



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
FOLIO: 239.2016**

**HOSPITAL CENTRO MÉDICO NACIONAL
"20 DE NOVIEMBRE"
INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES
DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO**

**"PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A
LAS ALTERACIONES EN LA DENSIDAD MINERAL OSEA
EN PACIENTES MEXICANOS CON ENFERMEDAD
INFLAMATORIA INTESTINAL"**

**PROTOCOLO DE TESIS DE
POSTGRADO**

**PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICO
ESPECIALISTA EN GASTROENTEROLOGÍA.**

**P R E S E N T A:
DR. HUGO JAVIER ALBORES VELAZQUEZ**

DIRECTOR DE TESIS

DR. JESUS GERARDO LOPEZ GOMEZ

CIUDAD DE MÉXICO. AGOSTO 2016





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

APROBACION DE TESIS

DRA. AURA A ERAZO VALLE SOLIS
SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

DRA. MAYRA VIRGINIA RAMOS GÓMEZ
PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACION EN
GASTROENTEROLOGIA
C.M.N. "20 DE NOVIEMBRE"

DR JESUS GERARDO LOPEZ GOMEZ
ASESOR DE TESIS

DR HUGO JAVIER ALBORES VELAZQUEZ
AUTOR DE TESIS

**“PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LAS
ALTERACIONES EN LA DENSIDAD MINERAL OSEA EN PACIENTES
MEXICANOS CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL”**

AGRADECIMIENTOS

Primero que nada a Dios que me dio salud, fuerza y perseverancia, para llegar al lugar donde estoy.

A mi familia que me ha dado un simiento fuerte, basado en responsabilidad, trabajo, dedicación y humildad; Además de estar siempre a mi lado alentandome a seguir adelante.

A Mara, mi amiga, confidente y esposa, que ha estado conmigo desde el inicio de este camino, siempre a mi lado apoyandome y no dejandome caer.

A todos aquellos maestros que estuvieron conmigo durante todo este largo trayecto profesional, desde el pregrado, Medicina Interna y Gastroenterología; sin ellos este sueño no se hubiera realizado, muchas gracias.

INDICE.

RESUMEN	6
INTRODUCCION	7
MARCO TEÓRICO	9
JUSTIFICACION	23
OBJETIVO GENERAL	27
OBJETIVOS ESPECÍFICOS	27
MATERIAL Y MÉTODOS	28
RESULTADOS	29
DISCUSIÓN	36
CONCLUSIÓN	38
BIBLIOGRAFÍA	39

RESUMEN

PREVALENCIA Y FACTORES DE RIESGO ASOCIADOS A LAS ALTERACIONES EN LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN PACIENTES MEXICANOS CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

Introducción: La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una entidad crónica de etiología desconocida. Sus manifestaciones clínicas son muy variadas y pueden afectar a otros órganos diferentes del tracto digestivo, convirtiéndose por tanto en una enfermedad multisistémica. En los últimos años existe un creciente interés creciente por las alteración en la densidad ósea, que puede afectar hasta al 42% de los pacientes con EII siendo mas prevalente en la enfermedad de Crohn (EC), condicionando un importante aumento de la morbilidad. La inactividad física, el tratamiento con corticoesteroides de manera prolongada, las deficiencias nutricionales y la propia enfermedad pueden favorecer el desarrollo de esta complicación.

Objetivo: Determinar la prevalencia de las alteraciones en la densidad mineral ósea en pacientes mexicanos con enfermedad inflamatoria intestinal

Material y Métodos: Se realizara un estudio retrospectivo, transversal, observacional, descriptivo. Se utilizaran los expedientes clínicos de los pacientes que acudan en la consulta externa de gastroenterología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre. Incluyendo en el estudio aquellos pacientes entre 18 y 80 años, con diagnostico de EII y que se hayan realizado densitometria ósea durante el curso de la EII.

Análisis estadístico: El registro de variables se realizara en el programa de Excel versión 2012 y para el análisis estadístico utilizaremos el programa SPSS v.20.0 para Windows. Se realizara analisis estadístico descriptivo en base de tablas de frecuencia y porcentajes además de graficas. Para la comparación variables cualitativas se utilizara X².

Resultados: Se estudiaron un total de 36 pacientes con diagnostico de EII, de los cuales el 66.7% presentaban colitis ulcerativa crónica inespecifica (CUCI) y 33.3% EC; por genero fueron 55.6% pacientes del sexo femenino y 44.4% del sexo masculino. La edad de los mismos vario entre 18 y 80 años con una desviacion estandar (DE) de 49.8 +- 16.2. En cuanto a alteraciones en la densidad osea y su relacion con la EII, se encontro una prevalencia de 0.6; 9 (37.5%) de los pacientes con CUCI tenian osteopenia y 5 (20.8%) con osteoporosis; para EC se encontraron 4 (33.3%) con osteopenia y 5 (41.7%) con osteoporosis . Dentro de los factores de riesgo mas relacionados con las alteraciones de la densidad mineral osea fueron sexo masculino (p 0.57), edad entre 56 y 75 años (p0.62), EC (p 0.27), de 6 a 10 años de evolucion de la enfermedad (p 0.5), resección intestinal (p 0.47), uso de esteroides (p 0.63), seguido del uso de anti Factor de Necrosis Tumoral (FNT) (p 0.27).

Conclusiones: En el presente estudio se demostro la alta prevalencia en pacientes mexicanos con EII y alteraciones en la densidad osea en, encontrando como factores de riesgo relaciones la presencia de EC, los años de evolucion de la enfermedad de 6 a 10 años y el uso de esteroides sistemicos.

INTRODUCCION

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es una entidad crónica de etiología desconocida en cuyo desarrollo influyen múltiples variables, como son la susceptibilidad individual, genética e inmunológica, así como diferentes factores ambientales (1). Comprende un grupo de trastornos inflamatorios intestinales crónicos dentro de los cuales se encuentran la colitis ulcerativa crónica inespecífica (CUCI), la enfermedad de Crohn (EC) y la colitis indeterminada.

Sus manifestaciones clínicas son muy variadas y pueden afectar a otros órganos diferentes del tracto digestivo, convirtiéndose por tanto en una enfermedad multisistémica. En los últimos años existe un creciente interés por las alteración en la densidad ósea, que puede afectar hasta al 42% de los pacientes con EII siendo mas prevalente en la EC, condicionando un importante aumento de la morbilidad. La inactividad física, el tratamiento con corticoesteroides de manera prolongada, las deficiencias nutricionales y la propia enfermedad pueden favorecer el desarrollo de esta complicación.

Las alteraciones en la densidad ósea se desarrolla de manera silente y crónica, pudiendo pasar inadvertida durante años si no se realiza una evaluación diagnóstica dirigida. Dentro de estas alteraciones encontramos la osteopenia y la osteoporosis las cuales son definidas y diagnosticadas mediante diferentes métodos que evalúan la densidad ósea; el método mas utilizado es la

densitometría ósea mediante DEXA (dual energy X-ray absorptiometry). Los resultados obtenidos en el estudio densitométrico se expresan en función del número de desviaciones estándar (DS) en la que se diferencia de la media de una población de adultos jóvenes (T-score) o de individuos de similar edad (Z-score). Con el anterior método diagnóstico la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha definido la densidad ósea normal cuando se obtiene < 1.0 DS del T-score, osteopenia entre con 1-2,5 DS del T-score y osteoporosis con $> 2,5$ DS del T – score. (12)

Estudios sobre la prevalencia y los factores de riesgo para el desarrollo de alteraciones en la densidad ósea en pacientes con EII son escasos y se han llevado a cabo en población Europea o Norteamérica. Estos datos son poco extrapolables a la población mexicana, debido a diferencias en los antecedentes genéticos, factores ambientales, incluyendo los hábitos alimentarios y el uso de agentes biológicos. De aquí la importancia de realizar esta investigación para conocer la prevalencia y los factores de riesgo para desarrollar alteraciones en la densidad ósea en pacientes mexicanos con EII.

