



UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE ESPECIALIDADES

MÉDICO QUIRÚRGICAS

**ESTUDIO DEL METABOLISMO MINERAL Y ÓSEO
EN PACIENTES PEDIÁTRICOS AFECTOS DE
ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**

María Aguilar Quintero

Córdoba 2013

TITULO: *Estudio del metabolismo mineral y óseo en pacientes pediátricos
afectos de enfermedad inflamatoria intestinal*

AUTOR: *María Aguilar Quintero*

© Edita: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Córdoba. 2014
Campus de Rabanales
Ctra. Nacional IV, Km. 396 A
14071 Córdoba

www.uco.es/publicaciones
publicaciones@uco.es

RAMÓN CAÑETE ESTRADA, PROFESOR TITULAR DE PEDIATRÍA DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE CÓRDOBA (Director) y JAVIER CABALLERO VILLARRASO, PROFESOR ASOCIADO DE BIOQUÍMICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR (Codirector).

INFORMAN:

Que Doña María Aguilar Quintero, Licenciada en Medicina por la Universidad de Córdoba, ha realizado bajo nuestra dirección compartida, el presente trabajo titulado “**ESTUDIO DEL METABOLISMO MINERAL Y ÓSEO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS AFECTOS DE ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL**” y que a nuestro juicio reúne los méritos suficientes para optar al grado de Doctor.

Y para que conste firmamos el presente en Córdoba a treinta de septiembre de dos mil trece

AGRADECIMIENTOS

Quiero comenzar agradeciendo a todas y cada una de las personas que han contribuido de alguna forma a llevar este proyecto a buen fin, que no son pocas. Por la paciencia, ayuda y apoyo que he recibido de todos ellos, en mayor o menor medida.

A Ramón Cañete, por ser tan buen maestro y amigo. Agradezco enormemente su perseverancia, entrega y apoyo. Ha sido un guía insustituible. Gracias a sus consejos, interés y gran experiencia hemos conseguido llevar a cabo este bonito proyecto. Ha sido el responsable de que naciera en mí el interés investigador.

A Javier Caballero, por el enorme entusiasmo que mostró desde el principio. Por las horas de esfuerzo y trabajo dedicados a este proyecto. Gracias por el cariño, la paciencia y la amistad recibida que me han ayudado a continuar. Y a su familia por el tiempo que les robé de disfrutar de su compañía.

A Amalia Gálvez, nuestra enfermera y gran amiga. Siempre dispuesta a ayudar de forma altruista. Y a escuchar y compartir las dificultades surgidas en el camino, haciendo más fácil la tarea realizada.

A Alicia Romero, por acompañarme en este viaje, por compartir tantos momentos de alegría y angustia. Por ayudarme tanto a llevar este proyecto adelante. Y, lo más importante, por demostrarme que es una amiga por encima de todo.

A Virginia y Diego, por la gran ayuda prestada, las horas dedicadas y la amabilidad con la que lo han llevado a cabo. En general a todo el Servicio de Análisis Clínico por prestar sus recursos materiales y humanos.

A todos mis compañeros residentes que me han echado una mano cuando lo he necesitado, en especial a Antonio Alcoba, que ha dejado su huella en este trabajo.

Al personal técnico de rayos y medicina nuclear, siempre dispuestas a ayudar con una sonrisa a pesar de la sobrecarga de trabajo que les supuso. A los Servicios de Radiología Infantil y Medicina Nuclear por su colaboración. Quiero hacer mención especial a la memoria del exjefe de servicio de Medicina Nuclear, el Dr. José María Latre Romero, que comenzó este trabajo con nosotros, y al actual jefe, el Dr. Juan Vallejo Casas por continuarlo.

A la Unidad de Gastroenterología y Nutrición Infantil por los conocimientos compartidos y por animar a sus pacientes a participar en el estudio. En especial a la Dra. María Fernanda Rodríguez Reinoso por su interés y al Dr. Francisco Sánchez Ruiz por ser la inspiración para esta tesis.

Mi mayor gratitud es hacia las familias y los niños que han tomado parte en este proyecto, por su buena disposición y su conciencia de la importancia de la investigación. Sin ellos esto no sería posible.

Y por último, y no por ello menos importante, quiero dar las gracias a mis padres, a mi hermano, a toda mi familia, por estar siempre a mi lado, apoyarme, darme empuje en los momentos de dificultad y por saber transmitir que se sienten orgullosos de mí.

A Fernando, por ser mi compañero y amigo, por la paciencia y comprensión que me demuestra cada día, por hacer lo imposible para ayudarme en todo momento sin importar las circunstancias y por demostrar que siempre puedo contar con él.

Mil gracias a todos.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL: NOCIONES GENERALES Y PECULIARIDADES EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA

Epidemiología

Etiopatogenia

Diagnóstico

Clasificación

Manifestaciones clínicas

Exámenes complementarios de laboratorio

Técnicas de image

Criterios histopatológicos

Índices de actividad

Diagnóstico diferencial

Tratamiento

Seguimiento y pronóstico

ALTERACIONES DEL METABOLISMO ÓSEO EN PACIENTES CON EII

Composición y estructura del hueso

Funciones del hueso

Fisiología ósea.

Masa ósea

Epidemiología de la enfermedad metabólica ósea en la EII

Fisiopatología y factores de riesgo

Diagnóstico

Prevención y tratamiento

Tratamiento farmacológico

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS CONCEPTUAL

HIPÓTESIS OPERATIVA

OBJETIVO GENERAL

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

SUJETOS

MATERIAL Y MÉTODOS

Historia clínica

Valoración nutricional

Recogida y procesamiento de muestras biológicas

Analítica de sangre y orina

Densitometría ósea

Edad ósea

Métodos estadísticos

RESULTADOS

ESTUDIO INTERGRUPO

ESTUDIO INTRAGRUPPO

DISCUSIÓN

ESTUDIO INTERGRUPO

ESTUDIO INTRAGRUPPO

ANEXOS

ANEXO I

ANEXO II

ANEXO III

CONCLUSIONES

BIBLIOGRAFÍA

RESUMEN

INTRODUCCIÓN

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL:
NOCIONES GENERALES Y PECULIARIDADES EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA

El concepto de enfermedad inflamatoria intestinal (EII) engloba un grupo de procesos inflamatorios inespecíficos y crónicos que afectan fundamentalmente al tracto gastrointestinal, y que en ocasiones compromete a otros órganos. Se caracteriza por presentar un curso crónico y tórpido con remisiones y exacerbaciones o reagudizaciones¹⁻³.

En niños se distinguen tres tipos: colitis ulcerosa (CU), enfermedad de Crohn (EC) y colitis indeterminada (CI). Cada uno de ellos reúne características anatomopatológicas (macro y microscópicas), clínicas y radiológicas propias.

CU se define como una inflamación difusa del colon, con posible afectación del recto. Lesiona una porción intestinal de forma localizada y, en su evolución, puede extenderse progresivamente de manera proximal y continua. Histológicamente la respuesta inflamatoria se localiza en las capas mucosa y submucosa del epitelio del colon. La alteración microscópica característica es la presencia de abscesos en las criptas, produciéndose un infiltrado inflamatorio en la lámina propia a expensas de neutrófilos, células plasmáticas y eosinófilos^{1,2}.

EC es una inflamación crónica y transmural (afecta a todas las capas del epitelio intestinal) A diferencia de la CU, puede comprometer a uno o varios segmentos del tracto digestivo, afectando predominantemente a íleon terminal, colon y región perianal. Los tramos entre zonas afectadas son normales. La EC tiene mayor tendencia a presentar manifestaciones extradigestivas^{1,2} que la CU. En aquellos casos de colitis en los que, tras el estudio diagnóstico, no se puede reunir criterios que permitan una diferenciación entre CU y EC se utiliza el término de colitis indeterminada^{1,2}.

La EII en la infancia y la adolescencia se puede distinguir de la que cursa en la edad adulta por una serie de características, entre ellas^{1,4-6}:

- Trastornos en el crecimiento, presentes al diagnóstico en un 10-40% de los casos. Son debidos a la enfermedad o están relacionados con el tratamiento farmacológico, teniendo este aspecto un especial impacto en las edades referidas..
- La precocidad de la edad de debut implica un aumento del riesgo potencial de complicaciones a largo plazo, incluyendo: malignización, desarrollo de enfermedad hepatoiliar asociada, necesidad de tratamiento quirúrgico y aparición de efectos secundarios de la medicación, con la inherente disminución de la calidad de vida derivada de todo ello.
- Existen diferencias en la presentación clínica, en los niños el síntoma más frecuente es el dolor abdominal, y en los adultos el sangrado rectal (en CU) o la diarrea (en EC). Esto puede ser el resultado de una localización diferente de la enfermedad, debido a que en los últimos la CU suele encontrarse confinada en el recto o en colon izquierdo mientras que en edades tempranas predomina la pancolitis.

- La Clasificación de Viena⁷, basada en el comportamiento de la enfermedad, no es útil en el caso de los niños debido a que en su mayoría presentan un tipo no fistulizante, no estenosante.
- Los pacientes pediátricos con CU presentan una afectación más extensa y un curso de la enfermedad más grave. Se tratan con mayor frecuencia con corticoterapia sistémica y con azatioprina, y presentan frecuentemente corticodependencia.
- El manejo terapéutico correcto de la EII en la edad pediátrica exige una adecuada precisión diagnóstica en cuanto a la localización, extensión y actividad del proceso a lo largo de su evolución.
- La herencia parece tener un peso mayor en los niños. Estudios preliminares sugieren que los factores genéticos pueden ser de mayor importancia en la aparición temprana (pediátrica) de la EII en comparación con el inicio en la edad adulta. Existe una historia familiar de la enfermedad en el 26-42% de los niños¹.
- La realización de ensayos clínicos en fase III con medicamentos, en los que estén implicados pacientes pediátricos, conlleva unas consideraciones éticas diferenciales, entre otras dificultades añadidas al hecho de ser niños. Por ello, la información acerca de las dosis óptimas de los citados medicamentos y sus efectos secundarios en la infancia y adolescencia a veces son difíciles de obtener.

EPIDEMIOLOGÍA

La EII puede debutar a cualquier edad, pudiendo hablarse de una distribución bimodal, con un máximo absoluto de frecuencia entre los 15-30 años y un máximo relativo después de los 60 años.

La EII es significativamente más frecuente en países del norte de Europa y en EEUU, describiéndose la existencia de un gradiente norte/sur. Sin embargo, actualmente se observa una tendencia a la estabilización e incluso reducción de su incidencia en los países del norte y un progresivo aumento de dicha incidencia en los del sur. En los últimos cincuenta años se ha observado que la casuística de la CU está en disminución, y la de la EC en aumento. Esta evolución de la EC se ha descrito en todo el mundo, incluyendo otros países en desarrollo. Se desconoce si es debido a un conocimiento de la entidad mayor (por mejor diagnóstico y tratamiento de la misma) o se debe a un incremento real de la citada casuística^{1, 8-12}.

La EII puede considerarse una patología emergente ya que su incidencia se ha ido incrementando en las dos últimas décadas, tanto en edad pediátrica como en la adulta. Las tasas de incidencia se sitúan entre el 2,2 y 6,8 casos por 100.000 habitantes y las tasas de prevalencia entre 41,1 y 79,9 casos por 100.000 habitantes^{1, 8-12}. En España la incidencia es de 9 casos de CU por 100.000 habitantes y año, y entre 6 y 7 para la EC, según cifras del Grupo Español de Trabajo en Enfermedad de Crohn y Colitis Ulcerosa (GETECCU). Estas cifras se asemejan a las que registran los países centroeuropeos y anglosajones^{8,12}.

El cénit en la edad pediátrica se produce entre 10 y 14 años. Aproximadamente entre 15-30% de los casos de EII son diagnosticados en menores de 15 años. En la infancia es más frecuente la CU; sin embargo, en una revisión publicada por el grupo de trabajo del Hospital Universitario Virgen Macarena en Sevilla, se evidencia que las colitis indeterminadas ocupan el primer lugar (51%), seguidas por la CU (31%) y en tercer lugar la EC (18%); también se observa una mayor frecuencia en niños que en niñas¹². Las estadísticas norteamericanas muestran una mayor incidencia en mujeres y en la raza caucásica. En la EC se observa un mayor número de casos en población judía (de ascendencia europea, judíos Ashkenazi) y en familiares de primer grado de un caso índice^{8,13}.

ETIOPATOGENIA

La etiología de la EII a fecha de hoy no es del todo conocida, considerándose una enfermedad de carácter multifactorial en la que intervienen tanto factores genéticos como ambientales. Un conocimiento mejor de los factores desencadenantes podría ser útil tanto para un diagnóstico precoz como para la utilización de tratamientos más específicos.

Los principales factores relacionados con la etiopatogenia de esta enfermedad son los siguientes¹⁴⁻¹⁷:

1. Predisposición genética: Se ha visto que la incidencia de EII es de 30 a 100 veces más frecuente en aquellas personas que tienen familiares de primer grado afectados de esta enfermedad. Esta agregación es más fuerte en el caso de la EC. Actualmente se conoce que las mutaciones o polimorfismos de muchos genes humanos diferentes pueden predisponer al desarrollo de la EC y CU.

Estos genes parecen relacionados con una activación patológica del sistema inmune contra el tejido intestinal, a través de la regulación de la respuesta del cuerpo frente a bacterias comensales. La mutación mejor descrita es la del gen CARD15/NOD2 situado en el cromosoma 16. Este gen codifica una proteína intracelular que se une a antígenos microbianos. Se puede identificar aproximadamente en 25% de los pacientes con EC. Un segundo gen recientemente relacionado es el gen IL-23 recep que codifica una mutación en el receptor de la IL-23. Estos solo son los dos más conocidos, aunque parece existir otros muchos relacionados con esta enfermedad,¹⁴⁻¹⁷.

2. Microbiología: Hay dos hipótesis principales.

a).- En la primera se postula que las personas afectas de EII presentan una microflora intestinal levemente diferente, lo que da lugar a un patrón de péptidos proinflamatorios (por ejemplo muramil dipéptido) Así se podría establecer un estado proinflamatorio en huéspedes genéticamente predispuestos.

b).- La segunda hipótesis establece que una mutación en determinados microorganismos les confiere patogenicidad para desencadenar una respuesta inmune alterada. Se ha relacionado

con la EII la infección persistente de *Escherichia coli*, *Faecalibacterium prausnitzii*, listeria, micobacterias y paramixovirus. Aún se requieren más investigaciones en este campo para esclarecer el papel de la microbiología¹⁴⁻¹⁶.

3. Permeabilidad de la mucosa alterada ante agentes proinflamatorios: se ha observado que los pacientes con EC tienen un aumento en la permeabilidad de la mucosa intestinal como defecto primario. Una barrera defectuosa puede permitir el acceso de moléculas y toxinas proinflamatorias que desencadenarían en un individuo susceptible una respuesta inmune no regulada y continuada. Algunos de los agentes que se han relacionado con la alteración de la permeabilidad de la mucosa son las bacterias lumbales (en especial bacterias anaerobias) y sus productos, como el FMLP (n-formyl-methionylleucy-phenylalanina), polímeros de peptidoglicano, lipopolisacáridos y endotoxinas^{15, 16}.

4. Respuesta inmune anormal: independientemente del papel de la genética y de la microbiología en la patogenia, el resultado final es una respuesta inmune mal controlada. Este fenómeno es evidente en la EC. En estos pacientes se ha visto aumento de la producción de citoquinas con actividad proinflamatoria como: Interleukina-1 (IL-1), Interleukina-2 (IL-2), factor de necrosis tumoral alfa (TNFalfa), Interleukina 8 y 12 (IL-8 e IL-12) e Interferon gamma (INFgamma). Existe un reciente interés centrado en el estudio de las interleukinas -12, -23 y -18 en la enfermedad de Crohn y en la interleukina-13 en la colitis ulcerosa. Todas estas moléculas estimulan la secreción de otros mediadores de la inflamación como proteasas, citoquinas y metabolitos del ácido araquidónico que amplifican la respuesta activando adicionalmente los linfocitos T, lo que hace que la lámina propia de estos pacientes contenga un gran número de células T activadas que a su vez producen las citoquinas proinflamatorias. También se ha visto que los mediadores con acción inmunomoduladora inhibitoria (o inmunosupresores), como Interleukina 4 y 10 (IL-4 e IL-10), factor de crecimiento transformador Beta (TFGB) y el antagonista del receptor de la IL-1 (IL-1 ra), pueden encontrarse disminuidos. Todo esto provoca que la cascada inflamatoria se perpetúe en el tiempo¹⁴⁻¹⁶.

DIAGNÓSTICO

Para llegar al diagnóstico se emplean numerosos criterios: clínicos, endoscópicos, radiológicos, analíticos e histopatológicos.

Es importante la diferenciación entre EC y CU debido a las implicaciones respecto a, entre otros factores, las estrategias terapéuticas de inducción, tratamientos de mantenimiento, aspectos quirúrgicos, historia natural de la enfermedad, riesgo de una posible malignización y las implicaciones en los hábitos de estilo de vida. Hasta el 20-30% de los pacientes pediátricos son clasificados de CI en el momento del diagnóstico. Mientras que esto sólo ocurre en el 10% de los adultos. Para asegurar un diagnóstico la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica

(ESPGHAN) estableció en julio de 2005 los denominados **criterios de Oporto**¹ para aplicarlos ante la sospecha de EII. Las recomendaciones incluyen la realización en todos los pacientes de:

- Colonoscopia completa con ileoscopia.
- Endoscopia digestiva alta.
- Biopsias múltiples de todos los segmentos explorados (mucosa inflamada y no inflamada).
- Investigación del intestino delgado en todos los casos, excepto en aquellos compatibles con CU definitiva (endoscópica e histológicamente). Se suele realizar un tránsito intestinal baritado. También son válidas otras técnicas equivalentes como la cápsula endoscópica y la enterorresonancia magnética, que están exentas de radiación.

Todo ello combinado con la clínica.

El diagnóstico de CI solo se acepta cuando se ha completado todo el estudio. Es importante la reevaluación del diagnóstico de CI ya que con el tiempo parte de ellas se pueden clasificar como CU o EC, o, al pasar a la edad adulta pueden volverse asintomáticas o considerarse un diagnóstico erróneo¹⁸.

Existen publicados estudios tanto nacionales¹⁹ como internacionales²⁰ en los que se valoran los criterios de Oporto, observando mayor acierto en el diagnóstico inicial. Se debe, principalmente, al uso de la esofagogastroduodenoscopia, de la colonoscopia completa con ileoscopia y toma de múltiples biopsias.

Clasificación

La más utilizada de EEI en pediatría es la clasificación de Montreal²¹ (Tabla 1), de 2005. En la EC, además de las cuatro localizaciones de la clasificación de Viena⁷ (ileal, colónica, ileocólica, y tracto GI superior [L1-L4]), la de Montreal añade tres subcategorías, que consisten en la adición de L4 a cada una de las 3 primeras categorías (L1-L3), permitiendo estudiar los casos en los que la afectación del tracto gastrointestinal inferior coexiste con la del superior. En el apartado de comportamiento de la enfermedad permite añadir a cada apartado el sufijo “p” refiriéndose a la enfermedad perianal.

