaco, ya que entre los efectos adversos frecuentes se encuentran los síntomas derivados de su capacidad para producir irritación local en la mucosa del tracto digestivo superior, dando lugar a dispepsia, dolor abdominal o regurgitación ácida entre otros. Por ello debe administrarse en ayunas, como mínimo 30 minutos antes de ingerir cualquier alimento, bebida o fármaco, permaneciendo posteriormente el paciente en bipedestación. Asimismo, y teniendo en cuenta que puede producirse hipocalcemia con su administración, previamente a su uso debe hacerse un estudio del metabolismo fosfocálcico del paciente.

Por otra parte, conviene reseñar que, al contrario que el pamidronato intravenoso, el alendronato oral es un tratamiento que puede administrarse de forma ambulatoria, disminuyendo tanto el número de ingresos hospitalarios como el coste económico, y proporcionando así a los pacientes una mayor calidad de vida⁽³⁰⁾, siendo ésta una de las principales ventajas de su uso.

Se ha observado que la masa muscular es un determinante importante de la DMO en los pacientes con enfermedad de Crohn^(1,34), por lo que la afectación ósea se relaciona directamente con la reducción de la masa muscular, que a menudo se evidencia en el momento del diagnóstico⁽³⁵⁾. Asimismo, se ha des-

critado una correlación positiva entre el aumento de masa muscular y la mejoría de la DMO⁽³⁶⁾. Por esta razón, la actividad física debe ser promovida en estos pacientes como parte de su tratamiento.

En conclusión, la osteopenia y la osteoporosis en los pacientes con enfermedad de Crohn son un hallazgo frecuente, por lo que en el seguimiento clínico de estos pacientes deben realizarse determinaciones de la DMO. El tratamiento de base de la enfermedad de Crohn conjuntamente con la administración de bifosfonatos ha conseguido un incremento significativo en la DMO de estos pacientes con buena tolerancia y sin efectos adversos destacables. No obstante, dada la escasa experiencia de la que se dispone en pacientes pediátricos, conviene seleccionar cuidadosamente a los enfermos antes de iniciar el tratamiento.

Referencias Bibliográficas

1. Lee N, Radford-Smith GL, Forwood M, Wong J, Taaffe DR. Body composition and muscle strength as predictors of bone mineral density in Crohn's disease. *J Bone Miner Metab.* 2009;27(4):456-63.
2. 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.
3. Schoon EJ, van Nunen AB, Wouters RS, Stockbrügger RW, Russel MG. Osteopenia and osteoporosis in Crohn's disease: prevalence in a Dutch population-based cohort. *Scand J Gastroenterol Suppl.* 2000;232:43-7.
4. Ali T, Lam D, Bronze MS, Humphrey MB. Osteoporosis in Inflammatory Bowel Disease. *Am J Med.* 2009; 122(7): 599-604.
5. Cowan FJ, Parker DR, Jenkins HR. Osteopenia in Crohn's disease. *Arch Dis Child.* 1995;73(3): 255-6.
6. Cremers SC, van Hogezaand R, Bänffer D, den Hartigh J, Vermeij P, Papapoulos SE, et al. Absorption of the oral bisphosphonate alendronate in osteoporotic patients with Crohn's disease. *Osteoporos Int.* 2005;16(12):1727-30.
7. Haderslev KV, Tjellesen L, Sorensen HA, Staun M. Alendronate increases lumbar spine bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Gastroenterology.* 2000;119(3):639-46.
8. Tsujikawa T, Andoh A, Inatomi O, Bamba S, Nakahara T, Sasaki M, et al. Alendronate improves low bone mineral density induced by steroid therapy in Crohn's disease. *Inter Med.* 2009;48:933-7.
9. Yeste D, del Río L, Carrascosa A. Valores de contenido mineral óseo, densidad mineral ósea y densidad mineral ósea volumétrica en niños y