MARCO TEORICO

Generalidades de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal

La EII comprende un grupo de trastornos inflamatorios intestinales crónicos de etiología desconocida, que incluye a la CUCI y a la EC. Ambas se caracterizan por la aparición de una inflamación aguda recurrente, que afecta en grado y extensión variables las capas y segmentos del intestino, con diversas manifestaciones clínicas tanto digestivas como extra digestivas que, con frecuencia, siguen un curso recidivante. La CUCI afecta al recto y colon y se caracteriza por un proceso inflamatorio continuo de predominio mucoso. La EC es un proceso inflamatorio transmural y discontinuo que puede afectar de forma segmentaria a todo el tubo digestivo, desde la boca hasta el ano; sus tres características principales, que a la vez ayudan a distinguirla de la colitis ulcerosa son: a) compromiso de todas las capas de la pared del tubo digestivo, b) discontinuidad de las lesiones y c) distribución anatómica amplia. (1,2,3)

La EII puede presentarse a cualquier edad; sin embargo, es comúnmente diagnosticada en la adolescencia tardía y la adultez temprana, describiéndose un primer pico de incidencia entre los 15 y 25 años y un segundo pico más pequeño, entre los 50 y 70 años. No existen diferencias importantes en la prevalencia entre los hombres y las mujeres, pero hay un ligero predominio del sexo femenino para padecer EC, y del sexo masculino para padecer CUCI. La incidencia y la prevalencia de EII varían notablemente, dependiendo de la localización geográfica. Históricamente, las mayores tasas de incidencia y prevalencia se han

reportado en el norte de Europa, el Reino Unido y América del Norte. Sin embargo, se ha informado creciente incidencia y prevalencia en otras zonas del mundo, como el sur y el centro de Europa, Asia, África y América Latina. (4,5,6,7)

En América del Norte, para el año 2011 las tasas de incidencia para la CUCI era de 8 a 14 casos por 100.000 habitantes / año, mientras que para la EC es de 6-15 casos por 100.000 habitantes / año. La prevalencia varía 120-200 casos por cada 100.000 habitantes para CUCI y de 50-200 casos por cada 100.000 habitantes para la EC. Un estudio realizado en Latinoamérica en el año 2009 (Brasil) reporto una incidencia de 4,48 casos por 100.000 habitantes/año para CUCI y 3,50 por 100.000 habitantes/año, para EC y una prevalencia de 22,61, casos por cada 100.000 habitantes para CUCI y de 14,81 casos por cada 100.000 habitantes para la EC. (8,9)

En México, no existen datos concluyentes aunque la incidencia de CUCI se cree estar entre 0.2% a 4.89%, mientras que para la EC se calcula ser de 0.0008% a 1.11%. También se ha observado que dentro de un mismo país, la presencia de la enfermedad es más común en el norte que en el sur.(10)

El diagnóstico de esta enfermedad se hace de acuerdo a una combinación de criterios clínicos (anamnesis y examen físico completo), varios exámenes de laboratorio (incluyendo análisis de sangre y materia fecal), procedimientos endoscópicos e histológicos. Los datos morfológicos macroscópicos son tanto o más importantes que los microscópicos para establecer el diagnóstico. Los estudios radiológicos son, habitualmente, de menor valor; no obstante, ayudan a

excluir otras causas y a confirmar el diagnóstico. En el caso del diagnóstico de la CUCI, éste deberá realizarse sobre la base de una sospecha clínica adecuada, apoyada por los hallazgos macroscópicos en la colonoscopia, los hallazgos histológicos típicos en la biopsia y los exámenes de heces negativos para agentes infecciosos. El diagnóstico de la EC depende de la demostración de inflamación focal, asimétrica y granulomatosa, pero varían las pruebas diagnósticas a seleccionar, de acuerdo a la presentación de manifestaciones, hallazgos físicos y complicaciones. Los hallazgos histológicos, adecuadamente interpretados, son de gran apoyo; sin embargo, en la práctica clínica, no son definitivos. (11,12)

El tratamiento de la EII incluye tanto el tratamiento de los brotes de actividad de la enfermedad (inducción a la remisión) como la prevención de los mismos (mantenimiento de la remisión). Aunque la indicación del tratamiento viene determinada fundamentalmente por el grado de actividad, la extensión de la enfermedad o en el caso de la EC en el fenotipo de esta, existen otros factores que deben de tenerse en cuenta cuando se trata de prescribir uno u otro fármaco o incluso indicar la cirugía. La edad, el tiempo de evolución, la comorbilidad y la disposición del paciente para adherirse al tratamiento son algunos de los factores que inducen a escoger una u otra opción terapéutica. Las diferentes opciones farmacológicas disponibles van desde aminosalicilatos sistémicos o tópicos, algunos antimicrobianos, hasta esteroides tópicos, sistémicos, inmunomoduladores y algunos anti – TNF como infliximab, adalimumab y certulizumab (12)

Alteraciones en la densidad mineral ósea y la EII

La EII es una entidad crónica de etiología desconocida en cuyo desarrollo influyen múltiples variables, como son la susceptibilidad individual, genética e inmunológica, así como diferentes factores ambientales. Sus manifestaciones clínicas son muy variadas y pueden afectar a otros órganos diferentes al tracto digestivo, convirtiéndose en una enfermedad multisistémica.

Las principales manifestaciones extraintestinales son la afección osteoarticular, cutáneas y alteraciones hepáticas. En los últimos años existe un interés creciente por las alteraciones en la densidad mineral ósea ya que a diferencia de otras, se desarrolla de manera silente y crónica, pasando así inadvertida durante años si no se hace una evaluación diagnóstica dirigida. Su importancia radica en que al alterar la arquitectura del hueso, predispone al desarrollo de fracturas y condiciona, por tanto, un aumento de la morbilidad en estos pacientes.

Composición y estructura del hueso

El hueso está formado en su mayor parte de la llamada sustancia osteoide que a su vez se compone de una matriz proteica (colágeno tipo I) y un componente mineral; esta última compuesta por la hidroxiapatita (calcio, fosfato y carbonato) (11).

Las células óseas constituyen únicamente el 2 – 5% del volumen total del hueso. Existen 4 células principales, los periblastos que recubren por completo las superficies óseas libres; los osteoblastos derivados de las células estromales de la médula ósea, sintetizan, depositan y orientan las proteínas de la matriz para

posteriormente desencadenar determinados cambios que hacen el componente proteico capaz de mineralizarse, probablemente mediante la secreción de nuevas proteínas que contribuyen a crear una configuración tridimensional que atrae a los iones calcio y fosfato. Los osteoclastos son células del sistema mononuclear fagocítico cuya función principal es la resorción ósea, llevada a cabo mediante la acción de enzimas ácidas y proteolíticas que disuelven el mineral y digieren la matriz proteica. Por último, los osteocitos son en realidad osteoblastos que han finalizado su función de síntesis de matriz tomando la responsabilidad de registrar la tensión que soporta el hueso circundante y enviar señales a células vecinas para iniciar el remodelamiento óseo necesario para compensar dicha tensión.(12)

El hueso contiene el 98% del calcio del organismo y participa de forma principal en la homeostasis de este mineral. La absorción intestinal del calcio se estimula por la acción de la vitamina D; una disminución del aporte de calcio de forma mantenida, por descenso de la ingesta o por malabsorción, origina un incremento de la secreción de hormona paratiroidea, que estimulará la resorción ósea con la finalidad de mantener normal los niveles plasmáticos de calcio.

Osteoporosis y osteopenia

Cuando se mide la densidad del hueso por medio del DEXA de la columna lumbar se reduce significativamente en la mayoría de los pacientes con EII, que son predominantemente pacientes jóvenes entre 20 y 40 años. La mayoría de los pacientes (40-50% de todos los pacientes) muestran una reducción de la densidad ósea de 1 a 2.5 desviaciones estándar (DS) de T- Score a lo que se denomina

osteopenia. Una puntuación <2.5 DS de T-Score, que es la definición de la osteoporosis. (12)

Diagnostico

La densidad mineral ósea es el mejor indicador para valorar el riesgo de fracturas especialmente si se evalúan de forma seriada a lo largo del tiempo. Existen diferentes métodos que permiten medir la densidad mineral ósea de forma fiable; el más utilizado es la densitometría ósea (DMO) mediante (13). Los resultados obtenidos en el estudio densitométrico se expresan en función del número de DS en la que se diferencia de la media de una población de adultos jóvenes (T-score) o de individuos de similar edad (Z-score).