La CU se dividió en tres categorías: E1 en pacientes con proctitis (inflamación limitada al recto); E2 donde la afectación engloba la parte distal izquierda del colon hasta el ángulo esplénico, y E3 para la enfermedad extensa proximal al ángulo esplénico.

Tabla 1. Clasificación de Montreal

Clasificación de Montreal			
Edad al diagnóstico			
A1	≤16		
A2	17-40		
A3	> 40		
Localización EC			
L1	Ileon terminal (TI)	L1 + L4	TI + tracto GI alto
L2	Colon	L2 + L4	Colon + tracto GI alto
L3	Ileocólica	L3 + L4	Ileocólica + tracto GI alto
L4	Tracto gastrointestinal (GI) alto		
Comportamiento EC			
B1	No estenosante, no perforante	B1p	No estenosante, no perforante + perianal
B2	Estenosante	B2p	Estenosante + perianal
B3	Perforante	B3p	Perforante + perianal
CU: extensión			
E1	Proctitis		
E2	Colon izquierdo (distal)		
E3	Extensa (pancolitis)		

Manifestaciones clínicas

Sospecharemos la enfermedad ante un niño que presente la triada clínica clásica: dolor abdominal, pérdida de peso y diarrea (acompañada o no de sangre) de forma persistente (más de 4 semanas) o recurrente (más de 2 episodios en 6 meses). Asimismo, pueden aparecer otros síntomas, tanto digestivos (náuseas, vómitos...) como extraintestinales (retraso en el crecimiento, malnutrición, síntomas psiquiátricos, artropatía, retraso puberal...) aunque algunos jóvenes solo describen un vago malestar intestinal¹.

1.1. Manifestaciones clínicas de la Enfermedad de Crohn ^{2,5}

Varían de forma significativa, en función de la extensión y localización del proceso inflamatorio.

- Retraso ponderoestatural²²: es un hallazgo frecuente. Pueden pasar años entre el comienzo de la sintomatología gastrointestinal y la pérdida de peso o el estacionamiento de la talla. Se acompaña en muchas ocasiones de anemia. Hay hacer un diagnóstico diferencial con la Enfermedad Celíaca y otros procesos que incluyen retraso del crecimiento.
- Retraso de la maduración sexual.
- Anorexia, fiebre y pérdida de peso.

- Dolor abdominal recurrente. La localización más frecuente es íleon terminal, que puede simular una apendicitis aguda. Puede localizarse también en zona periumbilical y en ocasiones el dolor es de tipo cólico.
- Diarrea: suele ser de tipo postprandial, con malestar abdominal y tenesmo rectal.
- Masa abdominal: cuando se palpa una masa abdominal y el cuadro clínico se acompaña de fiebre prolongada de origen desconocido, se debe sospechar una EC.
- Enfermedad perianal y/o fístulas perianales, presentándose de esta forma en el 15-25% de niños y adolescentes.

1.2. Manifestaciones clínicas de la colitis ulcerosa^{2, 5}.

La mayoría de los síntomas y signos descritos en la EC también aparecen en la CU. No es habitual encontrar lesiones perianales y masas abdominales palpables en ésta. Presenta con frecuencia una evolución clínica más complicada en la infancia que en la edad adulta, con una mayor probabilidad de desarrollar pancolitis y un mayor número de colectomías.

- Diarrea mucosanguinolenta, acompañada normalmente de tenesmo rectal. Dolor abdominal, de predominio hipogástrico, aunque, en ocasiones, su localización puede reflejar el segmento de colon afectado.
- Anorexia, fiebre y pérdida de peso.
- Disminución de la velocidad de crecimiento²².

1.3. Manifestaciones extradigestivas de la EII^{2, 5}

La clínica no solo se limita al tracto gastrointestinal sino que en ocasiones se acompaña de manifestaciones extradigestivas, que a veces coinciden en el tiempo con los síntomas digestivos, y otras veces pueden preceder a los mismos.

- Manifestaciones mucocutáneas:
 - Eritema nudoso: entre 8-15% de los pacientes con EC y en 4% en CU.
 - Pioderma gangrenoso: en 1.3% de los afectados de EC y en 5% en CU. Puede mostrarse en forma de úlcera crónica e indolora.
 - Estomatitis aftosa de repetición: entre 3-15% de los niños.
- Manifestaciones oculares: uveítis, la mayoría de ellas asintomáticas, más frecuentes en la EC, y epiescleritis, en CU. Otras son conjuntivitis, miositis orbitaria, úlceras corneales, vasculitis retiniana, cataratas y glaucoma.
- Manifestaciones osteoarticulares: la artritis se presenta en 15% de EC y en 9% de CU. Predomina la afectación de grandes articulaciones (rodillas, tobillos, sacro), es frecuente la sinovitis y el derrame articular. En ocasiones se manifiestan como artralgias y artritis

no destructivas. Las sacroileítis y la espondilitis anquilosante son raras en pacientes pediátricos y se producen generalmente en sujetos HLA B27 (+).

- Manifestaciones óseas: alteración en la microarquitectura del hueso con disminución de la densidad mineral ósea (DMO), dando lugar a osteopenia y en última instancia a osteoporosis. Se desarrolla de manera silente y crónica, aunque puede estar presente desde los primeros meses de de la evolución de la enfermedad. Puede pasar inadvertida durante años si no se realiza un despistaje sistemático. Afecta de manera similar a CU y EC, se acompaña de retraso en la maduración ósea y en la pubertad se pueden producir fracturas vertebrales.
- Manifestaciones hepato biliares: hipertransaminasemia entre 10-15% de los pacientes pediátricos (por la propia enfermedad o secundaria al uso de fármacos), a modo de hepatitis crónica activa o de colangitis esclerosante. Es más frecuente la litiasis biliar.
- Otras manifestaciones menos comunes:
 - Afectación nefrourológica: nefrolitiasis, glomerulonefritis, uropatía obstructiva, absceso perirrenal y perivesical, fístulas enterovesicales.
 - Afectación pulmonar: infiltrado granulomatoso, vasculitis pulmonar, alveolitis fibrosante, neuropatía intersticial.

Exámenes complementarios de laboratorio

Son útiles en el manejo y seguimiento de ambas enfermedades:

- Reactantes de fase aguda^{1, 5}: son marcadores de inflamación tisular. Aunque son inespecíficos en cuanto a etiología y localización, sirven de gran ayuda para valorar la gravedad de la enfermedad. Son sugestivos de EEI:
 - Aumento de la Velocidad de Sedimentación Globular.
 - Alfa glicoproteína ácida u orosomucoide elevado.
 - Aumento de la ferritina plasmática.
 - Trombocitosis: ayuda a diferenciar EEI de diarrea de causa infecciosa en los de episodios de diarrea con sangre.
 - Descenso de la hemoglobina plasmática y del valor hematocrito. La combinación de anemia y trombocitosis es orientativa de EII.
 - Disminución de la albúmina sérica.
 - Aumento de la Proteína C Reactiva (PCR)
- Marcadores serológicos: pANCA y ASCA^{1, 5, 23}.
 - Los pANCA (Anticuerpos anticitoplasma perinuclear de los neutrófilos) son autoanticuerpos de clase G, que se detectan en 50-60% de los casos de CU. Muy específicos (95%) pero con menor sensibilidad.

- Los ASCA (Anticuerpos anti *Saccharomyces cerevisiae*) tienen alta especificidad en EC (91%) aunque son poco sensibles (60%).

Estos marcadores pueden ayudar a diferenciar entre EC y CU, si bien su ausencia no excluye ninguna de ambas entidades.

- Calprotectina fecal^{5, 23}: Es fácil y barato, refleja de forma inespecífica la inflamación tisular y/o el aumento de la permeabilidad intestinal. Traduce la migración de neutrófilos de la mucosa inflamada hacia la luz, puede estar elevado en infecciones gastrointestinales, cáncer colorrectal, enteropatía por AINEs y en la EII. No es interferido por la presencia de sangre en heces. Los niveles de calprotectina fecal se correlacionan tanto con la severidad de la inflamación intestinal, como con la extensión del intestino afectado.
- Se deben descartar causas infecciosas de enteritis o colitis¹, tales como: *Salmonella*, *Shigella*, *Yersinia*, *Campylobacter*, *Clostridium difficile* (toxinas A y B), *Giardia lamblia* y *Entamoeba histolytica*. En niños también debe descartarse la infección tuberculosa.

Técnicas de imagen

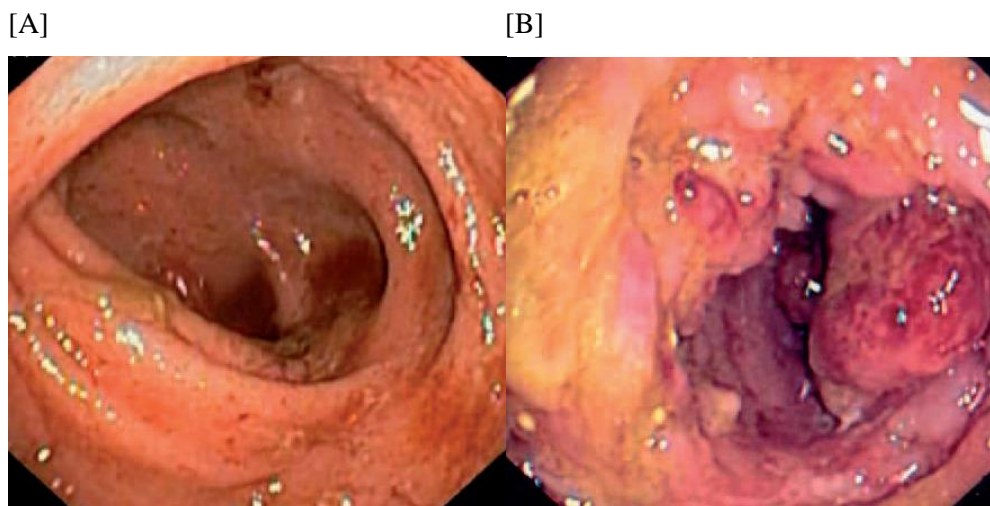
- Estudios radiológicos (Rx) convencionales: Rx simples de abdomen o con contraste baritado (tránsito esófago-gastro-duodeno-intestinal y enema opaco). El hallazgo en la ileoscopia de un íleon terminal normal no exime de realizar un examen radiológico del intestino delgado que puede ser anormal incluso aunque el íleon terminal sea normal. Además el tránsito intestinal baritado proporcionará información sobre la extensión y las posibles complicaciones del intestino delgado en la EC. Otras características radiológicas que se pueden encontrar sugestivas de EC son imagen en empedrado, separación de asas intestinales y distribución segmentaria de las lesiones. El enema de bario es útil en caso de estenosis cuando el colon no ha sido visualizado por completo mediante una endoscopia¹.
- Tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM) No son de elección inicial aunque son útiles para el diagnóstico de las complicaciones de la EII y asimismo para el seguimiento de ambas entidades²³. La enterorresonancia es cada día más utilizada para el seguimiento, ya que es un método no invasivo y permite monitorizar el grado de inflamación de la pared intestinal así como detectar complicación extra e intestinales²⁴.
- Ecografía abdominal: Es útil para visualizar dilatación y engrosamiento de la pared, y estenosis o cambios de calibre, pero no muestra cambios inflamatorios sutiles.

Presentando una especificidad del 90% en manos expertas aunque la sensibilidad global es de solo de 39%²⁵.

- Gammagrafía con leucocitos marcados (Tc99*-HMPAO). Es una técnica de imagen no invasiva, con bajas dosis de radiación, y a su vez con alta precisión en el diagnóstico. Es efectiva en la determinación de su localización (especialmente cuando no se dispone de ileoscopia o cuando la colonoscopia es incompleta porque no alcanza la región ileocecal), extensión y actividad, lo cual repercute significativamente en el manejo terapéutico del paciente en cada estadio¹². También tiene desventajas: no define detalles anatómicos (estenosis, fístulas, en EC), ni permite la toma de muestras histológicas, alterarse si existe sangrado rectal concomitante y sólo se encuentra disponible en centros con Servicio de Medicina Nuclear⁵.
- Endoscopia digestiva: Es el *Gold estándar* para el diagnóstico. Permite la visualización macroscópica de la lesión, identificando localización y extensión, así como la toma de muestra de tejido para su diagnóstico histopatológico. Permite diferenciar en 85% de los casos entre CU de EC¹. Se debe realizar colonoscopia e ileoscopia, tomando múltiples biopsias para estudio anatomopatológico de todos los segmentos del tracto intestinal inferior (íleon, ciego, colon ascendente, transverso, descendente, sigmoides y recto). Se debe realizar una endoscopia del tracto digestivo superior en todos los niños, independientemente de la presencia o ausencia de síntomas del tubo digestivo alto¹. Algunos hallazgos son característicos, aunque no patognomónicos, en cada una de las entidades¹² y existen numerosas situaciones en que las características de ambas enfermedades se superponen: Cuando la enfermedad afecta de manera exclusiva al colon con frecuencia muestra dificultades en la diferenciación. En el caso de no llegar a diferenciar ambas entidades tras un estudio completo, como ya se ha mencionado, se recurre al término colitis indeterminada. La evolución temporal suele definir qué curso toma la EII diagnosticada CI, siendo lo más frecuente que evolucione hacia EC¹². Las características endoscópicas de la EII^{2,5} se encuentran recogidas en la tabla 2 y en la figura 1.

Tabla 2. Características endoscópicas de la EII.

Colitis ulcerosa	Enfermedad de Crohn
Mucosa eritematosa, granulosa, edematosa y friable	Mucosa eritematosa, granulosa, edematosa y friable
Úlceras	Úlceras aftosas. Úlceras lineales y profundas
Inflamación continua	Inmágenes en empedrado (islotes de mucosa normal entre úlceras)
Pseudopólipos y pólipos inflamatorios	Pseudopólipos y pólipos inflamatorios
Hemorragias	Hemorragias
Pérdida de vascularización del patrón normal	Fístulas
Afectación del recto, sigma y colon (extensión variable)	Lesión segmentaria (extensión variable, con recto habitualmente indemne)

Figura 1. Visualización del colon a través de colonoscopia en CU y EC (A y B) ³.

-Cápsula endoscópica: Es una técnica de reciente aplicación que ha permitido la visualización de la mucosa de intestino delgado en toda su extensión de forma poco invasiva. Se debe utilizar una vez que se ha descartado estenosis. Las limitaciones que presenta incluyen la imposibilidad de realizar biopsias, y controlar la velocidad y dirección durante su paso por intestino, además, debido a su tamaño no es utilizable en niños por debajo de los 10 años de edad, o con menos de 30 Kg de peso ^{1,5}.

Criterios histopatológicos

El estudio anatomopatológico microscópico confirma el diagnóstico definitivo en la EII, permitiendo la diferenciación entre EC y CU. Al igual que macroscópicamente, también existen

hallazgos característicos, aunque no patognomónicos, en cada una de las entidades. Sin embargo, en determinadas ocasiones no se consigue llegar a un diagnóstico histopatológico preciso, quedado encuadrado el caso como colitis indeterminada. También existen procesos infecciosos como ileítis o colitis agudas o crónicas que pueden tener un patrón microscópico parecido a la EC o CU. Por todo ello, su clasificación debe de realizarse con sumo cuidado. Características histopatológicas de la EII^{1,2,5} se encuentran recogidos en la Tabla 3.

Tabla 3. Características histopatológicas de la EII.

Colitis ulcerosa	Enfermedad de Crohn
Inflamación exclusiva de mucosa y submucosa	Inflamación transmural
Presencia de microabscesos en el fondo de las criptas	Presencia de granulomas no caseificantes en la submucosa
Depleción de células mucoides	Agregados linfoides (sin centro germinal)
Hiperplasia linfoide	Ulceras profundas y fisuras con infiltrado inflamatorio inespecífico
Ulceras superficiales y continuas	Inflamación discontinua, con zonas de mucosa sana entre zonas afectadas
Distorsión de las criptas	

Índices de actividad

Pretenden valorar el grado de actividad de la enfermedad mediante el estudio de distintos parámetros, incluyendo datos de la historia clínica, exploración física o determinaciones de laboratorio. Se obtienen una serie de puntuaciones que permiten clasificarlo en: remisión clínica, enfermedad leve, moderada o grave. Su objetivo es determinar la gravedad de los brotes, establecer el pronóstico y evaluar el efecto de los distintos tratamientos.

Se han desarrollado diferentes índices para adultos. En niños no existe ninguno que halla sido validado. El más empleado es el PCDAI (Pediatric Crohn's Disease Activity Index)²⁶ para la EC, sin acuerdo unánime de un índice de actividad para Colitis Ulcerosa pediátrica. Con el PCDAI se han desarrollado estudios multicéntricos en niños y adolescentes, donde se ha evidenciado su utilidad²⁷⁻³⁰. Éste índice analiza diferentes variables basadas en la historia clínica, datos de laboratorio y exploración física. Cada variable se valora en una escala de tres puntos (0, 5, 10), excepto para la VSG y el hematocrito que se puntúan en 0, 2.5 y 5. La puntuación total puede variar desde 0 a 100 y las puntuaciones más altas se corresponden a un mayor índice de actividad inflamatoria de la enfermedad (Anexo 1).

- PCDAI < 10: Remisión Clínica.
- PCDAI > 11 y < 30: Enfermedad Leve.
- PCDAI > 30: Enfermedad moderada o grave.

Para la CU, en la actualidad, no existen Índices de Actividad validados en la edad pediátrica. Teniendo en cuenta que el PCDAI está ampliamente validado en su uso, se ha elegido en este estudio como índice de actividad de la CU su equivalente, el PUCAI (Pediatric Ulcerative Colitis's Disease Activity Index)³¹. Utiliza parámetros clínicos (Anexo 2).

- PUCAI < 10: Remisión clínica.
- PUCAI 10-34: Brote leve.
- PUCAI 35-64: Brote moderado.
- PUCAI > 64: Brote grave.

No utiliza variables que requieran procesos invasivos como colonoscopia o analítica sanguínea, por lo que es muy adecuado su uso en niños.

Diagnóstico diferencial

Es muy importante realizar un diagnóstico diferencial con otras enfermedades que puedan confundirse con la EC o CU (sobre todo en los estadios iniciales de sospecha de EII) Las principales patologías a diferenciar son^{2, 32}:

- En caso de dolor en fosa ilíaca derecha, con o sin masa, hay que pensar en apendicitis, infección (*Campylobacter*, palpable *yersinia*), linfoma intestinal, invaginación, divertículo de Meckel, adenitis mesentérica o quiste de ovario.
- Con dolor epigástrico o periumbucal hay que descartar enfermedad péptica, estreñimiento y colon irritable.
- Ante un sangrado rectal sin diarrea, fisura rectal, pólipo intestinal y divertículo de Meckel.
- Si la diarrea es sanguinolenta puede sugerir diarrea infecciosa (*Salmonella*), púrpura de Schölein-Henoch, síndrome hemolítico-urémico o colitis postirradiación.
- Una diarrea acuosa puede ser compatible con colon irritable, intolerancia alimenticia, diarrea aguda infecciosa o giardiasis.
- En la enfermedad perianal descartar grietas, fisuras, hemorroides, infección perianal estreptocócica y condilomas.
- Ante retraso del crecimiento o ponderal tener en cuenta endocrinopatía, enfermedad celíaca y anorexia.
- Si se aprecia artritis en la exploración hay que descartar colagenosis y artritis infecciosa.