- adolescentes en la columna lumbar y en el fémur. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F, editores. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. 2ª ed. Barcelona: Doyma; 2000. p. 1501-13.
10. Turk N, Cukovic-Cavka S, Korsic M, Turk Z, Vucelic B. Proinflammatory cytokines and receptor activator of nuclear factor kappaB-ligand/osteoprotegerin associated with bone deterioration in patients with Crohn's disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2009;21(2):159-66.
 11. Oostlander AE, Everts V, Schoenmaker T, Braevenboer N, van Vliet SJ, van Bodegraven AA, et al. T cell-mediated increased osteoclast formation from peripheral blood as a mechanism for Crohn's disease-associated bone loss. *J Cell Biochem.* 2012;113(1):260-8.
 12. 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(9):1483-90.
 13. Paganelli M, Albanese C, Borrelli O, Civitelli F, Canitano N, Viola F, et al. Inflammation is the main determinant of low bone mineral density in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2007;13(4):416-23.
 14. Koutroubakis IE, Zavos C, Damilakis J, Papadakis G, Neratzoulakis J, Karkavitsas N, et al. Role of ghrelin and insulin-like growth factor binding protein-3 in the development of osteoporosis in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol.* 2011;45(6):e60-5.
 15. Bivier E, Salliot C, Combescure C, Gossec L, Hardouin P, Legroux-Gerot I, et al. Influence of Adipokines and Ghrelin on bone mineral density and fracture risk: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(9):2703-13.
 16. El-Hodhod MA, Hamdy AM, Abbas AA, Moftah SG, Ramadan AA. Fibroblast growth factor 23 contributes to diminished bone mineral density in childhood inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol.* 2012;12:44.
 17. 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(7):1007-16.
 18. Sánchez-Cano D, Ruiz-Villaverde R, Callejas-Rubio JL, Pérez CC, García MG, Ortego Centeno N. Déficit de vitamina D y densidad mineral ósea en la enfermedad de Crohn. *Med Clin (Barc).* 2011;137(2):62-5.
 19. El-Matary W, Sikora S, Spady D. Bone mineral density, vitamin D, and disease activity in children newly diagnosed with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci.* 2011;56(3):825-9.
 20. Benchimol EI, Ward LM, Gallagher JC, Rauch F, Barrowman N, Warren J, et al. Effect of calcium and vitamin D supplementation on bone mineral density in children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;45(5):538-45.
 21. 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(12):1378-84.
 22. Mauro M, Radovic V, Armstrong D. Improvement of lumbar bone mass after infliximab therapy in Crohn's disease patients. *Can J Gastroenterol.* 2007 Oct;21(10):637-42.
 23. 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(1):55-63.
 24. Florén CH, Ahrén B, Bengtsson M, Bartosik J, Obrant K. Bone mineral density in patients with Crohn's disease during long-term treatment with azathioprine. *J Intern Med.* 1998 Feb;243(2):123-6.
 25. Bachrach LK, Ward LM. Clinical Review: Bisphosphonate use in childhood osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Feb;94(2):400-9.
 26. Rauch F, Glorieux FH. Bisphosphonate treatment in osteogenesis imperfecta: wich drug, for whom, for how long? *Ann Med.* 2005;37:295-302.
 27. Paksu MS, Vurucu S, Karaoglu A, Karacalioglu AO, Polat A, Yesilyurt O, et al. Osteopenia in children with cerebral palsy can be treated with oral alendronate. *Childs Nerv Syst.* 2012;28(2):283-6.
 28. Palomo Atance E, Ballester Herrera MJ, Márquez de la Plata MA, Medina Cano E, Carmona Vilchez RM. Alendronato en el tratamiento de la osteoporosis secundaria a la distrofia muscular de Duchenne. *An Pediatr (Barc).* 2011;74(2):122-5.
 29. Akcay T, Turan S, Guran T, Bereket A. Alendronate treatment in children with osteogenesis imperfecta. *Indian Pediatr.* 2008;45(2):105-9.
 30. DiMeglio LA, Peacock M. Two-year clinical trial of oral alendronate versus intravenous pamidronate in children with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res.* 2006;21(1):132-40.
 31. Ward LM, Rauch F, Whyte MP, D'Astous J, Gates PE, Grogan D, et al. Alendronate for the treatment of pediatric osteogenesis imperfecta: a randomized placebo controlled study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(2):355-64.
 32. Bianchi ML, Cimaz R, Bardare M, Zulian F, Lepore L, Boncompagni A, et al. Efficacy and safety of alendronate for the treatment of osteoporosis in diffuse connective tissue diseases in children: a prospective multicenter study. *Arthritis Rheum.* 2000;43(9):1960-6.
 33. Pazianas M, Rhim AD, Weinberg AM, Su C, Lichtenstein GR. The effect of anti-TNF-alpha the-

- rapy on spinal bone mineral density in patients with Crohn's disease. *Ann N Y Acad Sci.* 2006;1068:543-56.
34. Mauro M, Armstrong D. Evaluation of densitometric bone-muscle relationships in Crohn's disease. *Bone.* 2007;40(6):1610-4.
35. Bechtold S, Alberer M, Arenz T, Putzker S, Filipiak-Pittroff B, Schwarz HP, et al. Reduced muscle mass and bone size in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(2):216-25.
36. Werkstetter KJ, Pozza SB, Filipiak-Pittroff B, Schatz SB, Prell C, Bufler P, et al. Long-term development of bone geometry and muscle in pediatric inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(5):988-98.