En paciente con EII existen marcadores de resorción ósea capaces de predecir el riesgo de fractura independientemente de la masa ósea así como valorar de forma precoz la respuesta al tratamiento. Se han descrito correlación entre el incremento de niveles de N-telopéptido de colágeno tipo I en orina y la pérdida de masa ósea al igual que los niveles elevados de sialoproteína. (13)

Factores de riesgo para osteoporosis en EII

1. Genéticos

Existen determinantes genéticas que predisponen al paciente con EII a presentar osteoporosis. Se ha relacionado el sexo masculino con mayor riesgo de osteoporosis en la EC. También se han relacionado determinadas variaciones en alelos de los genes de IL-1ra (Antagonista del receptor de interleucina 1), IL-1B e

IL-6 con un aumento en la pérdida de densidad ósea. (14)

2. EII propiamente dicha

Existen datos concluyentes que han demostrado un incremento de los niveles plasmáticos de diversas citoquinas en pacientes con EII, diferentes en función del subtipo de la EII. En particular, se ha demostrado la relevancia de la interleucina 6 (IL-6) en la fisiopatología de la osteoporosis, y es conocida la existencia de un aumento de los niveles de esta citoquina en pacientes con EII. Por otra parte el aumento de los niveles séricos de IL-6 se asocia con un mayor riesgo de la recidiva en la EC, y parece evidente que aquellos enfermos con mayor duración de la enfermedad y peor evolución de la misma son más susceptibles a desarrollar osteoporosis. Incluso en un estudio reciente no se han encontrado diferencias en la DMO entre pacientes recientemente diagnosticados de EII y controles sanos, aunque sí se observó una menor masa ósea en aquellos pacientes que presentaron síntomas durante más de 6 meses. Todo ello sugiere que posiblemente exista relación entre la actividad de la enfermedad y la presencia de osteoporosis. Otros estudios, en cambio, no han observado ninguna relación entre la duración del proceso desde el diagnóstico y su gravedad con la disminución de masa ósea, lo que pone de manifiesto la existencia de otros factores adicionales que contribuyen al desarrollo de esta complicación. (15)

Parece evidente la relación entre la disminución de la DMO y el estado nutricional o el índice de masa corporal del individuo. La malnutrición energético-proteica y los estados carenciales de micronutrientes son frecuentes en los pacientes con

EII; entre el 20 y el 75% de los adultos presentan pérdida de peso coincidiendo con los episodios de exacerbación. (15)

La etiología de la malnutrición en este proceso es multifactorial, y esta situación puede contribuir al desarrollo de osteoporosis por diferentes mecanismos dentro de los cuales se encuentran deficiencia de calcio, fosforo, magnesio y algunas vitaminas como la vitamina D que se afecta con mayor frecuencia en los pacientes con EII. (12)

El descenso absoluto o relativo de nutrientes que ocurre en las situaciones de malnutrición origina una serie de cambios hormonales; casi todos los ejes hormonales se pueden alterar por cambios en el estado nutricional, y muchas de estas hormonas participan en el metabolismo óseo: descenso de gonadotrofinas y esteroides sexuales, disminución de la síntesis hepática del “factor de crecimiento similar a la insulina tipo I” (IGF-1 o somatomedina C) —hormona que media los efectos estimuladores de la hormona del crecimiento, ejerciendo un efecto trófico sobre el hueso, el hipercortisolismo secundario a aumento de secreción de la hormona del crecimiento y ACTH, que puede ser responsable de descenso en la masa ósea de forma similar a lo que ocurre en el tratamiento corticoide crónico. (12)

3. En relación con el subtipo de enfermedad

Se ha relacionado la prevalencia de osteopenia, osteoporosis y sus complicaciones con el subtipo de EII, y varios estudios demuestran una mayor frecuencia en la EC debido en parte a características de esta última como la

afectación yeyunal y las resecciones intestinales previas. Sin embargo existen estudios en los cuales no se han apreciado diferencias entre la EC y la CU, tanto en la enfermedad de reciente diagnóstico como en casos de mayor tiempo de evolución, poniendo nuevamente de manifiesto la heterogeneidad de los diferentes trabajos publicados. (15)

4. En relación con el tratamiento de la EII

La osteoporosis es una complicación importante de la terapia corticoidea, uno de los pilares del tratamiento de la EII y afecta fundamentalmente al hueso trabecular mediante el aumento de la resorción ósea (fig. 1). Su incidencia oscila entre un 30 y 50% de los pacientes tratados, y es probable que los varones jóvenes sean más susceptibles de desarrollarla. Dado que por lo general habrá mayor historia de consumo de corticoides en aquellos pacientes con mayor actividad clínica estos pueden ser factores de confusión a la hora de determinar el efecto de cada uno individualmente. Muchos estudios han hallado una relación entre la utilización de corticoides, en particular su dosis acumulada, y la disminución de la DMO. (16)

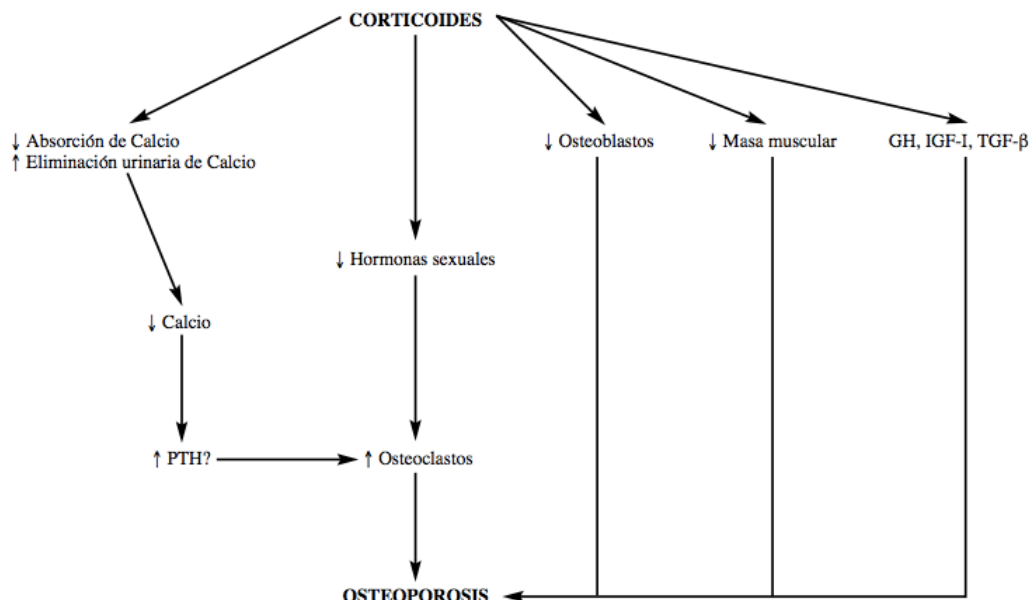


Figura 1

Evaluación De La Osteoporosis

No existe acuerdo unánime acerca del momento en el que se debe realizar el estudio densitométrico. La mayoría de los autores coinciden en que sólo los pacientes con factores de riesgo seleccionados para la osteoporosis u osteopenia, entre ellos aquellos el uso prolongado de corticoides (más de 3 meses al año), mujeres mayores de 65 años o mayores de 50 años con un historial familiar de osteoporosis , un antecedentes personales de fracturas, bajo peso corporal, o la condición de fumador debe ser examinado por DEXA. Por el contrario, otros autores (17) abogan por el cribado generalizado basado en la alta prevalencia de la osteoporosis y la osteopenia en estos pacientes, y el aumento del riesgo de fractura que esto conlleva.