-Por último, en caso de presentarse hepatopatía, pensar en hepatitis crónica de causa infecciosa o metabólica.

Tampoco hay que olvidar que en ocasiones pueden ir asociadas con otros trastornos autoinmunes, como colangitis esclerosante primaria, enfermedad celíaca, fibrosis pulmonar, lupus eritematoso sistémico, pancreatitis o poliartritis crónica.

TRATAMIENTO

Tiene los siguientes objetivos:

- Obtener la remisión clínica y que ésta se prolongue el mayor tiempo posible evitando las recaídas.
- Garantizar un crecimiento y desarrollo adecuados, así como proporcionar calidad de vida al enfermo.

Es importante individualizar el tratamiento según la gravedad, segmento intestinal afectado, evolución o complicaciones.

El tratamiento se basa en 3 pilares fundamentales: nutricional, farmacológico y quirúrgico. También es importante ofrecer un apoyo psicosocial al paciente y su familia³¹.

Nutricional

Es de gran importancia en la edad pediátrica para conseguir un crecimiento y desarrollo adecuado. Se debe hacer una valoración nutricional completa y un seguimiento nutricional periódico. Hay que instaurar una alimentación adecuada que permita cubrir las necesidades del niño, se intentará inicialmente una ingesta oral mediante una dieta equilibrada y diversificada basada en la pirámide alimentaria. Debe evaluarse la necesidad de suplementos de vitaminas y minerales (hierro, folatos, zinc, vitamina B12) cuando sus niveles están disminuidos. Se debe asegurar el aporte de calcio y vitamina D. Los datos que existen actualmente para dar recomendaciones en cuanto al uso glutamina, omega 3 y ácidos grasos de cadena corta son limitados y se necesitan más estudios. Es recomendable realizar ejercicio físico y reposar lo mínimo posible²³.

Si la ingesta es deficiente o hay retraso en el desarrollo se debe complementar con suplementos orales. Se puede realizar dietas poliméricas o nutrición enteral nocturna^{23, 33}.

La nutrición enteral es eficaz para inducir la remisión en la EC, utilizándose de primera elección en la EC leve-moderada. Parece menos efectiva en el caso de la CU^{33, 34}. También para mejorar el estado del paciente previo o posterior a una cirugía. La nutrición parenteral será considerada sólo cuando la enteral no pueda realizarse o sea ineficaz.

Tratamiento farmacológico

Existen múltiples fármacos para el tratamiento de la EII, se utilizan de manera escalonada según que la enfermedad lo vaya requiriendo³⁵ (Figura 2).

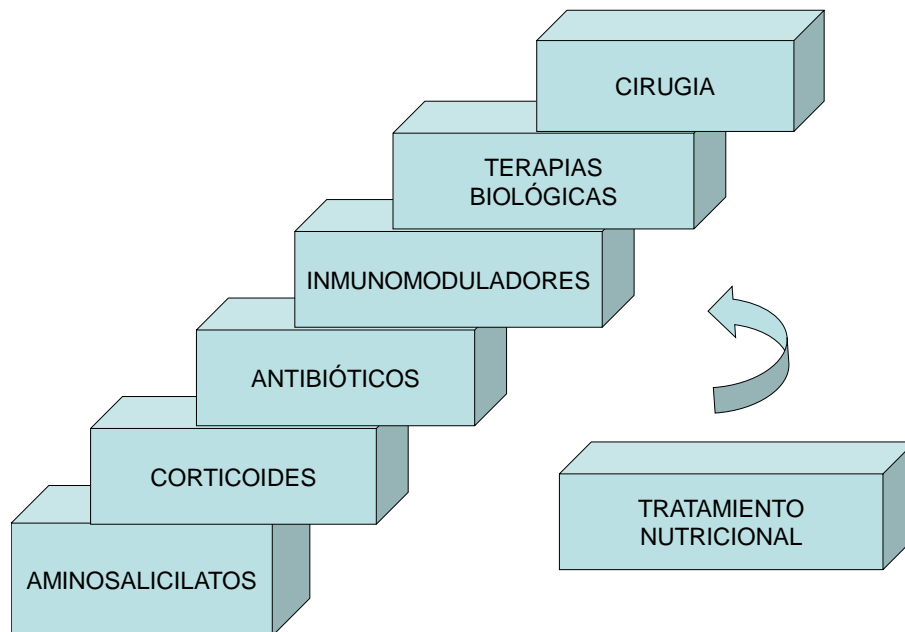


Figura 2. Tratamiento farmacológico de la EII, en forma de escalera. Tomado de Mónica Rodríguez Salas, comunicación personal, 2010.

- Aminosalicilatos. Su mecanismo de acción es múltiple. Tiene función proapoptótica, inhibiendo los linfocitos T-CD4 y favoreciendo la síntesis de interferón gamma y TNF alfa (factor necrosante de tumores alfa). Muy importante es su acción antiinflamatoria aumentando la síntesis de prostaglandinas antiinflamatorias como la ciclooxigenasa y disminuyendo la de prostaglandinas proinflamatorias como la lipooxigenasa^{23, 33}.
 - Sulfasalazina: su principio activo es el ácido 5-aminosalicílico. Se absorbe el 20% de la dosis. Es eficaz en la remisión del brote leve y moderado de la CU y en la EC con afectación cólica. A dosis bajas se utiliza para el mantenimiento en la CU, menos eficaz en la EC. Puede presentar efectos secundarios como cefalea, náuseas, hemólisis, anemia aplásica, rectorragia, toxicidad hepática y pancreatitis entre otros, aunque son poco frecuentes. Se administra junto con suplementos de ácido fólico para prevenir la anemia megaloblástica producida por el fármaco^{35, 36}.

- Mesalazina o salazina: compuestos del ácido 5-aminosalicílico que utilizan enlaces azo o cubierta entérica de etilcelulosa para evitar su rápida absorción en el intestino delgado. Las indicaciones son similares a las de la sulfasalazina y tiene menos efectos secundarios. Pueden utilizarse también en forma de enema para la proctitis o afectación del recto-sigma^{35, 36}.
 - Corticoides. Son fármacos de primera línea para obtener la remisión en las formas moderadas y severas. Se utilizan la prednisona o la metilprednisolona oral o endovenosa. Esta última no ha mostrado mayor eficacia que la vía oral^{35, 36}. Es conocido que los corticoides pueden producir efectos secundarios como Síndrome de Cushing, alteraciones en el metabolismo de lípidos y carbohidratos, cataratas, hipertensión arterial u osteoporosis, por lo deben usarse en el mantenimiento. En caso de que se produzca recaída al bajar las dosis en el tratamiento de un brote o no se alcance la remisión con cantidades adecuadas se puede recurrir al uso concomitante de terapias biológicas o inmunomoduladores³³. La budesonida es un glucocorticoide tópico, de gran poder antiinflamatorio y escasa absorción en la mucosa intestinal por lo que las concentraciones sistémicas son muy bajas. Presenta un metabolismo hepático de primer paso. Todo esto hace que produzca menos efectos secundarios. Está indicada en el brote leve o moderado en EC ileal o ileocecal o como enema en la CU distal (proctitis, rectosigmoiditis)^{35, 36}
 - Inmunomoduladores.
 - Azatioprina y 6-mercaptopurina: Para mantener la remisión en casos refractarios de CU y EC, EC con fístulas, CU y EC cortico-dependiente^{35, 36}. Ayudan a evitar recaídas al retirar los corticoides. Requieren entre 3 y 6 meses para alcanzar su máxima eficacia. Presentan actividad citotóxica e inmunosupresora. Se pueden utilizar en monoterapia o asociados con corticoides sistémicos. Son útiles en el manejo de manifestaciones extraintestinales. Presentan como efectos secundarios: pancreatitis, fiebre, exantema, artralgias, astenia, náuseas, diarrea o hepatitis. A largo plazo puede aparecer supresión de la médula ósea (trombopenia, leucopenia). No se ha visto mayor incidencia de patología maligna³³.
 - Metotrexate (MXT): Es un fármaco antagonista del ácido fólico, inhibe la síntesis de purina y disminuye el número de linfocitos T B4 y la producción de IL-1. Se utiliza en pacientes con EII intestinal severa y refractaria a corticoides y azatioprina. No está bien demostrada su

utilidad en mantener la remisión en pacientes pediátricos³⁵. Puede utilizarse en enfermedad perianal. Como efecto secundario puede producir neumonitis intersticial³³.

- Ciclosporina A/ Tacrolimus: son potentes inhibidores de la inmunidad celular. Inhiben la producción de citoquinas por las células T: IL-2, IL-3, L-4 y TNFalfa. La ciclosporina se emplea para el rescate de formas severas o refractarias de CU. El tacrolimus se puede utilizar tópico en enfermedad perianal³³. En pediatría su uso es muy limitado, se reservan para casos severos debido a los efectos secundarios y a la escasa eficacia demostrada en el mantenimiento de la remisión²³. Los efectos secundarios más frecuentes son parestesia, hipertensión arterial e insuficiencia renal. Es importante monitorizar los niveles de estos fármacos.
 - Terapias biológicas: fármacos anti-TNF.
 - Infliximab®: Es un anticuerpo monoclonal anti-TNF (anti- factor necrosante de tumores) híbrido ratón-humano. Se utiliza en la EC para la inducción y mantenimiento de la remisión de la EC luminal, perianal y en casos de resistencia a los corticoides. En la CU se usa en la inducción y el mantenimiento. Se administra a través de infusiones intravenosas con intervalos de 8 semanas³⁷. Se ha visto que es más efectivo al asociarse con Metotrexate o Azatioprina³⁸. Existen algunas contraindicaciones para su uso: infecciones activas, estenosis no inflamatoria, insuficiencia cardiaca congestiva, neoplasia en los años previos, enfermedades desmielinizantes, inmunodeficiencias congénitas, infección por VIH y como contraindicación relativa lupus eritematoso sistémico. El efecto adverso más importante en pediatría es la predisposición a las infecciones⁴⁰.
 - Adalimumab®: Es un anticuerpo monoclonal IgG1 recombinante humano. Es menos inmunógeno que Infliximab. Tiene menos efectos adversos. Es una alternativa eficaz para la inducción y mantenimiento en pacientes que no responden a terapia con infliximab^{14, 38}.

Granulocitoaféresis

Es una alternativa emergente, aunque su uso en pediatría requiere más estudios. Se utiliza fundamentalmente en episodios agudos, en casos severos y refractarios. El procedimiento consiste en una aféresis mediante una extracción de sangre por vía venosa, ésta pasa por un circuito de acetato de

celulosa, donde se adhieren granulocitos que mantienen la respuesta a nivel de la mucosa. La sangre se devuelve al organismo por otro acceso venoso y, en unas horas, se repuebla con granulocitos nuevos. La reducción en el número de granulocitos y la inmunomodulación (inhibición de L-seletina, activación de integrina, producción de factor de crecimiento e inhibición de IL1) permite retardar la aparición de recaída, así como disminuir las dosis de corticoides^{22, 23}.

Cirugía

Está indicada cuando fracasan los tratamientos anteriores. Es curativa en el caso de la CU, mediante la resección completa y realización de reservorios ileoanales con/sin derivaciones u ostomías transitorias. En caso de la EC es solo paliativa. Las indicaciones del tratamiento quirúrgico en CU son colitis refractaria, megacolon tóxico, perforación o hemorragia masiva y singularmente prevención de cáncer. Para la EC las indicaciones de cirugía parcial son obstrucción, fístulas, abscesos, megacolon tóxico, perforación, refractariedad y retraso del crecimiento^{23, 33}.

SEGUIMIENTO Y PRONÓSTICO.

El seguimiento incluye historia clínica, medición del índice de actividad, valoración nutricional completa, análisis de sangre con reactantes de fase aguda y todas aquellas exploraciones complementarias que sean necesarias.

El manejo de niños y adolescentes con EII requiere una atención multidisciplinaria, en la que deben intervenir además del gastroenterólogo infantil, el pediatra de Atención Primaria, nutricionista, el radiólogo, patólogo, cirujano experto en la cirugía de EII, y en numerosas ocasiones el equipo de salud mental, que preste apoyo tanto al niño o adolescente como a la familia⁵.

ALTERACIONES DEL METABOLISMO ÓSEO EN PACIENTES CON EII

Las alteraciones del metabolismo óseo, como manifestación extraintestinal en los pacientes afectados de EII han despertado un creciente interés en los últimos años debido a su elevada prevalencia y incremento en el riesgo de fracturas óseas.

COMPOSICIÓN Y ESTRUCTURA DEL HUESO

El hueso está formado fundamentalmente por sustancia osteoide, que está compuesta por una matriz proteica y un componente mineral. Las células óseas constituyen sólo 2-5% del volumen total. La fracción mineral está formada en su mayor parte por hidroxapatita (calcio, fosfato y carbonato), junto a otros elementos en proporción variable. El componente principal de la matriz proteica es el colágeno tipo I, igual que en otros tejidos de sostén. Otras proteínas, como la osteocalcina, osteonectina, fibronectina,..., cumplen diferentes funciones entre las que se encuentran la quimiotáctica para osteoclastos, y la estimulación de la función osteoblástica⁴¹.

Podemos diferenciar cuatro tipos principales de células óseas⁴¹:

- Pericitos: son células planas similares a los fibroblastos. Forman una membrana continua que recubre por completo las superficies óseas libres.
- Osteoblastos: derivan de las células estromales de la médula ósea. Su función es la formación de hueso. Sintetizan, depositan y orientan las proteínas de la matriz, posteriormente secretan otras que contribuyen a crear una configuración tridimensional que atrae a los iones calcio y fosfato, mineralizando el componente proteico.
- Osteoclastos: son células del sistema mononuclear-fagocítico cuya función principal es la resorción ósea. Ésta es llevada a cabo mediante la acción de enzimas ácidas y proteolíticas que disuelven el mineral y digieren la matriz proteica.
- Osteocitos: son osteoblastos que han finalizado su función de síntesis de matriz. Su misión es registrar la tensión que soporta el hueso circundante y enviar señales a células vecinas para iniciar el remodelamiento óseo necesario para compensar dicha tensión.

La actividad de las células óseas está determinada por un gran número de factores humorales sistémicos y locales, así como por las interacciones con células vecinas y con diversos fármacos. Algunos de estos factores en el caso de los osteoblastos son la PTH, la 1,25-dihidroxi-vitamina D, los corticoides, el IGF-1 (factor de crecimiento semejante a la insulina1), el TGF β (factor de crecimiento transformante beta), la IL-6 (interleuquina 6), o el PTHrP (péptido relacionado con la hormona paratiroidea). En el de los osteoclastos la calcitonina, bifosfonatos, IL-1, CSF-1 (factor estimulador de colonias 1), TGF β y α o Nitrato de Galio⁴¹.

Existen dos tipos de hueso en el esqueleto⁴²:

- Hueso trabecular o hueso esponjoso: se encuentra principalmente en las vértebras, las metáfisis y el calcáneo. Presenta mayor recambio metabólico que el hueso cortical, por lo que es más susceptible de ser afectado por enfermedades o medicamentos. Su función es fundamentalmente metabólica participando en la homeostasis del calcio extracelular.
- Hueso cortical o hueso compacto: corresponde al 80% del total del esqueleto, su función principal es mecánica y protectora.

FUNCIONES DEL HUESO

El hueso es metabólicamente activo y funcionalmente dinámico a lo largo de la vida. Cada una de sus funciones está estrechamente regulada por una variedad de factores homeostáticos, tanto locales como sistémicos.

- Cumple la función de andamio mecánico para la realización de las actividades motoras. El esqueleto tiene la capacidad de adaptarse a la carga mecánica ejercida por el ejercicio de levantar peso y a la fuerza de músculos que traccionan de ellos, esta capacidad de adaptación se produce especialmente durante los períodos de rápido crecimiento lineal tales como la pubertad⁴³.
- Protege a los órganos internos.
- Aloja al sistema hematopoyético (médula ósea).
- Realiza una función homeostática, como órgano fundamental en la regulación del metabolismo fosfocálcico. El hueso contiene el 98% del calcio del organismo y es el principal regulador de 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 (PTH), que estimulará la resorción ósea, de forma rápida, con la finalidad de mantener normales los niveles plasmáticos de calcio⁴¹.
- El esqueleto tiene un mecanismo incorporado para la auto-reparación llamado remodelado óseo (Figura 3) En respuesta a la tensión mecánica o al daño, los osteoclastos desarrollan precursores hematopoyéticos bajo la influencia del RANKL (el ligando del receptor activador del factor nuclear- κ B). El RANKL es producido por los osteoblastos, células del estroma, y células T activadas⁴⁴. A continuación los osteoclastos se adhieren a la superficie del hueso dañado y la disuelven, lo que desencadena mecanismos que movilizan a los osteoblastos, que reparan los defectos con matriz colágena, que posteriormente se mineraliza con calcio y cristales de fosfato. La resorción de hueso

dura unas 3 semanas, mientras que la fase de reparación tarda aproximadamente 3 meses, por lo que las actividades de los osteoclastos y osteoblastos necesitan estar sincronizadas de forma precisa para prevenir la pérdida ósea. El remodelado óseo se produce en adultos y en niños. En estos últimos, al estar en crecimiento, los huesos se alargan y cambian de forma. Esto se produce por la combinación del modelado del hueso y de la actividad del núcleo de crecimiento en los huesos largos^{45, 46}.

-El modelado óseo y el crecimiento lineal son conceptos diferentes de la remodelación ósea. En ésta se produce una activación secuencial de los osteoclastos y los osteoblastos en las superficies del hueso. En el modelado, los osteoclastos amplían la cavidad medular, los osteoblastos alisan el hueso perióstico, y los osteoclastos y los osteoblastos trabajan juntos para esculpir las metafisis de los huesos largos. En ambos se requiere una adecuada homeostasis en el metabolismo del calcio y el fósforo. El modelado óseo es más rápido y los cambios en la masa ósea son mayores que en la remodelación ósea. Debido a ello cualquier proceso que interfiera en estos fenómenos durante la infancia va a afectar a la formación ósea correcta y crecimiento lineal⁴³.