Se sugiere además que en la realización seriada de estudios densitométricos debe establecerse una periodicidad no inferior a dos años debido al error de precisión de la técnica que impide valorar correctamente los cambios observados en estudios realizados con un menor intervalo de tiempo. (18)

Estrategias de Tratamiento (Fig 2)

En cuanto al umbral de densidad mineral ósea por debajo del cual debe iniciarse tratamiento parecería obvio establecerlo en el T-score por debajo de $-2,5$ que define la osteoporosis; sin embargo, retrasar el inicio del tratamiento hasta este punto dejaría sin tratar a un gran número de pacientes con disminución de masa

ósea de menor severidad; por este motivo se ha propuesto un umbral basado en un Z-score por debajo de -1 o en un T-score de $-1,5$ para pacientes en tratamiento esteroideo. (19)

La osteoporosis es en la actualidad un problema más fácil de prevenir que tratar una vez que se haya instaurado, y la prevención comienza por el reconocimiento del problema potencial tanto por parte del médico como del paciente. Presumiblemente la prevención primaria evitaría la alteración arquitectural característica de la osteoporosis, que probablemente no se logre recuperar a pesar de conseguir mejorar la densidad mineral ósea con tratamiento farmacológico. (20)

En primer lugar existen una serie de medidas generales acerca de las cuales debe instruirse a todos los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal, y que constituyen la primera línea de prevención de la pérdida de masa ósea asociada a la misma:

1. El ejercicio físico: la actividad física moderada mediante ejercicios programados periódicamente puede aumentar la densidad mineral ósea en pacientes con osteopenia, y se recomienda para la prevención de alteraciones del metabolismo óseo. Sin embargo, la mayoría de los estudios realizados en pacientes con EII no han mostrado asociación estadísticamente significativa entre la actividad física y la prevalencia de la osteoporosis o disminución de la densidad mineral ósea. (13)

2. Dieta: se recomienda la ingesta adecuada de calcio para la prevención de la osteoporosis en estos pacientes, con un margen de total de 1.500 mg / día ya sea mediante la dieta o suplementos orales (13)

3. Evitar el uso excesivo de corticoides: todos los pacientes que requirieron esteroides sistémicos deben utilizar la dosis más baja posible durante el período de tiempo más corto. En cuanto a la prevención de la osteoporosis, el hecho de que la mayor pérdida de hueso se produce durante los primeros tres a seis meses de gestión con corticoides no debe ser olvidado. Una opción viable es la administración de budesonida en lugar de prednisolona, que se asocia con una disminución de la actividad sistémica. Otras opciones de medicamentos para reducir los requerimientos de corticoides deben ser evaluados en estos pacientes (5-aminosalicilatos, azatioprina, 6-mercaptopurina, infliximab, etc). (13)

4. Probablemente la medida preventiva más eficaz sea, por diversas razones, el tratamiento adecuado de la enfermedad de base con el objetivo de mantener a los pacientes en remisión clínica durante el mayor tiempo posible: prevenir la desmineralización asociada a los procesos inflamatorios sistémicos agudos, evitar la desnutrición y el sedentarismo que habitualmente se asocia a los brotes, disminuir la inflamación intestinal que puede causar malabsorción de calcio, vitamina D y disminuir la necesidad de tratamiento esteroideo (12)

En algunos casos será necesario instaurar un tratamiento farmacológico.

1. Suplementos de calcio y vitamina D: calcio y vitamina D combinada ha demostrado reducir las tasas de pérdida ósea, particularmente en pacientes que

usan corticoides a dosis altas (más de 5 mg / día durante 6 meses) (6,25,20, 32). En un estudio reciente (1), la administración de suplementos de ambos aumentó significativamente la DMO en la columna lumbar, como medidas por DXA, en pacientes osteoporóticos con EII. (13)

2. Los diuréticos tiazídicos: sus potenciales beneficios se basan en el hecho de que pueden bloquear la excreción urinaria de calcio, que se incrementa en los pacientes tratados con corticoides. El Colegio Americano de Reumatología recomienda la inclusión de diurético de tiazida en el tratamiento de la osteoporosis en los pacientes con EII cuando hay un aumento en la excreción urinaria de calcio en 24 hrs. (21)

3. La calcitonina: el uso de esta hormona se basa en su potencial para inhibir la resorción ósea, y es por lo general asociados con 500 mg de calcio. En cuanto a rutas, aerosoles nasales (100-200 UI / día) no están disponibles en la mayoría de los hospitales, y la calcitonina lo que se suele administrar por vía subcutánea o intramuscular. (13)

4. Hormonas sexuales: varios estudios han demostrado que la terapia de reemplazo hormonal a base de estrógeno reduce la pérdida de la densidad ósea, medida por DEXA como resultado de su capacidad para disminuir el recambio óseo y los efectos de hipogonadismo relacionado-corticoide. (22)

La testosterona puede ser utilizado en cursos cortos de tratamiento en varones en tratamiento con esteroides crónicos, muchos de ellos con hipogonadismo. La

testosterona no sólo se ha visto para prevenir la pérdida de masa ósea, pero también puede aumentar la masa ósea en la columna lumbar (22).

5. El fluoruro de sodio: aumenta la actividad de formación de hueso mediante la estimulación de los osteoblastos.

6. Los bisfosfonatos: bifosfonatos son análogos sintéticos de pirofosfatos inorgánicos que inhiben la resorción ósea. De todos los tratamientos discutidos, los bifosfonatos únicos que han demostrado eficacia en la osteoporosis inducida por corticoides. Si la DMO se estabiliza o mejora, el tratamiento debe mantenerse durante tres años, y posiblemente durante el tiempo que la osteoporosis está presente. Si hay una disminución de la masa ósea en 1 año después de la finalización del tratamiento, esta terapia se debe reiniciar (19).

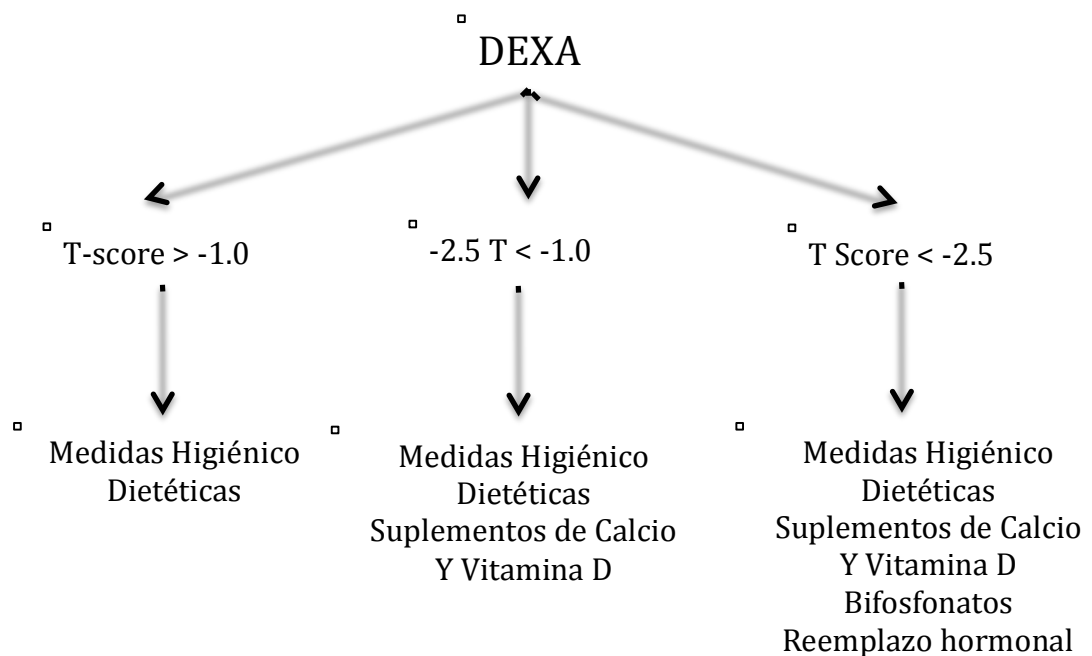


Fig.

JUSTIFICACION

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un grupo de enfermedades conformadas por la colitis ulcerativa crónica inespecífica (CUCI), la enfermedad de Crohn (EC) y recientemente integrado la colitis indeterminada. Su etiología aun no es comprendida del todo. Se ha propuesto que en individuos genéticamente condicionados, algunos factores ambientales conducen a un desequilibrio en el sistema inmune gastrointestinal.

Esta entidad ha cobrado importancia en los últimos años debido aun aumento en su presentación no solo en países desarrollados si no también en aquellos en vías de desarrollo; teniendo con esto una elevada carga económica ya que afecta principalmente a personas en edad productiva, alterando así su calidad de vida y desempeño en el trabajo.

La EII tiene múltiples manifestaciones clínicas, afectando a otros órganos diferentes al tracto digestivo, convirtiéndose por tanto en una enfermedad multisistémica. En los últimos años existe un interés creciente por una de estas manifestaciones, las alteraciones en la densidad ósea, que suele desarrollarse de manera crónica, silente y que puede afectar a gran cantidad de pacientes con EII; condicionando así un importante aumento de la morbilidad. La inactividad, el tratamiento con cortico esteroides de manera prolongada, las deficiencias

nutricionales y la propia enfermedad pueden favorecer el desarrollo de esta complicación.

En México se desconoce la prevalencia de las alteraciones en la densidad mineral ósea en los pacientes con EII y los factores de riesgo que lo favorezcan, por lo cual consideramos de gran importancia su estudio para así poder dar tratamiento oportuno y prevenir complicaciones en estos pacientes.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la prevalencia de las alteraciones en la densidad mineral ósea en pacientes mexicanos con enfermedad inflamatoria intestinal

OBJETIVO ESPECIFICO

Identificar los factores de riesgo asociados a las alteraciones en la densidad mineral ósea en pacientes mexicanos con enfermedad inflamatoria intestinal

MATERIAL Y METODOS

Diseño

Se realizara un estudio retrospectivo, transversal, observacional, descriptivo

Universo

Población mestiza mexicana con EII atendidos en el CMN 20 Noviembre, ISSSTE.

Criterios de inclusión

Hombres y mujeres entre 18 y 80 años, con diagnostico de EII, que se hayan realizado densitometria ósea

Criterios de exclusión

Sujetos que no esten en los rangos de edad establecidos y que no tengan densitometría ósea

Criterios de eliminación

Sujetos a los que no se pueda acceder al expediente electrónico

Variabes y unidades a medir

Prevalencia: Proporción de individuos de una población que presenta un evento determinado en un momento o tiempo determinado. Variable cuantitativa.

Osteoporosis: Mediciones de la masa mineral ósea mediante densitometría ósea con un T- Score menor de - 2.5 desviaciones estándar. Variable cualitativa

Osteopenia: Mediciones de la masa mineral ósea mediante densitometría ósea con un T- Score entre - 1 a -2.5 desviaciones estándar. Variable cualitativa

Edad: Tiempo medido en años de la vida de una persona. Variable cuantitativa.

Reportándola como grupos de edad 15 - 35 años, 36 - 55 años, 56 – 75 años y =
o > 76 años

Sexo biológico: Es aquel determinado por cromosomas, hormonas y órganos sexuales internos y externos. Variable cualitativa.

Índice de masa corporal: Indicador simple de la relación entre el peso y la talla utilizado para identificar sobrepeso y obesidad. Variable cuantitativa

Tabaquismo: Adicción que un sujeto experimenta por el tabaco. Variable cualitativa

Alcoholismo: Toda forma de embriaguez que excede el consumo alimenticio tradicional. Variable cualitativa

Resección intestinal debido a la enfermedad inflamatoria intestinal: Procedimiento quirúrgico ya sea de intestino delgado o grueso debido a una complicación de la enfermedad inflamatoria intestinal. Variable cualitativa

Fracturas durante el curso enfermedad: Pérdida de la continuidad normal de la sustancia ósea durante el curso de la EII. Variable cualitativa

Antecedentes de ingesta 5-ASA: Haber ingerido previamente mesalizana en sus diferentes presentaciones. Variable cualitativa

Antecedentes de ingesta Esteroides: Haber ingerido previamente esteroides en sus diferentes presentaciones. Variable cualitativa

Antecedentes de ingesta Anti TNF: Haber ingerido previamente infliximab, adalimumab o certulizumab. Variable cualitativa

Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información

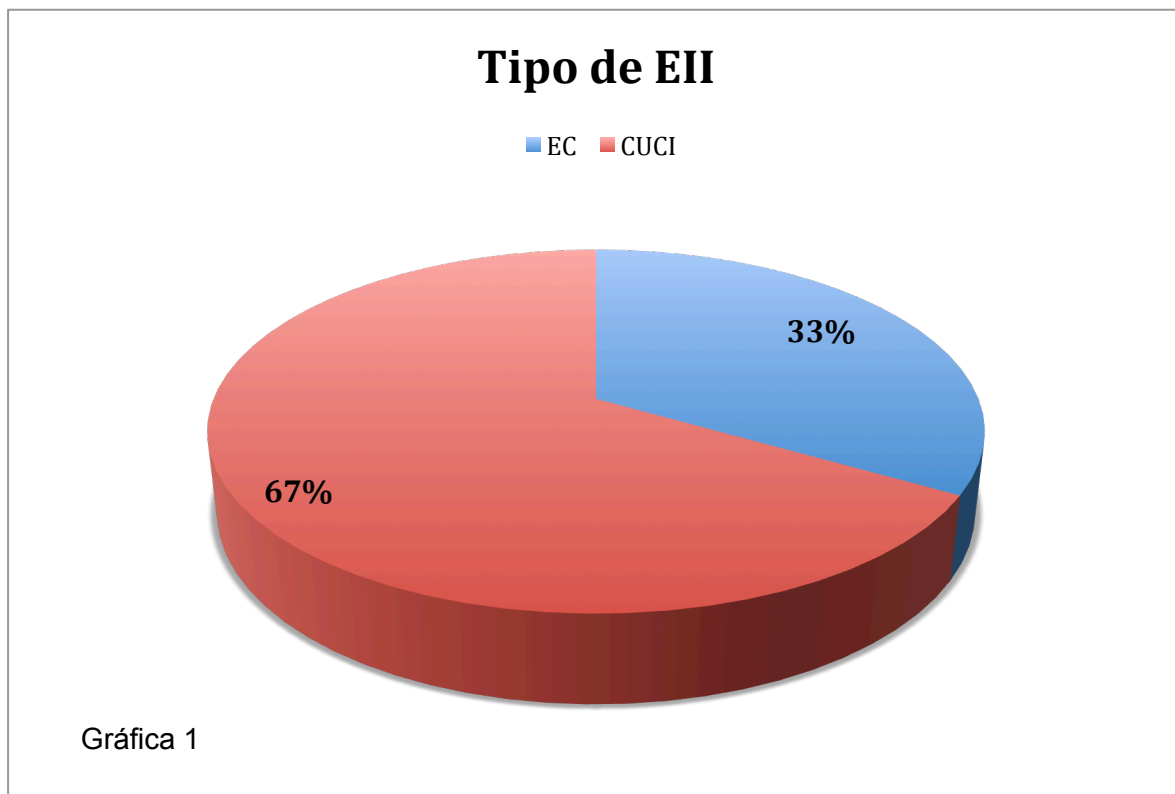
Se realizara la evaluación de expedientes clínicos de los pacientes que acudan en la consulta externa de Gastroenterología del Centro Médico Nacional 20 de Noviembre del mes de Febrero al mes de Agosto del 2016. Incluyendo en el estudio aquellos pacientes entre 18 y 80 años, con diagnostico de EII y que se hayan realizado densitometria ósea durante el curso de la EII; identificando así los factores de riesgo relacionados a las alteraciones en la densidad ósea.