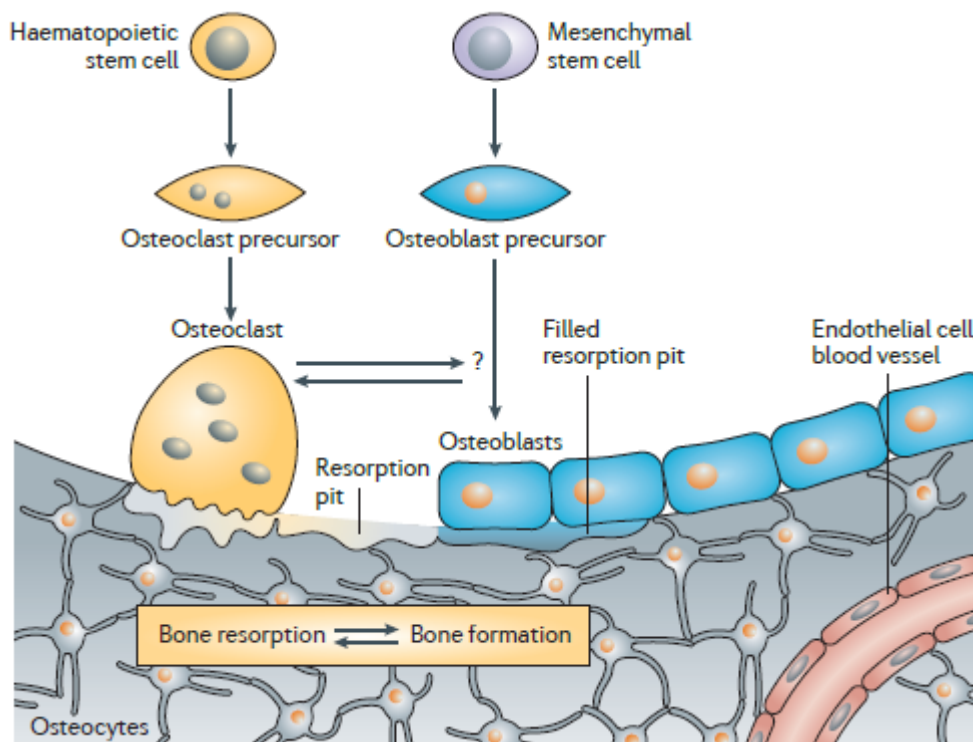


Figura 3. Remodelamiento óseo¹²².

FISIOLOGÍA ÓSEA

La formación y resorción ósea son procesos complejos en cuales están implicados diferentes tipos celulares y vías de señalización.

-Osteoblastos: (Figura 4) se desarrollan a partir de células mesodérmicas progenitoras y, cuando están totalmente diferenciados, producen matriz ósea. Para el desarrollo de este linaje de células tan altamente especializado, las células mesenquimales progenitoras necesitan expresar el factor de transcripción RUNX2 (factor de transcripción relacionado con runt 2). Su activación permite que las células mesenquimales progenitoras proliferen y se diferencien en preosteoblastos y en posteriormente en osteoblastos maduros⁴⁷. La activación de este regulador maestro de osteoblastogénesis se induce a través de las proteínas SMAD: SMAD1, SMAD5 y SMAD8. Las SMADs son fosforiladas principalmente tras la interacción de las proteínas BMPs (*bone morphogenetic proteins*) con sus receptores, y son esenciales no sólo para la activación de RUNX2, sino también para la activación de otros genes relacionados con los osteoblastos. Además, otros factores de crecimiento, tales como el factor de crecimiento transformador- β y el factor de crecimiento fibroblástico, y hormonas como la paratiroidea, también afectan al RUNX2 y a la osteoblastogénesis^{48, 49}. Es importante destacar que, a su vez, RUNX2 interactúa con diversos sitios de unión y moduladores. En efecto, eventos postranscripcionales parecen regular en parte la expresión de RUNX2 que puede ser fosforilada y activada por las protein-quinazas MAPK (preoteín-quinazas activadoras de la mitosis), las cuales a su vez son inducidas por el factor de crecimiento de fibroblastos y la PTH así como por las BMPs. Además, la expresión de RUNX2 es favorecida por la interacción proteína-proteína entre AP-1 (inducida por la PTH) y las SMADs (inducidas por BMP), así mismo es favorecida por las interacciones proteína-proteína entre la RUNX2 fosforilada y otros factores nucleares. Por encima de todo, RUNX2 parece orquestar múltiples señales osteoblastogénicas y de esa manera amplifica la activación de los genes relacionados y de la actividad transcripcional⁵⁰⁻⁵². Otro sistema fundamental en la diferenciación y la activación de los osteoblastos es la vía de señalización Wnt-Frizzled-catenina β ^{53, 54}. Las proteínas Wnt (familia de proteínas wingless) constituyen un gran número de glicoproteínas muy conservadas evolutivamente. Las Wnt son secretadas por diversas células, especialmente en regiones donde hay una mezcla de diferentes poblaciones celulares, incluyendo las células estromales de médula ósea y células madre hematopoyéticas. Se unen a un receptor complejo formado por el receptor Frizzled y los receptores de las lipoproteínas de baja densidad (LRPs, por ejemplo, LRP4, LRP5 y LRP6), tras la unión, este complejo receptor envía las señales a través de vía de la catenina β ⁵⁵. La ruta WNT puede ser inhibida por varias moléculas. Una de ella es la

DKK1 (Dickkopf-related protein 1), la cual es secretada en algunos tejidos del organismo, tales como el bazo y la piel⁵⁶ pero también es fácilmente secretadas por citoquinas activadas o células malignas^{57, 58}. DKK1 se une a LRP4, LRP5 o LRP6 mediante la utilización de un co-receptor, Kremen 1 (también conocido como el receptor Dickkopf) o Kremen 2, para formar un complejo ternario que es endocitado, eliminando así los PRLs de la superficie celular y evitando su unión a WNT. Otro inhibidor de la señalización de WNT es la esclerostina, que es principalmente una citoquina derivada de los osteocitos. Al igual que DKK1, la esclerostina se une a LRP4, LRP5 o LRP6, pero no requiere el co-receptor Kremen para esta interacción. Sin embargo, es posible que otro co-receptor aún desconocido pueda ser necesario para esta actividad⁵⁹. Estos inhibidores de la señalización de la vía WNT limitan la función de los osteoblastos. Así mismo, a través de la participación de su receptor, la PTH también utiliza la vía de β -catenina para la activación de los osteoblastos⁶⁰. Osterix es otra molécula esencial implicada en la diferenciación de los osteoblastos. La deficiencia de osterix en los animales hace que no puedan formar hueso a pesar de tener unos niveles normales de RUNX2, indicando que osterix activa a RUNX2. Está regulado principalmente por la BMP2 y actúa a través de la vía del NFATC1 (nuclear factor of activated T cells, cytoplasmic 1) también conocido como NFAT2⁶¹. Aunque en muchas células la vía del factor nuclear- κ B (NF- κ B) desempeña un papel fundamental en el desarrollo celular y su función, la ruta de NF-B no parece tener un papel en la diferenciación de los osteoblastos, sino en la supresión de la actividad de los mismos^{62, 63}. La expresión de la osteocalcina, del receptor de la PTH, de la esclerostina y del receptor activador del NF- κ B ligando (RANKL; también conocido como TNFSF11), entre otros genes, es característica del linaje de los osteoblastos⁶⁴. RANKL es una citoquina fundamental para inducir la diferenciación de los osteoclastos. Así mismo los osteoblastos también pueden producir osteoprotegerina (también conocida como TNFRSF11B), que es una molécula receptor señuelo que se une naturalmente a RANKL para inhibir la activación de los osteoclastos y por lo tanto proteger contra la pérdida ósea. En última instancia, la activación de los osteoblastos desemboca en la producción de proteínas de la matriz proteica (como el colágeno 1) y de reguladores mineralización de la matriz (por ejemplo, la osteopontina y la osteonectina)⁶⁵.

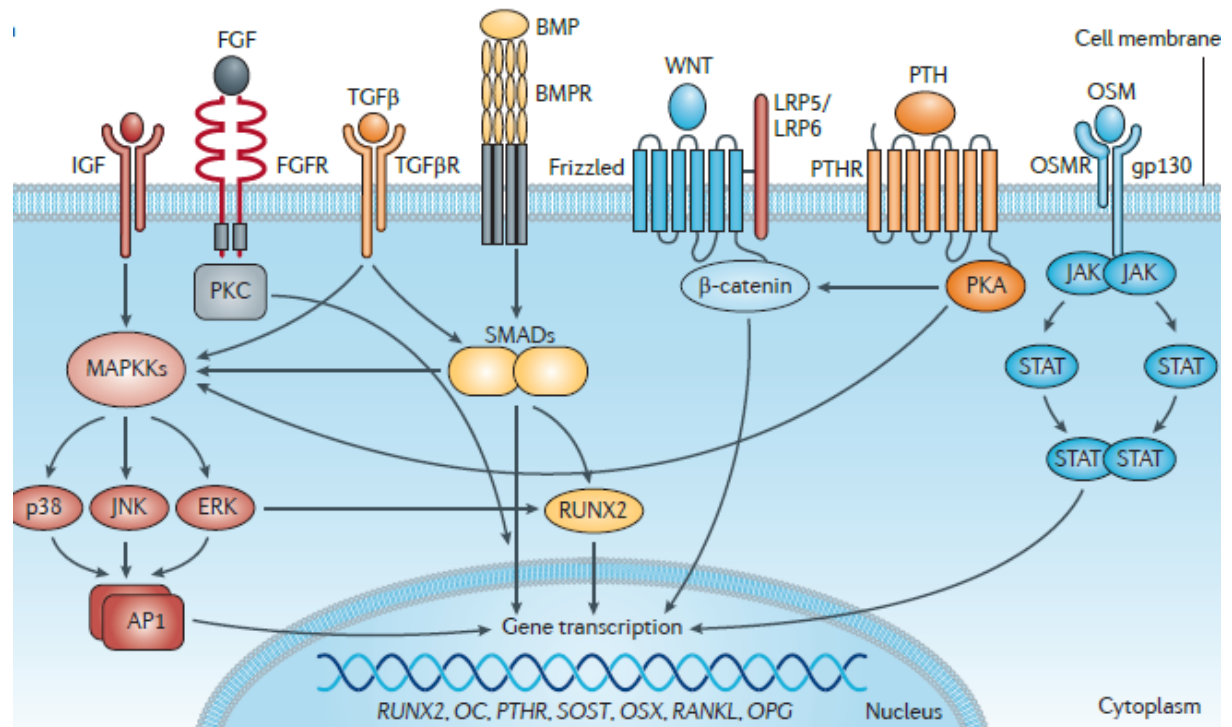


Figura 4. Vías de señalización de los osteoblastos en hueso sano¹²². Abreviaturas: IGF-1: factor de crecimiento semejante a la insulina. MAPKKs: vía inhibitoria de las proteínas quinasas activadoras de la mitosis. p38: p38 MAPK. JNK: quinasa JUN N-terminal. ERK: quinasa reguladora de señal extracelular. AP1: activador de la proteína 1. FGF: factor de crecimiento de fibroblastos. FGFR: receptor del factor de crecimiento de fibroblastos. PKC: protein-quinasa C. BMP: proteínas BMPs (*bone morphogenetic proteins*) BMPR: receptor de BMP. TGFβ: factor de crecimiento transformante beta. TGFβR: receptor del TGFβ. SMADs: proteínas SMAD. WNT: proteínas wingless. LRP5/LRP6: receptores de lipoproteínas de baja densidad relacionado con la proteína 5 y 6. PTH: hormona paratiroidea. PTHR: receptor de PTH. PKA: proteína quinasa A. OSM: oncostatina M. OSMR: receptor de la OSM. gp130: glicoproteína 130. JAK: Janus quinasa. STATs: activadores de la señal de transducción y transcripción. RUNX2: factor de transcripción relacionado con runt 2. OC: osteocalcina. SOST: esclerostina. OSX: Osterix. RANK-L: el ligando del receptor activador del factor nuclear- κB. OPG: osteoprotegerina.

-Osteocitos: algunos osteoblastos se transforman en células de revestimiento que cubren la superficie ósea^{66, 67}, pero la mayoría se convierten en osteocitos, que son la diferenciación terminal de las células del linaje de los osteoblastos y constituyen la población celular más abundante del hueso. Han sido consideradas células inertes. Sin embargo, a pesar de que están atrapados dentro la matriz en lagunas, forman una amplia red a lo largo de hueso, permitiendo mecanismos de detección y transducción⁶⁸. Su importancia es aún más relevante por el hecho de que producen y secretan varias moléculas, incluida la esclerostina, que inhiben a los osteoblastos y activan la función de los osteoclastos⁶⁷. Por lo tanto, los osteocitos tienen un papel importante en la regulación

de la remodelación del hueso, e influyen tanto en la función de los osteoblastos como en la de los osteoclastos. Los osteocitos también expresan la glicoproteína 130 (Gp130), que es una subunidad del receptor que es capaz de mandar señales intracelulares y que es necesaria para la acción celular de varias citocinas. Estos receptores afines a citoquinas (cadenas α) no pueden inducir la activación de la transducción de señales intracelulares por ellos mismos, el dímero citoquina-cadena α tiene que reclutar a la gp130 (cadena β) para formar un complejo trimolecular o incluso uno hexamolecular (que consta de dos complejos trimoleculares de citoquinas, el receptor afín a citoquinas y la gp130)⁶⁹. La gp130 celular puede unirse al complejo de una citocina y una cadena α soluble específica (circulante). Por lo tanto, incluso si la membrana celular no expresa la α -cadena que se une específicamente a la citoquina respectiva, la célula puede transportar a la gp130 que es muy sensible a las citoquinas que usan la gp130 como co-receptor, tales como la interleuquina-6, la oncostatina M, el factor inhibidor de la leucemia y otras citoquinas⁶⁹⁻⁷². En consecuencia, en contraste con la acción inhibidora o neutralizante de la mayoría de las moléculas receptores de citoquinas circulantes en sus ligandos, las cadenas α circulantes que pertenecen a la familia del receptor de IL-6 actúan como agonistas para las citoquinas de la familia de la IL-6, aumentando así su actividad. Una vez que los osteoblastos han producido una matriz ósea pueden morir por apoptosis, que es un importante mecanismo regulador de su número y función global. Esta vía está en parte mediada por BMP2 y también influenciada por factores hormonales^{73, 74}. Asimismo, el control del número de osteocitos puede producirse a través de mecanismos de proapoptosis⁷⁵. Una hiperactividad de los osteoblastos por lo general conduce a una formación ósea exagerada y a una mayor masa ósea, como ocurre por ejemplo en la esclerosteosis, que está asociada a un defecto en el gen de la esclerostina^{76, 77}. Contrariamente, los osteoblastos son también la población celular ósea más importante en el inicio la degradación del tejido óseo mediante la activación de los osteoclastos. Esto puede ser demostrado mediante el mecanismo por el cual la PTH conduce a la pérdida de hueso en el hiperparatiroidismo: la PTH se une a su receptor (que se encuentra sólo en los osteoblastos), que a su vez activa la expresión del RANKL y concomitantemente reduce la expresión de la osteoprotegerina, aumentando la activación de los osteoclastos que en última instancia conduce a la pérdida ósea. Este mecanismo demuestra aún más la estrecha relación entre la formación de hueso y la resorción ósea.

-Osteoclastos: (Figura 5) derivan de la célula madre hematopoyética, un desarrollo que implica un primer paso de diferenciación hacia monocitos y macrófagos, requiriendo el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y su receptor FMS. A través de la activación del factor de transcripción por señales extracelulares regulada por quinasas (como la anti-apoptosis serina/treonina quinasa AKT) la señal del receptor FMS conduce

a la inducción de la ciclina D y, posteriormente, a la proliferación y supervivencia de las células progenitoras de osteoclastos⁷⁸. El siguiente paso en la cascada de diferenciación implica la activación del receptor para el RANKL, que es el receptor activador del NF- κ B (RANK, también conocido como TNFRSF11A)⁷⁹, se trata de un miembro de la familia del receptor del factor de necrosis tumoral (TNF). RANKL se expresa en la membrana de los osteoblastos, en las células del estroma y en otras células, y también existe en una forma soluble⁷⁹. Cuando se une RANKL a RANK se activan las vías de transducción de señales que implican a la proteína adaptadora del receptor TNF asociado al factor 6. Posteriormente, una serie de quinasas tales como p38 MAPK (también conocida como MAPK14) y JUN N-terminal quinasa 1 (también conocida como MAPK8) se activan, lo que lleva a la inducción de la vía de transcripción a través de heterodímeros, y ocasionalmente homodímeros, de la familia de proteínas AP1. Esta familia incluye las moléculas FOS, FOSB, FOS-relacionado con el antígeno 1 (FRA1), FRA2, JUN, JUNB y JUND, así como el factor activador de la transcripción y MAF^{80, 81}. Las proteínas AP-1 regulan la diferenciación y proliferación, así como la apoptosis, de varios tipos de células⁸². El receptor TNF-factor asociado al factor 6 puede también activar al receptor de IL-1 asociado a la quinasa 1 (IRAK1) o al IRAK3, y por lo tanto activar la vía del NF- κ B. Además, las señales mediadas por receptores que utilizan ITAMs (immunoreceptor tyrosine-based activation motifs) reclutan SYK (spleen tyrosine kinase), la cual a su vez induce al NFATC1 a través de la activación de la vía $C\gamma$ fosfolipasa. NFATC1, que es también parcialmente activado por FOS mediante señalización, es un factor de transcripción importante para la generación de osteoclastos^{83, 84}. Los genes transcritos durante este proceso incluyen los genes que codifican el receptor de calcitonina, la fosfatasa ácida tartrato resistente, así como la H⁺-ATPasa, la matriz metaloproteínasa 13 y la catépsina K, que permiten la acidificación y la degradación de la matriz del hueso matrix^{85, 86}. Los animales con deficiencia de M-CSF, RANKL y FOS carecen de los osteoclastos y en consecuencia tienen un fenotipo de osteopetrosis^{87, 88}. Además, la proteína quimiotáctica de monocitos 1 (también conocida como CCL2) y su receptor principal, el receptor de quimioquinas CC 2 (CCR2), también están involucrados en la osteoclastogénesis ya que aumentan la expresión de RANK^{89, 90}. A pesar de que los osteoblastos son la principal vía de expresión de RANKL, existen otras células que pueden expresar esta citoquina crucial, incluyendo otras células mesenquimales como son los fibroblastos y otras células no mesenquimales como las células T, especialmente cuando están activadas. Así, los linfocitos T activados pueden inducir la pérdida de masa ósea, ya sea local o generalizada; así, el TNF expresado por las células T puede tener un importante papel en la osteoporosis inducida por la deficiencia de estrógenos⁹¹. Por último, la

osteoclastogénesis también está regulada por micro-RNAs (miRNAs), que son una gran familia de ARNs monocatenarios, cortos (aproximadamente 20 nucleótidos de longitud) que se unen a secuencias complementarias del mRNA diana transcrito y provocan la represión de la traducción o la silenciación de los genes. Los miRNAs regulan la diferenciación celular, la proliferación y la muerte, así como la organogénesis y la hematopoyesis. Los miRNAs afectan también a la actividad de los osteoclastos y los osteoblastos, y miR-223 parece tener un papel destacado en la diferenciación y función de los osteoclastos⁹²⁻⁹⁴.