Análisis estadístico

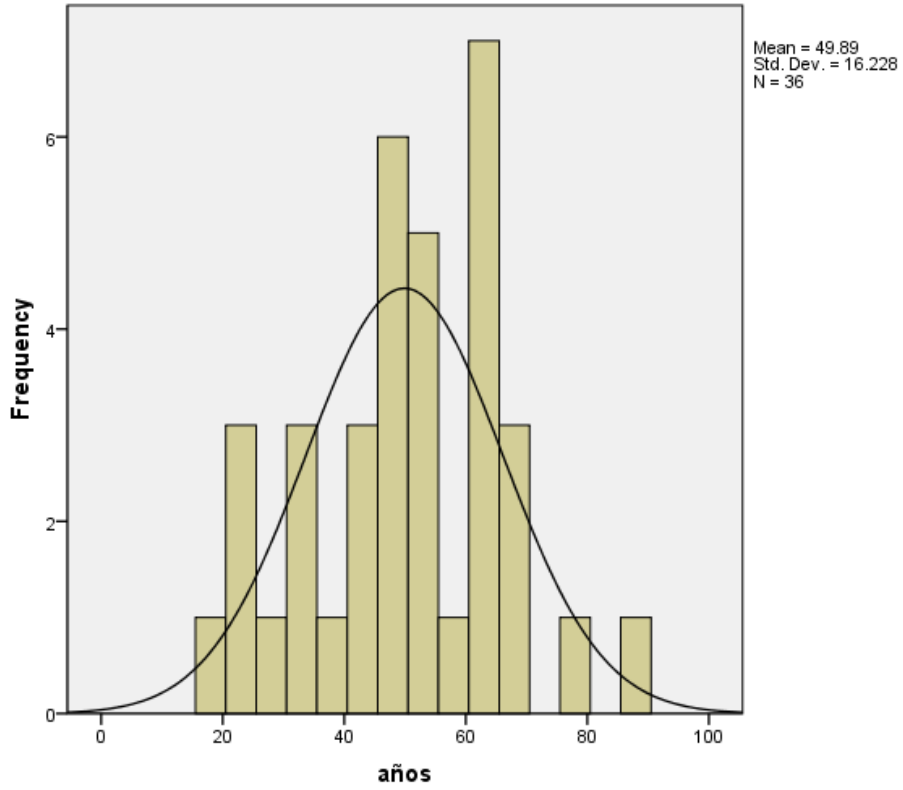
El registro de variables se realizara en el programa de Excel versión 2012 y para el análisis estadístico utilizaremos el programa SPSS v.20.0 para Windows. Se realizara analisis estadistico descriptivo en base de tablas de frecuencia y porcentajes además de graficas. Para la comparación variables cualitativas se utilizara X².

RESULTADOS

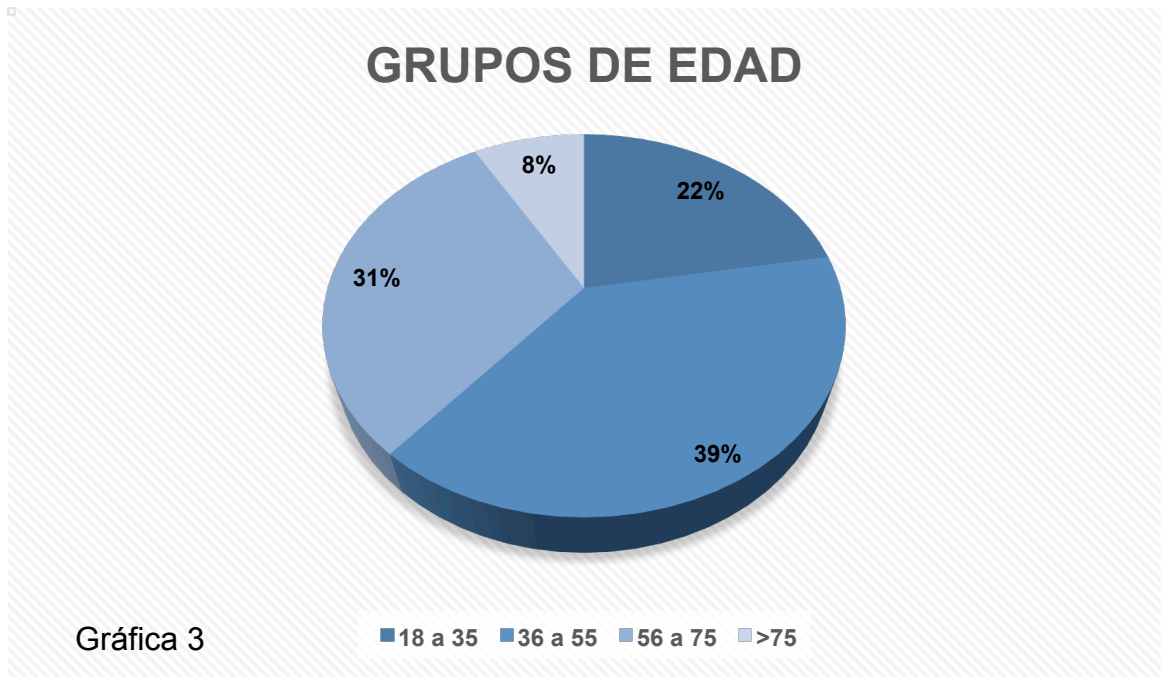
Descripción de la muestra. El presente estudio se basó en 36 pacientes con EII de los cuales el 66.7% presentaban colitis ulcerativa crónica inespecífica (CUCI) y 33.3% EC (Gráfica 1) ; por genero fueron 55.6% pacientes del sexo femenino y 44.4% del sexo masculino.



La edad de los mismos vario entre 18 y 80 años con una desviación estándar (DE) de 49.8 +- 16.2. (Gráfica 2). Dividiéndolo por grupos se encontraron 8 pacientes (22.2%) en el grupo de 18 – 35 años, 14 (38.9%) de 36-55 años, 11 (30.6%) de 56 – 75 años y 3 (8.3%) arriba de 75 años. (Gráfica 3).



Gráfica 2. Distribución de las edades

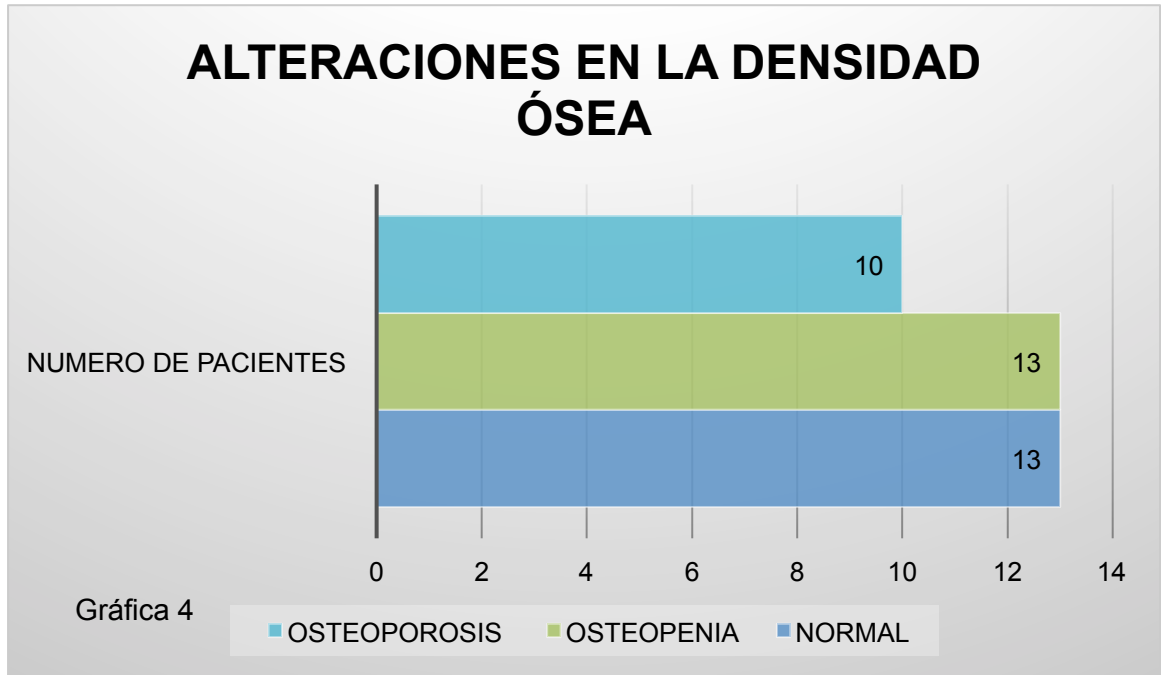


Gráfica 3

En cuanto el índice de masa corporal (IMC) entramos la mayor parte de los pacientes en sobrepeso en un 44.4%. El tabaquismo se encuentra en 13 pacientes (36.1%) y el alcoholismo en solo 11.1% (4 pacientes). La mayoría de los pacientes tenía entre 6 a 10 años de diagnóstico de la enfermedad. Los antecedentes familiares de osteoporosis se encontraron en 12 pacientes (33.3%). (Tabla 1)

TABLA 1.- CARACTERÍSTICAS POBLACIONALES	
CARACTERÍSTICA	VALOR NUMÉRICO
Edad, N ±DE	
Años cumplidos	49.8 ±16.2
Grupos de edad, N %	
18-35	8(22.2%)
36-55	14(38.9%)
56-75	11(30.6%)
>75	3(8.3%)
Sexo, N %	
Femenino	20(55.6%)
Masculino	16(44.4%)
IMC, N %	
<18	2(5.6%)
18-24.9	13(36.1%)
25-29.9	16(44.4%)
≥30	5(13.9%)
EII, N %	
CUCI	24(66.7%)
CROHN	12(33.3%)
A.E.E., N %	
0-5	6(16.7%)
6-10	16(44.4%)
11-15	6(16.7%)
≥15	8(22.2%)
Otros factores, N %	
Consumo de tabaco	13(36.1%)
Consumo de alcohol	4(11.1%)
A.F.O, N %	12(33.3%)
<small>IMC= índice de masa corporal, EII= enfermedad inflamatoria intestinal, CUCI=colitis ulcerativa crónica idiopática A.E.E.= años de evolución de la enfermedad, A.F.O.=antecedentes familiares de osteoporosis. DE=Desviación estándar</small>	

En cuanto a las alteraciones en la densidad ósea en los pacientes estudios se encontraron 13 pacientes con osteopenia (36.1%) y 10 pacientes con osteoporosis (27.8%). (Gráfica 4)



En cuanto al tratamiento que los pacientes recibieron durante la enfermedad encontramos que un 69.4% tuvieron esteroides sistémicos y el 83%.3 de los paciente tuvieron tanto mesalazina como con anti TNF α . (Tabla2)

TABLA 2.- FÁRMACOS PARA MANEJO DE EII	
FÁRMACO	VALOR NUMÉRICA
Esteroides sistémicos	25(69.4%)
Mesalazina	30(83.3%)
Anti TNF α	30(83.3%)

EII= enfermedad inflamatoria intestinal, TNF α =factor de necrosis tumoral alfa

Al relacionar las variables antes descritas con los resultados de la densitometría encontramos que el sexo femenino fue el más afectado con osteoporosis en un 35% de los paciente y el sexo masculino con osteopenia en un 43.8% (p 0.51). En cuanto a grupos de edad el más afectado con osteopenia fue el de 36 a 55 años con 6 pacientes (p 0.73) y para osteoporosis fue el de 56 a 75 años con 6 pacientes (p 0.05). Al observar la relación entre IMC se vio un 37.5% de los pacientes con sobrepeso tenían osteopenia y un 25% tenían osteoporosis (p 0.94). En cuanto al tipo de enfermedad inflamatoria se vio marcada relación entre CUCI y osteopenia en un 37.5% (p 0.38) y la enfermedad de Crohn con osteoporosis en un 41.5% (p 0.38). Se investigo la relación con los años transcurridos de la enfermedad, siendo aquellos que tenían de 6 a 10 años más relación con la osteopenia 50% y con la osteoporosis de 31.3% (p 0.13). En cuanto al tabaquismo se encuentro un relación por igual con la osteoporosis y la osteopenia en 30.8% (p 0.87). (Tabla 3)

Se evaluó la relación entre el uso de diferentes fármacos para el tratamiento de la EII y la presencia de osteoporosis. El uso de esteroides se encontraron en un 36% en aquellos pacientes con osteopenia y en un 28% de pacientes con osteoporosis (p 0.99). El uso de mesalazina se encuentro en 10 pacientes con osteopenia y en 7 pacientes con osteoporosis (p 0.11). Por ultimo los anti TNF se entraron en el 33.3% de paciente con osteopenia y 26.7% de pacientes con osteoporosis (p 0.54). (Tabla 3)

TABLA 3.- RELACIÓN DE VARIABLES CON RESULTADO EN DENSITOMETRÍA				
VARIABLE	RESULTADOS DE DENSITOMETRÍA			p
	NORMAL	OSTEOPENIA	OSTEOPOROSIS	
Sexo				
Femenino	7(35%)	6(30%)	7(35%)	0.51
Masculino	6(37.5%)	7(43.8%)	3(18.8%)	0.51
Grupo de edad				
18 a 35	5(62.5%)	2(25%)	1(12.5%)	0.20
36 a 55	5(35.7%)	6(42.9%)	3(21.4%)	0.73
56 a 75	2(18.2%)	3(27.5%)	6(54.5%)	0.05
>75	1(33.3%)	2(66.7%)	0(0%)	0.41
IMC				
Bajo	0(0%)	1(50%)	1(50%)	0.53
Normal	4(30.8%)	5(38.5%)	4(30.8%)	0.87
Sobrepeso	6(37.5%)	6(37.5%)	4(25%)	0.94
Obesidad	3(60%)	1(20%)	1(20%)	0.48
EII				
CUCI	10(41.7%)	9(37.5%)	5(20.8%)	0.38
Crohn	3(25%)	4(33.3%)	5(41.7%)	0.38
AEE				
0 a 5	2(33.3%)	1(16.7%)	3(50%)	0.35
6 a 10	3(18.8%)	8(50%)	5(31.3%)	0.13
11 a 15	4(66.7%)	2(33.3%)	0(0%)	0.14
>15	4(50%)	2(25%)	2(25%)	0.62
AFO	5(41.7%)	5(41.7%)	2(16.7%)	0.57
Consumo de tabaco	5(38.5%)	4(30.8%)	4(30.8%)	0.87
Consumo de alcohol	2(50%)	0(0%)	2(50%)	0.26
Fracturas	0(0%)	2(66.7%)	1(33.3%)	0.35
Resección intestinal	3(30%)	5(50%)	2(20%)	0.55
Fármacos				
Esteroides	9(36%)	9(36%)	7(28%)	0.99
Mesalazina	13(43.3%)	10(33.3%)	7(23.3%)	0.11
Anti TNF α	12(40%)	10(33.3%)	8(26.7%)	0.54

IMC= índice de masa corporal, EII= enfermedad inflamatoria intestinal, CUCI=colitis ulcerativa crónica inespecífica AEE= años de evolución de la enfermedad, AFO=antecedentes familiares de osteoporosis. DE=Desviación estándar
Valor de p obtenido con χ^2 valor significativo de $p < 0.05$