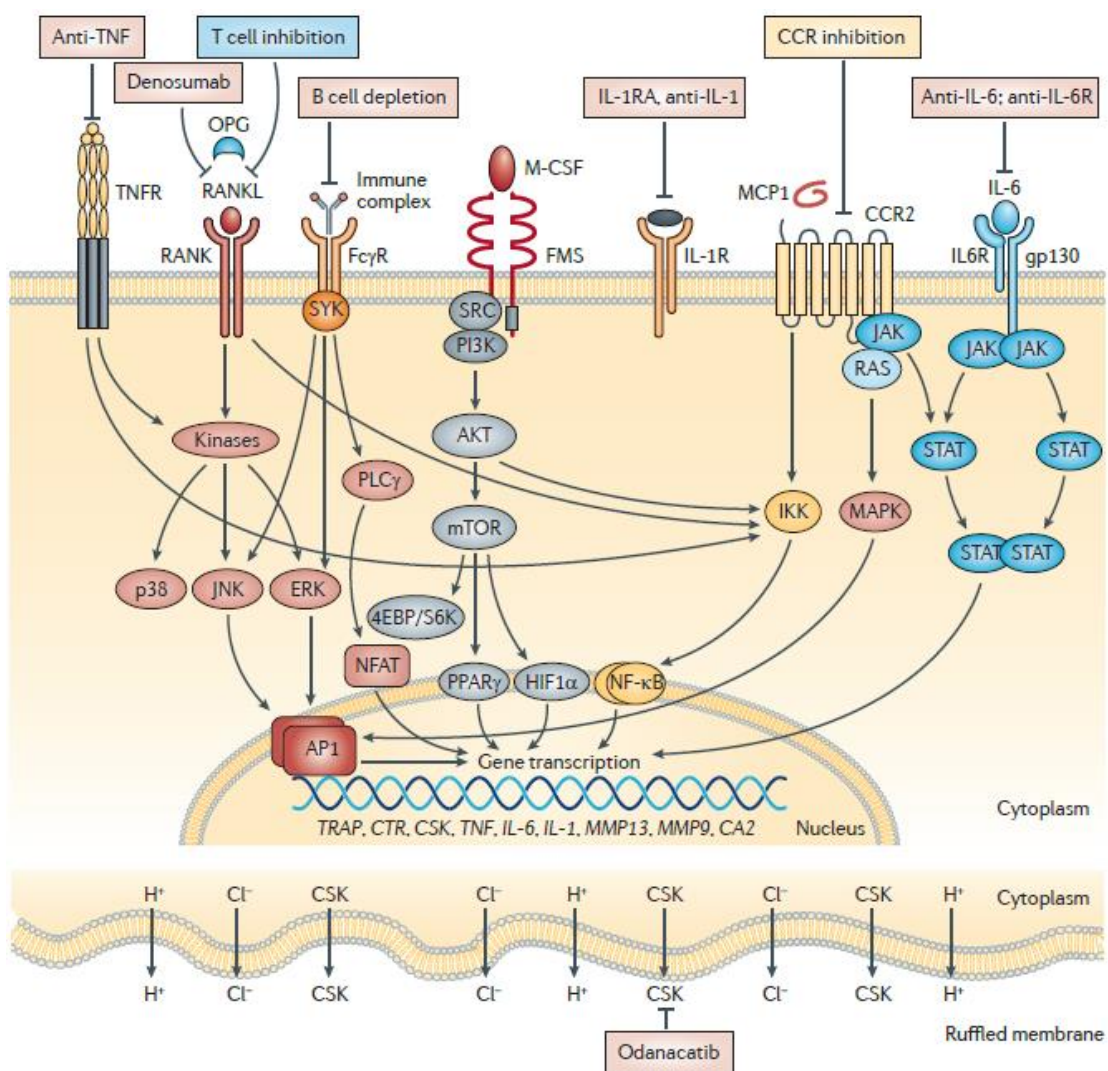


Figura 5. Vías de señalización de los osteoclastos en hueso sano y durante procesos inflamatorios¹²². Abreviaturas: Anti-TNF: fármacos anti factor de necrosis tumoral. TNFR: receptor del factor de necrosis tumoral. OPG: osteoprotegerina. RANK: receptor activador del factor nuclear-κB. RANKL: ligando del receptor activador del factor nuclear-κB. . p38: p38 MAPK (proteínas quinasas

activadoras de la mitosis) JNK: quinasa JUN N-terminal. ERK: quinasa reguladora de la señal extracelular. FcγR: receptor de la fracción γ. SYK: tirosín quinasa esplénica. PLCγ: fosfolipasa Cγ. AP1: activador de la proteína 1. NFAT: factor activador de células T. M-CSF: factor estimulador de colonias de macrófagos. FMS: receptor del M-CSF. PI3K: quinasa fosfoinositina 3. AKT: anti-apoptosis serina/treonina quinasa. mTOR: *mammalian Target of Rapamycin*. 4EBP/S6K: proteína ligadora de factor 4B de iniciación de translación eucariota. NF-κB: factor nuclear κB. PPAR: receptor γ del proliferador-activador perioxosomal. HIF1α: factor 1α inducible por hypoxia. IL-1: interleuquina 1. IL-1R: receptor de la IL-1. IL-1RA: antagonista del receptor de la IL-1. CCR2: receptor de quimoquina 2. MCP1: receptor quimioatrayente de monocitos. MAPK: preoteín-quinasas activadoras de la mitosis. IKK: IκB quinasa. JAK: Janus quinasa. STATs: activadores de la señal de transducción y transcripción. TRAP: fosfatasa ácida tartrato resistente. MMP13 y 9: metaloproteínasa matriz 13 y 9. CTR: receptor de la calcitonina. CSK: Catepsina K. CA2: Anhidrasa carbónica 2. H: hidrógeno. Cl: cloro.

MASA ÓSEA

La masa ósea es la cantidad total de tejido óseo del organismo incluyendo la matriz extracelular osificada, la cual suele mantenerse constante. La adquisición de un “pico de masa ósea” adecuado es muy importante para la prevención de la osteoporosis. Este pico se adquiere durante las primeras décadas de la vida, por lo que el control de la mineralización ósea durante la infancia es fundamental.

La masa ósea se va incrementando desde el nacimiento. Hasta los tres años de vida aumenta 30%, después 20% y al llegar a la pubertad casi 40%. Durante la pubertad tiene lugar el mayor aumento de densidad mineral ósea. Desde que finaliza el crecimiento hasta llegar a la edad adulta el incremento es de 15%. A partir de la tercera década de la vida la masa ósea se mantiene estable. Hasta los 10 años de edad la mineralización ósea se lleva a cabo al mismo ritmo en ambos sexos, a partir de esta edad se acelera de manera significativa en las niñas^{95, 42}.

La adquisición del pico de masa ósea va a estar influenciado por factores genéticos, hormonales, ambientales y nutricionales:

- Genéticos: explican hasta el 80% de la variabilidad de la densidad mineral ósea (DMO) en la población sana. Es un proceso poligénico, son múltiples los genes que intervienen en la síntesis de hormonas y factores de crecimiento relacionados, entre los más estudiados de encuentra el gen que controla los receptores de la vitamina D^{96, 97}.
- Hormonas y factores de crecimiento: la PTH interviene en la formación y resorción del hueso equilibrando ambos procesos, a su vez potencia la acción de la vitamina D. Favorecen la formación de hueso la hormona del crecimiento (GH)⁹⁸ y los factores de crecimiento semejantes a la insulina (IGF-1, IGF-2), los cuales se elevan durante la adolescencia. Los esteroides sexuales, entre ellos los más relevantes los estrógenos, por un lado favorecen la formación al aumentar el número y función de los osteoblastos y

por otro disminuyen la reabsorción. También favorecen la formación ósea la insulina, la $1,25(\text{OH})_2 \text{D}_3$, dosis fisiológicas de hormonas tiroideas, el factor de crecimiento transformador beta y la calcitonina, esta última actuando como inhibidora de la actividad osteoclástica. Por el contrario, favorecen la reabsorción ósea los glucocorticoides, altas dosis de hormonas tiroideas y diversas citoquinas⁹⁹.

-Nutricionales: una nutrición correcta durante el desarrollo es fundamental para una adecuada mineralización ósea. La masa ósea es modificable por la dieta hasta en 20%⁹⁶.

- Dentro de los factores nutricionales, el calcio es fundamental en la mineralización ósea, porque más del 99% se encuentra depositado en los huesos, en forma de cristales de hidroxapatita. Se obtiene fundamentalmente de los lácteos siendo importante para su absorción una adecuada relación calcio/fósforo. En otros alimentos su biodisponibilidad no es tan favorable, por ejemplo, en las verduras, legumbres y cereales y no es tan aprovechable debido a su contenido en fitatos. También los oxalatos, alcohol, cafeína y los fosfatos reducen la biodisponibilidad. Es necesario optimizar su aporte durante las etapas de mayor crecimiento y especialmente en la adolescencia⁹⁷.
- La vitamina D también es esencial en la formación de masa ósea. Es una vitamina liposoluble que se encuentra en los alimentos en forma de precursores, el 7-dihidrocolesterol de origen animal y el ergosterol de origen vegetal. Los alimentos más ricos en vitamina D son los pescados grasos (atún, salmón, arenque...), lácteos, huevo o setas. Existen muchos alimentos enriquecidos artificialmente con esta vitamina (cereales, yogures, margarinas...) En la piel, estos precursores se transforman por la acción de las radiaciones ultravioletas en colecalciferol o provitamina D3 (a partir del 7-dihidrocolesterol) y en ergocolesterol o provitamina D2 (a partir del ergosterol). La provitamina D se metaboliza en el hígado a 25-dihidroxitamina D y ésta a su vez se metaboliza en riñón en su forma activa la 1,25-dihidroxitamina D (Figura 6). Esta forma activa es regulada por la PTH, los niveles de calcio y fósforo y por el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23)^{100, 101}.
- La vitamina D actúa en intestino y riñón aumentando la absorción de calcio y fósforo, mientras que en el hueso ejerce una doble acción: por una parte, moviliza calcio y fósforo hacia el líquido extracelular para mantener un nivel adecuado de los mismos y por otra, una vez normalizada la calcemia, favorece el depósito del mineral en el hueso. La deficiencia severa de vitamina D disminuye la absorción intestinal de calcio hasta en 30% y por otro lado estimula a las glándulas paratiroides produciendo un aumento de PTH, ésta va a mantener el calcio sérico en niveles normales a expensas de la movilización del calcio de los

huesos y del aumento de la pérdida urinaria de fosfato, produciendo una relación inadecuada de fosforo/calcio sérico. Todo conduce a un defecto en la mineralización ósea^{96,101}.

- El FGF23 es una hormona derivada de hueso que regula la homeostasis del fosfato sistémico, el metabolismo de la vitamina D y la expresión del α -klotho a través del eje hueso-riñón. Reduce la circulación del 1, 25 (OH)₂ D al favorecer su catabolismo inhibiendo la producción de citocromo p27b1 y estimulando la producción del citocromo p24. Por otro lado el El FGF23 inhibe la reabsorción tubular renal de fosfato a través de mecanismos independientes de la PTH, ya que suprime la transcripción del gen de α - Klotho por el riñón. El α - klotho es un co-receptor al que se une el FGF23, está presente en el túbulo distal entre otros tejidos. El FGF23 en el riñón al unirse a este receptor inhibe la reabsorción de fosfato. A nivel intestinal reduce la absorción de calcio y fósforo. Todo esto conduce a un hiperparatiroidismo secundario y a un déficit de vitamina D^{102, 103}. Durante los brotes de EII se ha descrito un aumento significativo de los niveles de esta hormona, descendiendo tras la estabilización, esto puede estar relacionado con la elevación del TNF α durante los brotes¹⁰⁴.

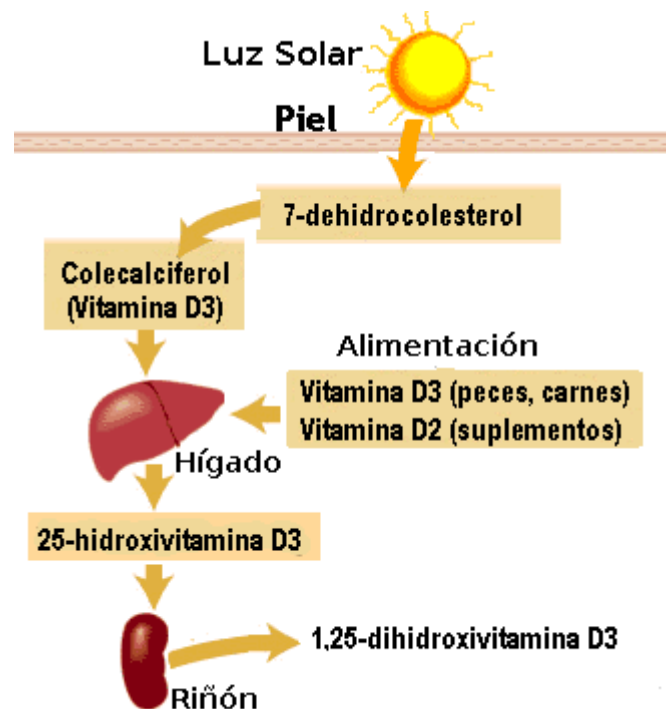


Figura 6. Metabolismo de la vitamina D. www.scientificpsychic.com/health/vitaminas-y-minerales, 2013.

- Un aporte proteico-energético adecuado es indispensable para el crecimiento y mineralización ósea y para la síntesis proteica de la matriz extracelular. Son también esenciales en este proceso la vitamina K (cofactor indispensable para la síntesis de osteocalcina, proteína no colágena de la matriz ósea necesaria para el depósito de calcio en ella); la vitamina C necesaria para la síntesis de lisil-oxidasa (enzima que estabiliza los puentes intermoleculares de las fibras de colágeno de la matriz); y el fósforo (85% está unido al calcio en la matriz del esqueleto en forma de cristales de hidroxiapatita)⁹⁶.

- Ambientales:

- El ejercicio también juega un papel importante en la adquisición de masa¹⁰⁶.
- Los glucocorticoides utilizados de forma prolongada y/o a altas dosis disminuyen la cantidad de calcio absorbido por el intestino e incrementan la excreción de calcio a través de los riñones. Ambos factores disminuyen la concentración de calcio iónico circulante, lo que estimula a la PTH, cuyas consecuencias ya se han descrito. La pérdida de hueso ocurre más rápidamente en los primeros 6 a 12 meses de terapia y es dosis–duración dependiente⁹⁶.
- Diversas enfermedades crónicas afectan a la mineralización ósea por distintos mecanismos: artritis reumatoide, lupus eritematoso sistémico, diabetes mellitus tipo 1, enfermedad inflamatoria intestinal, resistencia o déficit a GH, hipertiroidismo, hiperparatiroidismo, enfermedades renales...

EPIDEMIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD METABÓLICA ÓSEA EN LA EII

Existen dos tipos de afectación de la masa ósea según su grado de gravedad: osteopenia y osteoporosis. Numerosos estudios han demostrado una mayor pérdida de masa ósea en los pacientes afectados de enfermedad inflamatoria intestinal en comparación con sujetos sanos. La prevalencia de osteopenia se estima entre 40-50% y de osteoporosis entre 5-30 %¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. Esta amplia variabilidad en los resultados podría estar influenciada por diversos factores, como son 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 pacientes¹⁰¹.

Se ha visto mayor prevalencia de osteopenia y osteoporosis en pacientes con EC en comparación con CU. Este hecho se ha observado también en la población infantil¹⁰⁸⁻¹¹⁰. No se han detectado diferencias entre ambos sexos, aunque en el caso de los varones la afectación es más grave¹¹⁰.

Existen pocos estudios sobre población pediátrica. Se ha visto una reducción en la mineralización ósea, así como una DMO disminuida en la columna lumbar¹¹¹⁻¹¹³. La DMO se correlacionó negativamente con el retraso en la maduración ósea y la pubertad¹¹¹. Estas alteraciones se han observado incluso al diagnóstico tanto en pacientes pediátricos como en adultos^{108, 112-114}.

Las alteraciones del metabolismo óseo se asocian con un riesgo alto de fracturas de la columna vertebral (más frecuentes), cadera y radio, causando aumento de la morbimortalidad. Tanto en niños como en adultos se ha demostrado que el riesgo de fractura aumenta dos veces por cada desviación estándar de DMO disminuida¹¹⁵. También se puede encontrar pérdida de estatura, deformidad espinal y discapacidad. Es frecuente que sean asintomáticas por lo que se piensa que la prevalencia está infravalorada. En adultos con EII la prevalencia de fracturas vertebrales se estima en 22%, aunque existen estudios que afirman que es mayor, incluso en menores de 30 años de edad^{116, 117}. El riesgo de fractura es similar en EC y CU, con un riesgo relativo para EC de 1.3 y de 1.2 para CU¹¹⁰.

La prevalencia de fracturas en la población infantil es desconocida, aunque esta complicación también está presente¹¹⁸. Existe un aumento del riesgo de fracturas en niños afectados de diferentes tipos de enfermedades inflamatorias crónicas como la artritis reumatoide¹¹⁹. Se han descrito fracturas vertebrales en niños con EC, todos ellos con enfermedad grave con afectación ileal y de colon ascendente y con una disminución importante de la DMO¹²⁰.

FISIOPATOLOGÍA Y FACTORES DE RIESGO

La etiología de la osteoporosis en la EII es multifactorial, existen numerosos estudios dirigidos a detectar los factores favorecedores.

La actividad inflamatoria de la enfermedad.

Estudios recientes señalan como factor etiopatogénico más importante la propia actividad inflamatoria de la enfermedad^{107, 109}.

El mecanismo se basa en que, en el curso de la respuesta inflamatoria, un conjunto de citoquinas son activadas, incluyendo interferones, interleuquinas, quimiocinas. Las citoquinas activadas durante el curso de la respuesta inflamatoria producen un efecto sobre la diferenciación y actividad de los osteoblastos y los osteoclastos, y por lo tanto, se consideran mediadores de la inflamación asociadas a la osteoporosis¹²¹⁻¹²³.

-Osteoclastos. Las citoquinas pro-inflamatorias TNF- α , IL-1 e IL-6 tienen efecto osteoclastogénico. Las tres citocinas pueden ser producidas por diferentes células, y a su vez, ser activadas por otra multitud de familias celulares mediante mecanismos autocrinos, paracrinos y endocrinos que implican diferentes vías de transducción de señales.

Estas tres moléculas mensajeras también pueden inducir a otras citoquinas, reactantes de fase aguda, mediadores inflamatorios de citoquinas y proteasas, muchos de los cuales se

pueden degradar diversos tejidos del organismo. Todos ellos pueden amplificar la función de los osteoclastos e inhibir la de los osteoblastos¹²².

Aunque la diferenciación y la activación de los osteoclastos dependen principalmente de M-CSF y RANKL, la presencia de TNF, IL-1 o IL-6 mejora la osteoclastogénesis, como consecuencia de la inducción de RANKL en las células diana, pero estas citoquinas proinflamatorias también parecen inducir la diferenciación y la activación de osteoclastos desde el nivel de preosteoclasto independientemente de RANKL¹²⁴. Además, ante una determinada concentración de RANKL (subosteoclastogénica), el TNF puede inducir la diferenciación de monocitos y macrófagos hacia preosteoclastos¹²⁵. La actividad osteoclastogénica del TNF está mediada por el receptor del TNF p55, que puede ser parcialmente contrarrestada por la activación del receptor del TNF p75^{126, 127}.

Otra vía que participa en la activación de los osteoclastos es la inducción de SYK, que está mediada por proteínas ITAM tales como el receptor de fusión de macrófago o el Fc γ R (receptor de la fracción soluble de la cadena γ de la inmunoglobulina G)^{128, 129}. Los Fc γ R pueden tener un determinado papel en el contexto de la inflamación, éstos se activan por complejos inmunes que pueden estar presentes en los pacientes con factor reumatoide positivo, artritis reumatoide o en pacientes con lupus eritematoso sistémico^{130, 131}. De hecho, los ratones que carecen Fc γ R desarrollan osteopetrosis leve¹³², confirmando así el papel de este receptor en la osteoclastogénesis. Pacientes con artritis reumatoide con autoanticuerpos, en contraste con los que tienen el factor reumatoide negativo, tienen una actividad de la enfermedad y un daño articular mayor. Este proceso está presumiblemente mediado por complejos inmunes que aumentan la producción de TNF ya sea a través de la unión del Fc de la IgG al Fc γ R o mediante la unión del componente antigénico de los receptores Toll-like¹³³.

No es del todo conocido cuál de las citoquinas proinflamatorias actúa como principal mediador de la osteoporosis sistémica. A pesar de que TNF, IL-1 e IL-6 pueden amplificar la diferenciación de los osteoclastos y su activación, existen evidencias que sugieren que la IL-6 puede tener un rol más importante en el desarrollo de la osteoporosis sistémica.

La IL-6 es la citocina más abundante en la circulación y tiene actividad endocrina¹³⁴. En contraste con otros receptores solubles, el receptor soluble de la IL-6 (IL-6R), que también está presente en altas concentraciones en la circulación, actúa como un agonista de la IL-6, y la transmisión de la señal a través de la vía del complejo soluble IL-6-IL-6R en presencia de gran cantidad de gp130 puede amplificar enormemente la actividad de las citoquinas¹³⁶. Por otro lado la IL-6 es inducida por el TNF y la IL-1, además el TNF puede activar la IL-1, sin embargo la IL-6 sólo puede inducir la activación de la IL-1 y no la del TNF. Así, la IL-6 parece mediar en los efectos de las otras dos citoquinas en la

osteoclastogénesis, pero no viceversa¹²¹. Es más, la IL-6 puede activarse en situaciones de estrés, independientemente de la inflamación, también media la activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal a través de la IL-1 y del TNF, lo que conduce a la liberación de glucocorticoides que también son capaces de inducir pérdida de masa ósea¹²¹. Por último, la deficiencia de estrógenos se produce después de la menopausia y provoca una regulación positiva de la IL-6, mientras que los animales con deficiencia de IL-6 están protegidos de la pérdida ósea inducida por el déficit de estrógenos⁶¹³⁶.

Como los estrógenos disminuyen la expresión de RANKL y aumentan la producción de osteoprotegerina en los osteoblastos, una deficiencia de los mismos puede prevenir este efecto, lo que produce un aumento de la resorción ósea sobre el hueso en formación⁶. La deficiencia de CCR2, otro receptor molecular implicado en procesos inflamatorios, también protege de la osteoporosis estrógeno dependiente⁸⁹.

En resumen, la IL-6 parece intervenir en la mediación de la osteoporosis inflamatoria, y a su vez también parece estar involucrada en las vías que conducen a la osteoporosis no provocada por la inflamación. Otras citoquinas adicionales pueden estar involucradas, incluyendo moléculas que utilizan el co-receptor gp130, como la IL-11 y el factor inhibidor de leucemia⁷². El TNF y la IL-1 también parecen tener funciones más allá de la activación de la IL-6 en el proceso de pérdida de hueso¹³⁷.

También se ha sugerido que las células T helper 17 influyen en la inflamación y en la autoinmunidad^{138, 139}. Producen la citocina IL-17, que representa uno de los principales estimuladores de RANKL (el factor clave en la diferenciación y activación de osteoclastos) en los fibroblastos y otras poblaciones celulares¹³⁷.

-Osteoblastos. (Figura 7) La aparición la osteoporosis en enfermedades inflamatorias crónicas hace que se cuestione la función de los osteoblastos en mantener el equilibrio en la remodelación ósea en estos trastornos. Los osteoblastos están presentes en el lugar de las erosiones locales en la artritis reumatoide¹⁴⁰, pero su número y la actividad son aparentemente bajos para antagonizar la acción exagerada de los osteoclastos.

La función de los osteoblastos se ha encontrado afectada en enfermedades inflamatorias crónicas debido a la actividad de las citoquinas pro-inflamatorias. El TNF, por ejemplo, inhibe la diferenciación de los osteoblastos en varios niveles, vía receptor de TNF p55, incluyendo la vía de la inhibición del factor de diferenciación RUNX2¹⁴¹⁻¹⁴⁵, que está mediada en parte por la inducción de la ubiquitinación de RUNX2.

Además, otras citoquinas pro-inflamatorias como la IL-1 y la IL-6 también inhiben osteoblastogenesis¹⁴⁶.

La esclerostina representa otro inhibidor de la activación de los osteoblastos al interferir con la vía de señalización WNT, y también al unirse y antagonizar a las BMPs¹⁴⁷⁻¹⁴⁹.

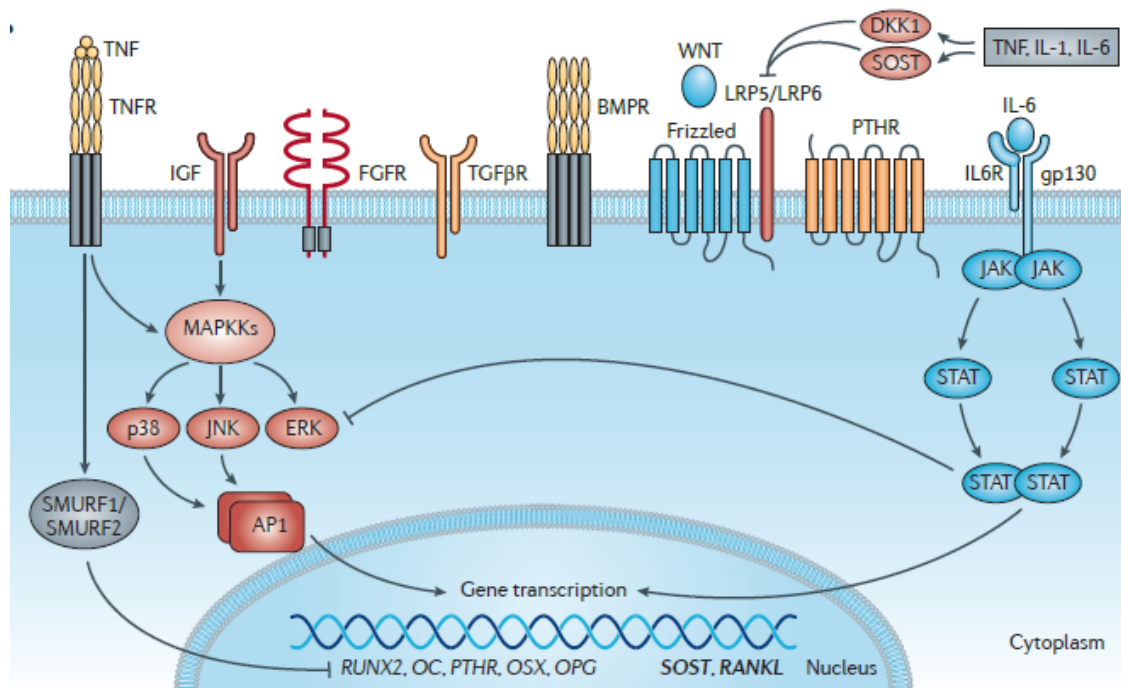


Figura 7. Vías de señalización de los osteoblastos durante un proceso inflamatorio¹²². TNF: factor de necrosis tumoral. TNFR: receptor del TNF. SMURF 1 y 2: factor regulador de la ubiquitilación 1 y 2. IGF-1: factor de crecimiento semejante a la insulina. MAPKKs: vía inhibitoria de las proteínas quinasas activadoras de la mitosis. p38: p38 MAPK. JNK: quinasa JUN N-terminal. ERK: quinasa reguladora de señal estracelular. AP1: activador de la proteína 1. FGF: factor de crecimiento de fibroblastos. TGFβR: receptor del de crecimiento transformante beta. BMPR: receptor de proteínas BMPs. WNT: proteínas wingless. LRP5/LRP6: receptores de lipoproteínas de baja densidad relacionado con la proteína 5 y 6. PTHR: receptor de la hormona paratiroidea. DKK1: proteína Dickkopf 1. SOST: esclerostina. IL-1 y 6: interleuquinas 1 y 6. gp 130: glicoproteína 130. JAK: Janus quinasa. STATs: activadores de la señal de transducción y transcripción. RUNX2: factor de transcripción relacionado con runt 2. OC: osteocalcina. OSX: Osterix. RANK-L: el ligando del receptor activador del factor nuclear- kB. OPG: osteoprotegerina.

En resumen, la pérdida ósea por un estatus proinflamatorio es el resultado de una regulación positiva (y por tanto la hiperactividad) de los osteoclastos así como de la regulación negativa (y por tanto la hipoactividad) de los osteoblastos, lo que conduce a una reducción en la masa ósea.

Numerosos estudios recientes apoyan esta teoría. Uno de ellos sugiere que las alteraciones en el equilibrio entre RANKL y OPG (osteoprotegerina) podrían ser los responsables de la pérdida de masa ósea en pacientes con EII porque los niveles plasmáticos de OPG y RANKL se correlacionan con la DMO y el tratamiento para la EII¹⁵⁰.

Así, los niveles elevados de OPG representan una respuesta homeostática continua, en un intento por contrarrestar la osteoclastogénesis inducida por el RANKL o el TNF- α , y de esta forma

mantener una masa ósea normal¹⁵¹. Además los pacientes que tomaban azatioprina y estaban en remisión tenían mayor masa ósea¹⁵². Numerosos estudios han ido dirigidos a valorar el efecto de los fármacos anti-TNF (infiximab) sobre el metabolismo óseo al controlar el proceso inflamatorio. En pacientes con este tratamiento se ha encontrado un aumento de los marcadores de formación ósea y un descenso de los de resorción¹⁵³⁻¹⁵⁵, efecto que también se ha visto en la población infantil unido al mayor crecimiento lineal¹⁵⁶. También se ha comprobado un aumento de la DMO independiente del estado nutricional y de la toma de corticoides^{157, 158}.

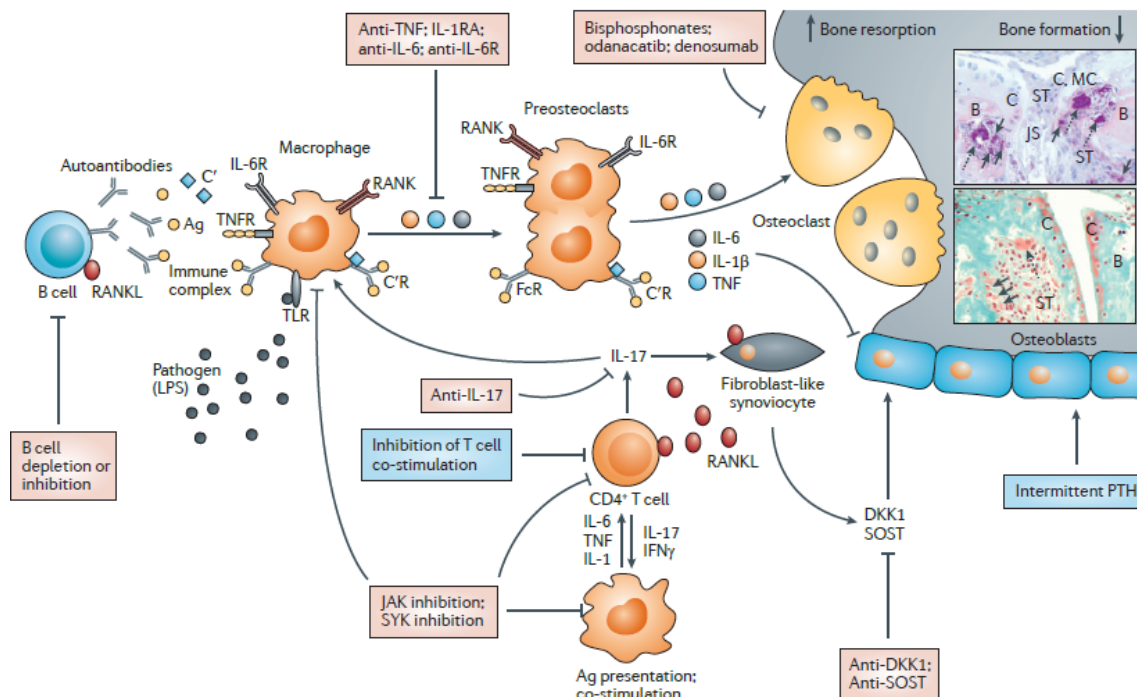


Figura 8. Resumen de los eventos óseos locales y sistémicos que ocurren durante una inflamación crónica¹²¹. Abreviaturas: TNF: anti factor de necrosis tumoral. Anti-TNF: fármacos anti TNF.. TNFR: receptor del TNF. IL-1RA: antagonista del receptor de la IL-1. Anti IL-6: anti interleuquina 6. IL-6R: receptor de la IL-6. RANK: receptor activador del factor nuclear-kB. RANK-L: el ligando del receptor activador del factor nuclear-kB. LPS: lipopolisacáridos. C: complemento. C'R: receptor del complemento. Ag: antígeno. Anti IL-17: anti interleuquina 17. FcR: fracción R. IFN γ : interferón gamma. JAK: Janus quinasa. DKK1: proteína Dickkopf 1. SOST: esclerostina. C: cartílago. MC: cartílago mineralizado. B: hueso. ST: tejido sinovial. SYK: tirosina quinasa esplénica

Empleo de glucocorticoides

El tratamiento con corticoides en la EII se considera uno de los factores determinantes en la aparición de alteraciones en la masa ósea de estos pacientes. Durante el primer año de tratamiento se produce la pérdida de la masa ósea más intensa, tras esto se sigue perdiendo en menor grado¹⁵⁹.

Los corticoides intervienen en el metabolismo óseo por diferentes vías. Tienen un efecto inhibitorio directo sobre los osteoblastos, alterando su actividad en la transcripción génica, produciendo apoptosis prematura^{160, 161}. Disminuyen la cantidad de calcio intestinal absorbido y aumentan su

excreción en orina. El resultado es una reducción en el calcio total corporal, que produce un incremento secundario de la PTH, la cual a su vez estimula la actividad de los osteoclastos. Además, los corticoides tienen un efecto supresor directo sobre la función hipofisaria, induciendo una disminución en la producción de testosterona y estrógenos¹⁶².

Numerosos estudios han examinado el papel de los glucocorticoides en la salud de los huesos de los niños con EII, y los resultados han sido contradictorios y la mayoría son retrospectivos. Se encontró una relación negativa de forma estadísticamente significativa entre la dosis acumulada de corticoides y la DMO en niños y adultos¹⁶³⁻¹⁶⁸, este resultado se ha comprobado incluso en niños españoles¹⁶⁹. Sin embargo no son pocos donde no se ha observado esta relación^{112, 113, 170, 171}.

Dos aportaciones recientes confirmaron la hipótesis de que los glucocorticoides afectan negativamente el recambio óseo en niños con EII: pacientes pediátricos en tratamiento con glucocorticoides presentaban los niveles de fosfatasa alcalina ósea específica (marcador de formación ósea) disminuidos¹⁷² y también se ha visto que tanto los marcadores de formación ósea como los de resorción se encontraban disminuidos durante la corticoterapia y que los valores normales se restauraron un mes después de su supresión¹⁷². Aunque el tiempo mínimo de duración de la terapia corticoidea que causa daño a la arquitectura ósea o que dificulta la adquisición de masa ósea en los niños se desconoce, varias publicaciones demuestran que la pubertad (estadios Tanner 2-4) es el período más vulnerable durante el cual la exposición de glucocorticoides puede conducir a una irreversible pérdida de masa ósea¹⁷⁴.

En el caso de los niños con EII, el efecto negativo de los glucocorticoides sobre el hueso puede ser compensado en gran medida por su capacidad para combatir la inflamación, que en sí misma es perjudicial para el metabolismo óseo. Se recomienda la evaluación del estado de salud de los huesos en los niños con EII que reciben 6 meses o más de tratamiento con glucocorticoides sistémicos en cualquier momento durante su enfermedad, especialmente en la pubertad⁴³.

Déficit de vitamina D y calcio

Respecto al calcio, se debe a la escasa ingesta de lácteos (que están enriquecidos con dicha vitamina en muchos países)¹¹⁰, unido a los problemas de apetito que a menudo tienen estos pacientes, además de la malabsorción intestinal¹²² propia de la enfermedad y las resecciones intestinales a que con frecuencia se ven sometidos.

La causa de la disminución de los niveles de vitamina D en la EII no está claramente definida¹⁰¹. Una de las razones podría ser una dieta inadecuada como en el caso del calcio. Por otro lado la absorción de la vitamina D procedente de la dieta se produce principalmente en el yeyuno y requiere la presencia de los ácidos biliares para su emulsión. En el caso de la EC pacientes con una amplia resección de intestino delgado, esteatorrea y enteropatía pierden proteínas tienen un mayor riesgo de déficit de vitamina D debido a la mala absorción. La reducción de la exposición a la radiación ultravioleta-B solar con un gradiente norte-sur también podría ser responsable de los niveles más

bajos de vitamina D y de la mayor incidencia de EII entre las poblaciones del norte. Se han descritos en pacientes con EII modificaciones en el gen del receptor de la vitamina D (VDR) que se traduce en una alteración de los niveles de la misma¹⁰¹.

La deficiencia de vitamina D se ha asociado a un aumento de la actividad inflamatoria en la EII y más concretamente en la EC, debido a su implicación en la modulación del sistema inmunitario¹⁷⁵. El 1, 25 (OH)₂D suprime la expresión de las citoquinas proinflamatorias producidas por los linfocitos T y las células presentadoras de antígenos mediante la estimulación de la actividad del VDR. Inhibe la diferenciación de los monocitos a células dendríticas en sangre periférica, bloqueando la producción de citoquinas proinflamatorias por dichas células y su activación. Por último aumenta la producción de citoquinas antiinflamatorias como la interleuquina 10 y el factor de crecimiento transformante (TGF) β ¹⁰¹.

Se ha descrito que hasta 65% de pacientes con EII presentan niveles bajos de vitamina D¹⁶⁹. El déficit de vitamina D se ha relacionado con una mayor edad al diagnóstico, con mayor tiempo de evolución y con la actividad de la enfermedad¹⁷⁶. En niños también se ha encontrado este déficit^{111, 177, 178}. En un estudio más reciente se ha detectado un 8% de pacientes con EC que presentaban déficit de vitamina D y evidencia bioquímica de enfermedad metabólica ósea¹⁷⁹. En diversos trabajos han mostrado niveles de vitamina D significativamente inferiores tanto en EC como en CU¹⁸⁰⁻¹⁸⁴.

Factores genéticos

Se han identificado variaciones en alelos de los genes de la IL-1ra (antagonista del receptor de la IL-1), la IL-1 β e IL-6 que se relacionan con un riesgo de incremento en la pérdida de masa ósea^{185, 186}. Se ha demostrado que mutaciones en el gen de la proteína 5 relacionada con el receptor LDL (LRP5) producen una pérdida de funcionalidad, provocando defectos óseos. En este sentido, se han descrito diversos polimorfismos (como rs491347, rs1784235 y A1330 V) que están asociados a mayor susceptibilidad para el desarrollo de osteoporosis y fracturas en humanos, apoyando así una posible función del gen LRP5 en la adquisición del pico de masa ósea. También se han estudiado varios polimorfismos del gen de los receptores para la vitamina D asociados al desarrollo de osteoporosis, sobre todo el Bsm I. Se ha visto que determinadas variantes alélicas del TGF β -1 podrían regular la DMO y la susceptibilidad a la fractura osteoporótica. Otros genes estudiados son 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 pacientes^{110, 187}.