TABLA 4.- RELACIÓN DE VARIABLES CON DENSITOMETRÍA NORMAL O DISMINUIDA			
VARIABLE	RESULTADOS DE DENSITOMETRÍA		p
	NORMAL	DISMINUIDA	
Sexo			
Femenino	7(35%)	10(62.5%)	0.57
Masculino	6(37.5%)	13(65%)	0.57
Grupo de edad			
18 a 35	5(62.5%)	3(37.5%)	0.09
36 a 55	5(35.7%)	9(64.3%)	0.62
56 a 75	2(18.2%)	9(81.9%)	0.13
>75	1(33.3%)	2(66.7%)	0.70
IMC			
Bajo	0(0%)	2(100%)	0.40
Normal	4(30.8%)	9(69.2%)	0.44
Sobrepeso	6(37.5%)	10(62.5%)	0.57
Obesidad	3(60%)	2(40%)	0.23
EII			
CUCI	10(41.7%)	14(58.3%)	0.27
Crohn	3(25%)	9(75%)	0.27
AEE			
0 a 5	2(33.3%)	4(66.7%)	0.63
6 a 10	3(18.8%)	13(81.3%)	0.05
11 a 15	4(66.7%)	2(33.3%)	0.10
>15	4(50%)	4(50%)	0.30
AFO	5(41.7%)	7(58.3%)	0.44
Consumo de tabaco	5(38.5%)	8(61.5%)	0.55
Consumo de alcohol	2(50%)	2(50%)	0.45
Fracturas	0(0%)	3(100%)	0.24
Resección intestinal	3(30%)	7(70%)	0.47
Fármacos			
Esteroides	9(36%)	16(64%)	0.63
Mesalazina	13(43.3%)	17(56.7%)	0.05
Anti TNF α	12(40%)	18(60%)	0.27

IMC= índice de masa corporal, EII= enfermedad inflamatoria intestinal, CUCI=colitis ulcerativa crónica idiopática AEE= años de evolución de la enfermedad, AFO=antecedentes familiares de osteoporosis. DE=Desviación estándar
Valor de p obtenido prueba exacta de Fisher con valor significativo de p <0.05

DISCUSION

Las alteraciones de la densidad ósea incluyendo la osteopenia y osteoporosis se han informado con frecuencia en pacientes con EII con tasas de prevalencia de la osteoporosis hasta un 42% (18). En nuestro estudio se demostró que en pacientes mexicanos la prevalencia de las alteraciones en la densidad ósea se encuentra en alrededor del 60%; dividiéndola en una prevalencia de osteoporosis del 27% y de osteopenia del 36% .

Dentro de los principales factores de riesgo asociados para alteraciones en la densidad mineral ósea se encontraron con tendencia franca a la significancia estadística, la edad que va entre 56 a 75 años, obesidad, la presencia de enfermedad de inflamatoria intestinal, el curso de la enfermedad por más de 5 años, el uso de mesalazina y el uso de anti TNF α , aun que desafortunadamente ninguno de estos tuvo significancia estadística . Esto está en línea con algunos de los datos publicados de estudios realizados en otros países, teniendo como datos contrarios la obesidad, el uso de mesalazina y el uso de anti TNF α . (17)

Nuestro estudio tiene limitaciones; una de ellas es que nuestro grupo de estudio es pequeño y con ello no se alcanzó una significancia estadística adecuada. Es por ello la necesidad de realizar estudios con mayor población y poder demostrar lo antes mencionado.

Al ver nuestros resultados y la literatura revisada apoyamos que el seguimiento con DEXA tiene que ser individualizado, según los factores de riesgo encontrados

en los pacientes con EII; con ello la búsqueda intencionada de alteraciones en la densidad ósea dará como resultado el tratamiento en tiempo adecuado ya sea del tipo no farmacológico o farmacológico. De acuerdo con el asociación americana de gastroenterología existe una necesidad de estudios de intervención terapéuticas dirigidas específicamente a la salud ósea en enfermedades gastrointestinales. Actualmente, recomendaciones Normas referentes a la gestión de una baja densidad mineral ósea en pacientes con EII se han extrapolado a la osteoporosis posmenopáusica y la reumatológica.(4) Sin duda estos difieren, fisiopatología de osteoporosis asociada a la EII (5).

CONCLUSIÓN

En conclusión, la prevalencia de osteopenia y osteoporosis en pacientes con EII en un nuestro grupo de pacientes mexicanos es tan alta como las tasas de prevalencia en otros países.

Características como la edad que va entre 56 a 75 años, la EII, el curso de la enfermedad por mas de 5 años, la obesidad, el uso de mesalazina y anti TNF se encontraron como los principales factores de riesgo asociados a las alteraciones de la densidad mineral ósea.

BIBLIOGRAFIA

1. Balfour Sartor R. Mechanisms of Disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nature Clinical Practice Gastroenterology & Hepatology*. 2006.3(7): 390-404.
2. Baumgart Daniel C. Baumgart. The Diagnosis and Treatment of Crohn's Disease and Ulcerative Colitis. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2009.106(8): 123–33.
3. Hanauer Stephen B. Inflammatory Bowel Disease: Epidemiology, Pathogenesis, and Therapeutic Opportunities. *Inflamm Bowel Dis*. 2006.12(1):3-9.
4. Loftus Edward V. Clinical Epidemiology of Inflammatory Bowel Disease: Incidence, Prevalence, and Environmental Influences. *Gastroenterology*. 2004.126(6):1504– 1517.
5. Shanahan F, Bernstein CN. The evolving epidemiology of inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2009;25:301-305.
6. Langan Robert C., Gotsch Patricia B., Krafczyk Michael A., David Skillinge D. Ulcerative Colitis: Diagnosis and Treatment American Family Physicians.2007.76 (9):1323-1330.
7. Marshall John K . Are There Epidemiological Differences Between Crohn's Disease and Ulcerative Colitis?. *Inflamm Bowel Dis*.2008.14(2).
8. Cosnes J., Gowe C., Seksik P. y Cortot A.Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases. *Gastroenterology*. 2011.140(6):1785–1794

9. Victoria C., Sasaki L. y Nunes H. Incidence and Prevalence Rates of Inflammatory Bowel Diseases, in Midwestern of São Paulo State, Brazil. *Arq Gastroenterol.* 2009 46(1):20-25.
10. Rodríguez L G. Enfermedad inflamatoria intestinal: Epidemiología y patogénesis. *Médica sur, México.* 2001. 8(3):84-89
11. L. Menchén, C. Ripoll, I. Bretón, C. Moreno, et al. Osteoporosis y enfermedad inflamatoria intestinal. *Nutr Hosp* 2005, 20:26-37
12. Max Reinshagen. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis* 2008(2): 202–207
13. J. Legido, J. P. Gisbert, J. M. Pajares, J. Maté. Bone metabolism changes in patients with inflammatory bowel disease. *Rev Esp Enferm Dig* (97); 815-829, 2005
14. Abitbol V, Mary JY, Roux C, Soule JC, Belaiche J, Dupas JL, et al. Osteoporosis in inflammatory bowel disease: effect of calcium and vitamin D with or without fluoride. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 919-27.
15. Stockbrugger RW, Schoon EJ, Bollani S, Mills PR, Israeli E, Landgraf L, et al. Discordance between the degree of osteopenia and the prevalence of spontaneous vertebral fractures in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1519-27.
16. Bregenzler N, Erban P, Albrich H, Schmitz G, Feuerbach S, Scholmerich 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.

17. Klaus J, Armbrecht G, Steinkamp M, Bruckel J, Rieber A, Adler G, et al. High prevalence of osteoporotic vertebral fractures in patients with Crohn's disease. *Gut* 2002; 51: 654-8.
18. Ghosh S. Low bone mineral density Crohn's disease, but not in ulcerative colitis at diagnosis. *Gastroenterology* 1994; 107: 1031-9.
19. Robinson RJ, al-Azzawi F, Iqbal SJ, Kryswcki T, Almond L, Abrams K, et al. Osteoporosis and determinants of bone density in patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 2500-6.
20. Adachi JD, Bensen WG, Brown J, Hanley D, Hodsman A, Josse R, et al. Intermittent etidronate therapy to prevent corticosteroid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 382-7.
21. Bartram SA, Peaston RT, Rawlings DJ, Francis RM, Thompson NP. A randomized controlled trial of calcium with vitamin D, alone or in combination with intravenous pamidronate, for the treatment of low bone mineral density associated with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 1121-7.
22. Danes I. ¿Cómo se puede prevenir y tratar la osteoporosis inducida por glucocorticoides? *Med Clin (Barc)* 2003; 120: 473-5.