Factores hormonales

En la EII se produce una alteración en la función hormonal sexual debido a los efectos inhibitorios en la función hipofisaria de la propia enfermedad y del empleo de glucocorticoides, siendo frecuente amenorrea e hipogonadismo¹⁰¹. El retraso puberal se ha asociado a una disminución de la DMO ya en la vida adulta. Recientemente se ha evidenciado un efecto directo negativo de las citoquinas inflamatorias sobre el eje hipotálamo-hipófisis-gonadal.

La leptina es una hormona insulinosensibilizante y reguladora del apetito. Tiene un papel importante en la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-gonadal. La síntesis de esta adipoquina es llevada a cabo por los adipositos y depende del porcentaje de grasa corporal. Tanto ella como su receptor están ampliamente distribuidos en el organismo. Ambos comparten similitudes funcionales con la IL-6, actuando como citoquinas inflamatorias. Es común encontrarla descendida en niños y adolescentes con EII¹⁸⁸.

En estos niños se ha visto un enlentecimiento en el crecimiento lineal. Un factor muy importante que podría ser un vínculo común entre el crecimiento lineal y la acumulación de masa ósea es la función que desarrollan las hormonas de crecimiento (GHs). La GH, los factores de crecimiento insulínicos I y II (IGF-I, IGF-II) y las proteínas de unión de IGF (IGFBP) intervienen en el control del crecimiento, remodelación y mineralización del esqueleto, en parte, a través de sus acciones directas sobre el hueso^{189, 190}.

Malnutrición

Existe una relación compleja entre ésta y la pérdida de masa ósea. La malnutrición energético-proteica y los estados carenciales de micronutrientes son frecuentes tanto en niños como en adultos con EII. La etiología es multifactorial, básicamente debido a la escasa ingesta, al aumento de pérdidas y requerimientos, a la malabsorción y a los efectos del tratamiento¹⁹¹.

Entre los micronutrientes, el déficit de calcio y fósforo, así como el de vitamina D, como ya se ha indicado anteriormente, son determinantes en el desarrollo de la enfermedad metabólica ósea. La hipomagnesemia disminuye la capacidad de respuesta del hueso a la acción de la PTH y puede disminuir además la secreción de esta hormona, dando lugar a una situación de hipocalcemia que no responde a la administración de calcio⁴¹. La vitamina K es un cofactor necesario para la carboxilación de las proteínas Gla (gamma carboxiglutamato) por los osteoblastos. Entre estas proteínas se encuentran la osteocalcina y la proteína Gla de la matriz, que ejercen una función reguladora en la mineralización y el remodelado del hueso^{106, 181}. Existen diferentes estudios que han relacionado el déficit de vitamina K en pacientes con EII y una pérdida de masa ósea. Una de las causas relacionadas con este estado deficitario es la toma de antibióticos, que altera la flora intestinal, la cual responsable de gran parte de los requerimientos diarios de vitamina K^{99, 181, 192}. Otros micronutrientes, como la

vitamina C y ciertos oligoelementos (cobre, manganeso y zinc), actúan como cofactores en la síntesis de las proteínas de la matriz ósea, y su deficiencia podría ser otra causa de disminución de la masa ósea en estos pacientes.

El índice de masa corporal (IMC) relaciona el peso con la estatura y puede ser un buen indicador del estado nutricional de estos niños. En diversos estudios se ha encontrado una relación positiva entre el IMC y la DMO en pacientes con EII^{170, 164, 193}, un IMC para la edad y sexo adecuado se relaciona en estos pacientes con una DMO normal, lo que reafirma la importancia de una adecuada nutrición en niños afectados de esta enfermedad.

Otros

Existen numerosos factores de riesgo que se han relacionado con una menor DMO en los pacientes con EII, pero en la gran mayoría de los estudios no se ha encontrado una asociación significativa. Entre ellos destacan el sexo masculino^{194, 195}, duración de la enfermedad¹⁷⁰, localización yeyunal¹⁹⁷ o cirugía de resección^{195, 196}.

DIAGNÓSTICO

Valoración de la densidad mineral ósea

La densitometría ósea o DXA (Dual energy X-ray absorptiometry) es el método de elección para la evaluación de la DMO en niños y adolescentes (Figura 9) Se prefiere a otras técnicas por su velocidad (15-20 minutos), precisión, seguridad, bajo costo, amplia disponibilidad y mínima radiación^{112, 170}. Proporciona medidas en dos dimensiones y viene dada por la suma combinada de la masa ósea cortical y trabecular en el área de hueso proyectada (gramos por centímetro cuadrado). Ésta no es una medida de la densidad ósea volumétrica (gramos por centímetro cúbico) porque no proporciona información acerca de los huesos en profundidad. En niños se recomienda realizar las mediciones en columna lumbar y esqueleto total.

La Tomografía computarizada cuantitativa periférica (PQCT)¹¹³ es una herramienta de evaluación de la DMO que proporciona mayor precisión ya que aporta mediciones en 3 dimensiones (incluyendo la profundidad). Sin embargo, debido a la escasa disponibilidad, mayor costo y bases de datos de referencia menos desarrolladas, mayor radiación, su uso en pediatría se limita a protocolos de investigación.

La medición cuantitativa por ultrasonido (QUS) se está explorando cada vez más en términos de DMO y estructura del hueso. No emplea radiación y podría ser otro instrumento útil^{197, 198}.

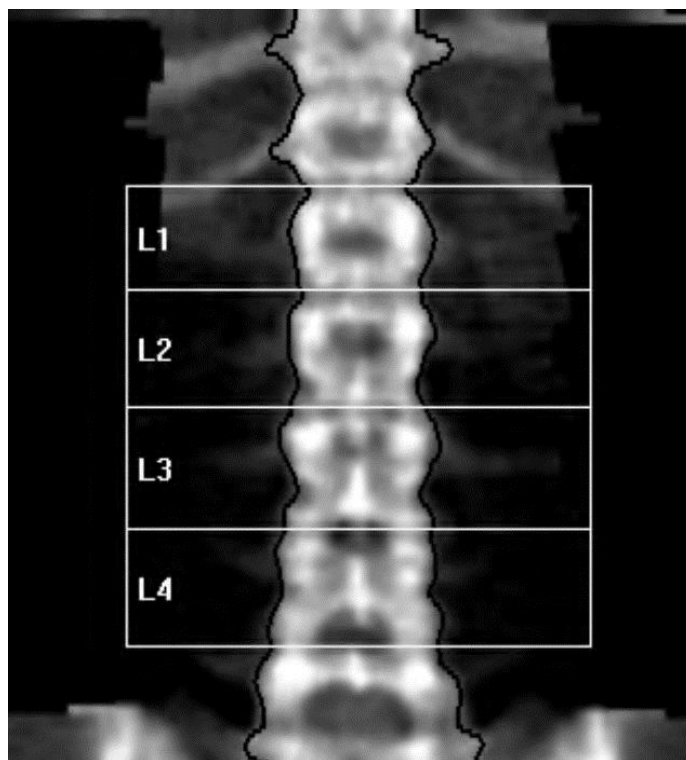


Figura 9. Imagen de DEXA realizada a una niña de 15 años de edad perteneciente al presente estudio, con un *z-score* de -0.9.

- Interpretación de resultados: Para niños y adolescentes se utiliza la puntuación Z Score, que se expresa en función del número de desviaciones estándar (DS) en la que la DMO se diferencia de la media medida en una población de niños sanos de similar edad, sexo y raza. En adultos se utiliza la puntuación T Score, número de desviaciones estándar que se separan de la media de una población de adultos jóvenes (pico máximo de masa ósea), este score no es aplicable en niños y adolescentes menores de 20 años.

Los escáneres DEXA contienen un *software* con una base de datos de referencia pediátrica para poder interpretar el resultado según la puntuación Z Score. Existen excelentes bases de datos, realizadas por expertos, que están incluidas en la mayoría de los escáneres. Un ejemplo es la del Instituto Nacional de Salud de EEUU¹⁹⁹. Para niños y adolescentes españoles podemos utilizar la base de datos elaborada por Carrascosa y su equipo²⁰⁰.

La ISCD (Internacional Society of Clinical Densitometry)²⁰¹ recomienda considerar una DMO **subóptima** a aquélla que se encuentra por debajo de -1.0 DS y DMO **baja para la edad cronológica** o **inferior al rango esperado para la edad** a la que está por debajo de -2.0 DS ajustado por edad y sexo (y por tamaño corporal si procede)

-Factores de confusión.

Debido a que el espesor de los huesos no se incluye en los resultados de la DXA, los informes de DMO en relación con la edad subestiman sistemáticamente la densidad ósea en niños y adolescentes con talla baja. En la EII es frecuente encontrar retraso en el crecimiento a menudo combinado con retraso en la maduración ósea. En consecuencia, una DMO baja para Z Score puede atribuirse a unos huesos de un tamaño menor relativo a la edad²⁰². Se recomienda que la DMO en niños con un retraso en el crecimiento lineal (talla inferior a 2 DS), especialmente si es baja (Z score > -1.0 DS) se ajuste por la talla²⁰³. En un estudio reciente se ha propuesto una técnica mediante el uso de ecuaciones para el ajuste de la edad para la talla, y es aplicable tanto en niños púberes como en prepúberes²⁰⁴.

-Recomendaciones.

La ISCD²⁰⁵ recomienda realizar a los afectos de EII una determinación de la DMO de columna vertebral y/o cuerpo completo en algún momento de su enfermedad, cuando sea técnicamente factible. Debe utilizarse un escáner provisto de un *software* pediátrico actualizado y debe ser interpretado por profesionales familiarizados en su uso en edad pediátrica, previo ajuste de talla.

Se debe realizar una DXA durante el seguimiento (o si la técnica es de difícil acceso y no se puede realizar a todos los casos) en las siguientes situaciones:

- Si el niño presenta una talla o una velocidad de crecimiento menor de 2 DS.
- Si presenta un peso o un IMC por debajo de 2 DS.
- Amenorrea secundaria o primaria.
- Retraso puberal.
- EII grave.
- Tratamiento con glucocorticoides sistémicos de manera continuada durante 6 meses o más.
- Si existe antecedente de fracturas clínicamente significativas (Fractura de huesos largos de extremidades superiores o inferiores y fracturas vertebrales)
- Siempre que se pueda es recomendable hacerla porque es muy informativa y por las cualidades que se han enumerado anteriormente

Se recomienda realizar una DXA en el momento del diagnóstico ya que ayuda a identificar a los niños con una DMO baja precozmente y, gracias a ello, se puede actuar en consecuencia evitando complicaciones y sirve de referencia en mediciones futuras. En el seguimiento, se deben realizar DXA periódicas cada 1 ó 2 años en aquellos niños en los se halla detectado una DMO subóptima en alguna

determinación. Además existen estudios que indican que las guías de práctica clínica actuales son insuficientes para identificar a todos los pacientes con EII que presentan osteoporosis secundaria, sugiriendo que deberían ser más estrictos en los protocolos²⁰⁶.

Puede ser útil la realización de una composición corporal, específicamente la medición de la masa magra, para dirigir la rehabilitación nutricional de los pacientes pediátricos con reducción de masa muscular, especialmente en los niños con déficit de peso y/o déficit de masa ósea. Diversos estudios muestran que la masa magra se encuentra disminuida en niños con EC, incluso en el momento de la presentación, esta disminución se puede mantener tras el tratamiento, aunque lo más común es que se restaure²⁰⁷⁻²⁰⁹. Aunque la fisiopatología del déficit de masa magra (referido como sarcopenia) en niños con EII no está totalmente definida, se conoce que las citoquinas inflamatorias tienen acción directa sobre los miocitos, y que la desnutrición y disminución de la actividad física pueden contribuir a esta pérdida^{208, 209}. Como consecuencia de la disminución de la masa muscular se produce disminución de la masa ósea^{207, 170}. El mecanismo radica en la estrecha interacción entre el músculo y el hueso. Éste se adapta a la magnitud y dirección de las fuerzas a las que está sometido. Las fuerzas mecánicas sobre el esqueleto surgen principalmente de la contracción muscular. Esta capacidad del hueso para responder a una carga mecánica con el aumento de su tamaño y su fuerza es mayor durante el crecimiento, especialmente durante la adolescencia. Para la realización de la composición corporal en niños no existen medios fidedignos. Recientemente se ha desarrollado la bioimpedanciometría tetrapolar con aparatos TANITA, para niños a partir de los 7 años, que está homologada y que es muy informativa.

Marcadores bioquímicos de recambio óseo

Aportan información sobre el metabolismo óseo. Existen marcadores tanto de formación como de reabsorción ósea. Son sintetizados principalmente por los osteoblastos y degradados por la acción de los osteoclastos. Estas sustancias son secretadas parcialmente a la circulación, y pueden aparecer luego en la orina. Es necesario interpretarlos de acuerdo a la edad, sexo y estadio puberal. Se han relacionado con una mayor pérdida de masa ósea y con un aumento del riesgo de fractura²¹⁰.

-Marcadores de formación ósea^{181, 211-213}.

- Fosfatasa Alcalina Total (FAL): La isoenzima de fosfatasa alcalina encontrada en el hígado, huesos y riñones es el principal componente de esta enzima en el suero. Es un mal indicador de formación ósea. Sin embargo, por su fácil realización y bajo costo se continúa utilizando para evaluar cambios en el remodelamiento en sujetos con función hepática normal.
- Fosfatasa Alcalina Ósea (BALP): es sintetizada por los osteoblastos maduros y sus precursores. Juega un papel importante en la formación e iniciación de la

mineralización ósea. La medición de su actividad en suero es una medida indirecta del proceso de formación, más sensible y específica que la FAL.

- Osteocalcina (OC): péptido de pequeño tamaño sintetizado por los osteoblastos en los últimos estadios de formación ósea. Es la proteína no colágena más abundante del hueso. Una pequeña proporción entra a la circulación y es eliminada por el riñón. Regula la homeostasis del calcio. Se incrementa con el aumento del remodelado óseo, sus niveles son un buen indicador del ritmo de dicho remodelado.
- Propéptidos del colágeno tipo I Carboxiterminal (PICP) y Aminoterminal (PINP): 90% de la matriz orgánica del hueso es colágeno tipo I. Fragmentos de procolágeno son liberados durante la formación de la matriz proteica.

-Marcadores de resorción ósea^{181, 211-213}.

- N-telopéptido del colágeno tipo I (NTX) y C-telopéptido del colágeno tipo I o *beta cross laps* (CTX): son un producto de degradación del colágeno tipo I (el mayor componente de la matriz orgánica ósea) tras la acción de los osteoclastos sobre ella. Pueden ser medidos en suero u orina. El CTX es uno de los marcadores óseos que presenta mayor sensibilidad y especificidad y puede evaluarse en suero ó plasma en forma automatizada. Determina en forma sensible el aumento en la resorción ósea.
- Fosfatasa alcalina tartrato resistente (TRAP): los niveles de TRAP-5b, que se origina en los osteoclastos, representan el número y actividad de los mismos más que el nivel de degradación ósea, aún así su actividad en suero aumenta cuando el remodelamiento óseo se encuentra aumentado y un cambio en su concentración sérica se considera un índice específico de alteración aguda de la resorción ósea.
- Deoxipiridinolina (DPD) y Piridinolina: aminoácidos producto de entrecruzamiento del colágeno tipo I, que se ubica casi exclusivamente en hueso y dentina. La DPD urinaria es específica como marcador de resorción ósea. La excreción urinaria de deoxipiridinolina varía con la edad. Menos utilizada en la actualidad.
- Hidroxiprolina: es una forma hidroxilada del aminoácido prolina y se encuentra principalmente en el colágeno. La hidroxiprolina libre excretada en la orina puede servir como un buen marcador de pérdida ósea. Los niveles varían de forma significativa día a día. La hidroxiprolina presente en las comidas puede alterar las mediciones, por lo que los pacientes deben realizar una dieta libre de gelatina y restringido su ingesta de colágeno (carnes, aderezos y helados). No es

específica de hueso, se encuentra también presente en cartílago. Actualmente en desuso.

- Catepsina K: es un miembro de la familia de las cisteínas proteasas que tiene la capacidad única de cortar las regiones helicoidales y telopeptídicas del colágeno tipo I. La catepsina K es expresada y secretada por osteoclastos durante la resorción ósea activa actualmente por lo que se considera un marcador de la actividad osteoclástica.
- Calciuria: es una medición poco específica y sensible, pero se trata de un marcador económico y accesible por lo que se utiliza actualmente para detectar cambios en el recambio óseo.

Numerosos estudios se han realizado para demostrar la utilidad de los marcadores óseos. Se ha observado de forma significativa un aumento de la BALP en suero y del NTX en orina, así como una disminución de la OC en los enfermos de EII *versus* controles sanos¹⁸¹. En otro estudio se 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 fémur²¹⁴. También se ha observado una elevación significativa de los niveles de los CTX en pacientes con EII con respecto a los controles²¹⁵. En un estudio más amplio en pacientes con EC se encontraron los niveles de DPD urinaria y BALP en suero 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 osteoporosis²¹⁶. En otro trabajo, en pacientes españoles afectados de EC, se observaron niveles descendidos de los marcadores de formación ósea determinados (BALP y OC) y sin embargo niveles normales de los marcadores de resorción (TRAP y CTX), sin encontrar diferencias estadísticamente significativas¹⁶⁹. Un importante resultado fue demostrar que los pacientes con EII que presentaban las mayores concentraciones urinarias de NTX con mayor pérdida de masa ósea en columna lumbar en comparación con aquellos que presentaban niveles urinarios más bajos²⁰⁰. Comparando los niveles de PINP en suero en niños con EII activa con los de niños con EII en remisión, se observaron que estaban más elevados en los primeros, además, en este grupo, tras un mes de tratamiento con corticoides y control de la enfermedad activa, los niveles volvieron a la normalidad¹⁷³.

PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO

Vitamina D

El nivel mínimo de vitamina D recomendado para niños y adolescentes con EII es de 32 ng/ml. Se debe realizar una determinación de vitamina D séricos al menos una vez al año, a finales de invierno o principios de primavera. En caso de enfermedad activa, nivel de albúmina bajo (<3 g/dL) o evidencia

de compromiso nutricional se recomienda realizar un control de vitamina D. Para mantener un nivel óptimo se aconseja una ingesta diaria de 800-1000 UI en niños y adolescentes con EII (si con la dieta no se asegura el aporte se debe suplementar⁴¹) y complementarlo con una exposición habitual a la luz solar.

En el tratamiento de la hipovitaminosis D se utiliza una dosis acumulada de al menos 250.000 UI si el nivel de 25OHD se encuentra entre 20 y 32 ng/dL, Para los niveles menores de 20 ng/ml 400.000 UI. Con una duración de 8 a 12 semanas^{217, 218}. En adolescentes el cumplimiento del tratamiento en régimen diario es bajo, especialmente en aquellos que reciben otros fármacos diarios en relación con su enfermedad crónica, por lo que se recomienda la dosificación semanal de 50.000 UI. Es importante asegurar una ingesta adecuada de calcio simultánea al tratamiento con vitamina D⁴¹.

Calcio

La ingesta diaria recomendada es de 1000 a 1600 mg de calcio elemental en niños (mayores de 4 años) y adolescentes con EII⁴³. La suplementación de calcio tiene un efecto positivo sobre la densidad ósea, éste es mayor si se usan conjuntamente calcio y vitamina D²¹⁹. El efecto es más significativo en aquellos pacientes que toman corticoides sistémicos de forma crónica ya que éstos inhiben la absorción de calcio en el intestino y estimulan su excreción tubular en los riñones²²⁰. Además aumenta el efecto beneficioso que tiene la actividad física sobre la densidad ósea^{221, 222}. El preparado farmacológico que se aconseja es el citrato cálcico que tiene una mejor absorción.

Dieta

Es muy importante prevenir la desnutrición. Se recomienda una dieta equilibrada, basada en la pirámide alimentaria, con la adecuada proporción de los distintos nutrientes básicos, vitaminas y oligoelementos⁹⁶. Hay que promover un estilo de vida saludable, evitando el tabaco y el alcohol en los adolescentes^{41, 96}. La terapia con nutrición enteral exclusiva o con nutrición enteral complementaria son efectivas en la remisión de las fases agudas de la enfermedad y en aquellos pacientes que presentan un retraso en el crecimiento²²³. En la nutrición enteral se utilizan fórmulas elementales o poliméricas. En la enteral complementaria se utilizan fórmulas elementales o semielementales aportando de un 25% a un 50% más de calorías a la dieta. Con estas terapias mejoran en el peso, la talla y la masa grasa y un efecto óseo beneficioso²²⁴.

Ejercicio físico

Es recomendable evitar el sedentarismo y realizar actividad física regular ya que ésta mejora la calidad de vida en estos pacientes, disminuye la actividad de la enfermedad y puede contribuir a mejorar la masa muscular y a prevenir la osteoporosis²²⁵. Puede ser útil para los niños y adolescentes con EII seguir un programa de ejercicios que consistente en entrenamiento de resistencia (trabajo

muscular) y de levantamiento de peso 2 veces por semana⁴³. Siempre adaptado a la edad y las características de cada paciente, así como en sus preferencias personales.

Fármacos anti-TNF

Controlan los procesos inflamatorios de la enfermedad, uno de los factores de riesgo más importantes para desarrollar patología ósea. Además permiten ahorrar corticoides en el tratamiento. La diana de estos tratamientos, el TNF α , tiene un efecto perjudicial directo sobre el hueso. Inhibe la formación ósea por los osteoblastos y promueve la resorción ósea por los osteoclastos¹²¹. Diversos estudios, tanto en adultos^{153-155, 226} como en niños²²⁷, han encontrado un aumento significativo en los marcadores de formación ósea y una reducción significativa de los marcadores de resorción ósea tras la terapia con infliximab®. También se ha observado mejoría significativa en la DMO¹⁵⁷.

Seguimiento del desarrollo

Es conveniente una vigilancia periódica del crecimiento lineal, de la velocidad de crecimiento, desarrollo puberal y regularidad menstrual en niños o adolescentes con EII por su implicación en la salud ósea. Si aparece alguna alteración se recomienda derivar al endocrinólogo infantil para su valoración⁴³.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Los fármacos que más se han estudiado en adultos para el tratamiento de la osteoporosis en la EII son los estrógenos, los bifosfonatos, la calcitonina y el fluoruro. Estos fármacos no están validados por estudios controlados en población pediátrica por lo que hay que ser cautelosos a la hora de usarlos.

- Bifosfonatos: es el fármaco de elección en niños por su mayor experiencia, el más usado es el pamidronato. Son agentes antirresortivos que desactivan o inhiben la formación de los osteoclastos²²⁸. Los bisfosfonatos se han empleado en niños con osteogénesis imperfecta, artritis reumatoide, y otras formas de osteoporosis secundaria²²⁹⁻²³². Revisiones sistemáticas recientes de la literatura y meta-análisis revelan el hecho de que nuestra experiencia acumulada con estos agentes en los niños es empírica y basada en parte en estudios limitados o de baja calidad. Los estudios parecen apoyar la eficacia de los bifosfonatos en el aumento de la DMO, pero son insuficientes para demostrar ningún efecto sobre la clínica, ni concretamente sobre la reducción en el riesgo de fracturas. Además, a largo plazo, los efectos negativos de los bifosfonatos en los niños no han sido adecuadamente estudiados. Éstos incluyen sobresupresión del modelado y remodelado, lo cual podría conducir a la formación de hueso denso de calidad subóptima, y por lo tanto hacer a éste más susceptible a fracturas; con un potencial efecto a largo plazo, debido a que muchos de estos agentes tienen una vida media estimada de varios años.

Además, la duración del tratamiento y la dosis óptima para cada fármaco no han sido definida²²⁹⁻²³², por lo tanto, sería conveniente limitar el uso de bisfosfonatos para niños con baja DMO y una afectación significativa de la calidad de la vida debido a fracturas secundarias, o en el contexto de ensayos clínicos bien diseñados⁴². Es recomendable su administración bajo la dirección y supervisión directa de un experto en salud ósea pediátrica, por lo general un endocrinólogo infantil⁴³.

- Calcitonina. Puede ser una alternativa en aquellos niños que no pueden tomar o no toleran bifosfonatos. Es un polipéptido secretado por las células parafoliculares del tiroides. Inhibe la resorción ósea por actividad directa sobre los osteoclastos. La experiencia en población pediátrica es muy limitada. Se ha utilizado en la osteoporosis juvenil idiopática con resultados satisfactorios^{96, 233}.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

HIPÓTESIS CONCEPTUAL

El estatus sérico de vitamina D (como eje troncal del metabolismo mineral) tiene una doble relación con la EII. Así, tiene acción pro-osificante con repercusión en la malabsorción intestinal de calcio-vitamina D y también se situaría como factor anti-inflamatorio e inmuno-modulador que, en consecuencia, puede actuar en el control evolutivo de la citada patología.

HIPÓTESIS OPERATIVA

El mejor conocimiento de esta doble relación podría contribuir a optimizar el abordaje de la EII y facilitar mejor desarrollo óseo del niño afecto.

OBJETIVO GENERAL

Estudiar el potencial impacto de la EII en el metabolismo mineral y óseo en niños diagnosticados de esta enfermedad en la Unidad de Gastroenterología Pediátrica del Hospital Universitario Reina Sofía.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Valorar el perfil metabólico mineral y óseo en niños con EIIC mediante parámetros clínicos, analíticos y densitométricos.
2. Determinar la posible influencia de los factores implicados en la EII en el metabolismo mineral y óseo de sujetos en crecimiento afectados de EIIC. Este perfil osteo-mineral se valorará en términos de densidad mineral y maduración ósea, metabolitos de la vitamina D y biomarcadores séricos de formación y remodelado óseo.
3. En función de lo anterior, plantear estrategias de diagnóstico precoz de enfermedad ósea en la EII pediátrica, así como proponer medidas preventivas a fin de lograr una adecuada mineralización ósea.

PACIENTES, MATERIAL Y MÉTODOS

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un estudio transversal, descriptivo controlado, en el que se obtienen los parámetros de interés de los pacientes con EII en seguimiento por la Unidad de Gastroenterología Pediátrica (población total) del Hospital Universitario Reina Sofía (HURS), comparándolos con un grupo control procedente de los Centros de Atención Primaria del Distrito de Córdoba.

En su realización han participado la Unidad de Endocrinología Infantil y el Servicio de Análisis Clínicos del HURS. Han prestado su colaboración la Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil y el Servicio de Medicina Nuclear de dicho centro.

Este proyecto sigue los principios fundamentales establecidos en la Declaración de Helsinki, en el Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y la biomedicina, en la Declaración Universal de la UNESCO sobre los derechos humanos, y los requisitos establecidos en la legislación española en el ámbito de la investigación médica, la protección de datos de carácter personal y la bioética, con la Ley 14/2007, de julio, de Investigación Biomédica, y se ajusta a lo establecido en la Ley 31/1995, de 8 de noviembre.

El trabajo fue aprobado por el Comité de Ética del HURS de Córdoba previo a su inicio. A todos los sujetos participantes, así como a sus padres o tutores, se les informó de forma clara y comprensible sobre la participación en el presente estudio y en que consiste el mismo. Antes de ser incluidos firmaron un consentimiento informado basado en el modelo oficial de este hospital (Anexo 3). Se comunicó preceptivamente a la Fiscalía de Menores de Córdoba.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Niños diagnosticados de enfermedad inflamatoria intestinal (EC, CU, CI) con edades entre 3 y 17 años prepúberes y púberes, de género masculino y femenino.
2. Para el diagnóstico de EII es preciso la confirmación anatómo-patológica a través de biopsia obtenida por colonoscopia.
3. No está permitida la inclusión del mismo paciente más de una vez.
4. No debe haber participado en un ensayo anterior.
5. El grupo control debe estar integrado por niños sanos de entre 3 y 17 años.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Se descartan los pacientes que no cumplan la edad establecida.
2. Aquellos que reciban o hayan recibido medicación con efectos secundarios metabólicos, como diuréticos, β -bloqueantes, β -adrenérgicos).
3. Que abandonen el estudio.

4. Que no firmen el consentimiento informado.

SUJETOS

El presente estudio ha contado con un total de 89 participantes. 39 afectos de EII, de entre 3 y 17 años con una media de edad de 12.30 años, de ellos 20 eran varones (51%) y 19 eran niñas (49%).

El grupo control está formado por 46 niños sanos de entre 3 y 17 años con una media de edad de 11,17 años y mostró una distribución por sexos del 50%, con 23 niños y 23 niñas.

No hubo diferencias significativas entre ambos grupos con respecto a la edad y al sexo.

Se excluyó un niño afecto de EII ante la negativa de participar en el estudio.

MATERIAL Y MÉTODOS

En cada uno de los sujetos participantes se llevó a cabo una historia clínica completa, una toma de medidas antropométricas, una bioimpedanciometría para la obtención de la composición corporal y una toma de muestras de sangre y orina para determinación de parámetros hematológicos y bioquímicos; todo esto relizado en un mismo acto médico. Se completó el estudio con la realización de una radiografía de mano y muñeca izquierda para la determinación de la edad ósea y una densitometría ósea para valorar la densidad mineral del hueso.

HISTORIA CLÍNICA

A los niños con EII se les realizó una entrevista donde se recogieron los datos relevantes sobre el curso de su enfermedad: edad al diagnóstico (en años), tiempo de evolución (en años), número de brotes que ha sufrido, si ha requerido en algún momento nutrición parenteral, si ha sido intervenido de ileostomía o colostomía, si presenta o ha presentado alguna comorbilidad.

Se recogió en la historia el tratamiento recibido: la dosis acumulada de corticoides en el último año (mg), la dosis media de corticoides administrada (mg/m^2), la dosis máxima de corticoides administrada (mg) y otros tratamientos recibidos como terapias biológicas e inmunosupresores. También se dejó constancia del resultado anatomopatológico de la biopsia intestinal obtenida por colonoscopia, a través de la cual se confirmó el diagnóstico de la enfermedad y su clasificación en CU, EC o CI.

La dosis acumulada de corticoides en el último año se ha calculado mediante la suma de los mg de corticoides administrados en el último año. Para calcular la dosis media de corticoides administrada se divide la dosis acumulada por el tiempo de tratamiento en días, ésta se corrige por superficie corporal (al tratarse de niños)²³⁴.

Se realizó el índice PCDAI (anexo) en los pacientes con EC y el índice PUCAI (anexo) en CU y CI en el momento de la entrevista, con el objetivo de conocer el grado de actividad de la enfermedad.

En el grupo control se recogieron antecedentes personales de interés y se les realizó la encuesta sobre estilo de vida mencionada anteriormente.

VALORACIÓN NUTRICIONAL

Los datos antropométricos recogidos fueron talla, peso e Índice de masa corporal (IMC). La talla (cm) se midió con un estadiómetro tipo *Harpedem*® de precisión 1 mm, que se comprobaba su exactitud periódicamente. El peso (Kg) se obtuvo mediante una balanza de precisión marca SECA® de error ± 50 g, previamente equilibrada. Con estos datos se calculó el IMC o índice de Quetelet, que utiliza el cociente peso/talla², expresado en kilogramos /metros². Se obtuvo el percentil correspondiente y su desviación estándar de cada uno de estos parámetros, cotejándolos con las tablas de crecimiento de Carrascosa et al²³⁵.

Para la valoración de la composición corporal se realizó una bioimpedanciometría usando una TANITA® BC 418 NA segmental, tetrapolar (Figura 10) El paciente conecta con cuatro polos, dos en los pies y dos en las manos y es traspasado por una corriente eléctrica de mínimo amperaje. Determina el porcentaje corporal de masa grasa, masa magra y de agua corporal, así como el IMC.



Figura 10. TANITA® BC 418 NA segmental, tetrapolar, usada en el presente estudio.

RECOGIDA Y PROCESAMIENTO DE MUESTRAS BIOLÓGICAS

Las muestras biológicas de sangre y orina se obtuvieron en la Unidad de Endocrinología Infantil y se analizaron en el Servicio de Análisis Clínicos, ambos pertenecientes al HURS. A cada individuo se le extrajo una muestra de 10 mL de sangre de la vena antecubital, previo ayuno de 12 horas. Se emplearon 2 mL de sangre para analizar la hematimetría y recuento leucocitario y otros 5 mL para la

bioquímica general. Los 3 mL de sangre restantes fueron empleados para las determinaciones de marcadores específicos de metabolismo mineral y óseo.

ANALÍTICA DE SANGRE Y ORINA

Determinación bioquímica en suero de los siguientes parámetros: glucosa (mg/dL), urea (mg/dL), creatinina (mg/dL), sodio (mEq/L), potasio (mEq/L), calcio (mg/dL), cloruro (mEq/L), fósforo (mg/dL), fosfatasa alcalina (U/L), urato (mg/dL), magnesio (mg/dL), PTH (pg/ml), osteocalcina (ng/mL), TSH (mU/L), T₄ (ng/dL), cortisol (µg/dL), insulina (mU/L), PCR (mg/L), albúmina (g/dL), prealbúmina (mg/dL), proteínas totales (g/dL), colesterol total (mg/dL), HDL-colesterol (mg/dL), triglicéridos (mg/dL), hierro (µg/L), ferritina (ng/mL), transferrina (mg/dL), orosomucoide (mg/dL), betacrosslaps (ng/ml), vitamina D (ng/mL), leptina (ng/ml), receptor soluble de la leptina (pg/mL), IL-6 (pg/mL), FGF23 (pg/mL), osteoprotegerina (pmol/mL), esclerostina (pmol/mL) y RNAK ligando (pmol/mL).

En orina de segunda micción se determinaron las siguientes magnitudes bioquímicas a fin de evaluar la función renal: glucosa (mg/mg), urea (mg/mg), creatinina (mg/mg), sodio (mEq/mg), potasio (mEq/mg), cloro (mEq/mg), calcio (mg/mg), fosfato inorgánico (mg/mg), proteínas totales (mg/mg), microalbuminuria (mg/mg) y urato (mEq/mg).

La leptina, Ob-R, RANK-L, osteoprotegerina, esclerostina, FGF-23ct e IL-6, fueron determinados por un equipo semiautomatizado TIRURUS® de configuración abierta, ideado para determinaciones mediante ELISA en microplacas, con capacidad de dispensación automática de muestras/reactivos y de lectura de resultados dirigida por ordenador.

El resto de las determinaciones bioquímicas en suero y orina fueron realizadas en dos cadenas Core-Lab ACCELLERATOR (Abbott®, Chicago, Illinois (EEUU)), cada una de ellas compuesta por seis autoanalizadores: tres equipos Architect *i*2000 de inmunoanálisis y tres Architect *c*-16000 de espectrofotometría. Ambas cadenas tienen dispuestas las técnicas en espejo, capacitando al sistema de medida duplicada de analitos.

Los niveles de TSH, T₄, y ferritina se determinaron mediante CMEIA (Enzimoinmunoensayo Quimioluminiscente de Micropartículas) en los módulos Architect *i*2000. Los niveles de sodio, potasio y cloro se midieron mediante potenciometría indirecta en los equipos Architect *c*-16000. Las concentraciones de glucosa, urea, creatinina, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, urato, magnesio, PCR, albúmina, prealbúmina, proteínas totales, colesterol total, HDL-colesterol, triglicéridos, hierro, transferrina y orosomucoide, fueron determinadas por espectrofotometría, también en los módulos Architect *c*-16000.

La PTH, osteocalcina y beta-CrossLaps se realizaron en un autoanalizador Hitachi Modular Analytics EE-170 de Hoffman La Roche® (Basilea, Suiza) por electroquimioluminiscencia.

En cada magnitud bioquímica se emplearon los calibradores y reactivos propios de la casa comercial correspondiente. Todos los parámetros están sujetos al control de calidad interno (CCI)

diario de Inter-QC (VITRO®) y el control de calidad externo (CCE) mensual de la Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular (SEQC).

Se estudió la velocidad de sedimentación globular (VSG) mediante radiación infrarroja en un autoanalizador “Vesmatic 30 plus” de Menarini® que utiliza un tubo de 1 ml anticoagulado con EDTA, específico para esta determinación. También se realizó hematimetría, en autoanalizadores hematológicos Pentra 120 Retic® (ABX, Francia), cuyo método de cuantificación es por tamaño de partículas (método de resistencia electrónica o impedancia).

En función de las determinaciones bioquímicas de glucemia e insulinemase obtuvo el índice de resistencia insulínica HOMA, que se calcula mediante el cociente cuyo nominador es la glucosa basal (ml/dL) multiplicado por la insulina basal (mU/L) dividido todo entre 405.

DENSITOMETRÍA ÓSEA

La densidad mineral ósea (DMO), que se expresa en g/cm² fue cuantificada en columna vertebral, tras realización de absorciometría de rayos X duales o DEXA (densitometría ósea o DXA, por sus siglas en inglés Dual-energy X-ray absorptiometry), mediante un densitómetro Hologic® QDR 1000 (Waltham, MA, EEUU). Este densitómetro es sometido a los controles de calidad periódicos propios de dicho equipo y a un control internacional, a través del *Phantom* Europeo de control de calidad (*European Spine Phantom: ESP*), La fuente de energía es un tubo de rayos X. Un detector capta la radiación no absorbida por el hueso. Esta información se analiza y se expresa en forma de imagen en la pantalla del ordenador, que permite definir las áreas de interés y analizarlas. La DMO se interpretó según el valor z score (número de desviaciones estándar en la que la DMO se diferencia de la media medida en una población de niños sanos de similar edad, sexo y raza) mediante el *software* de referencia pediátrica que contiene el aparato. La técnica se realizó en el Servicio de Medicina Nuclear de HURS.

EDAD ÓSEA

Se realizó a los casos radiografía simple anteroposterior de mano y muñeca izquierda para determinar la edad ósea, en el Servicio de Radiología Infantil del HURS. Para la obtención de las edades óseas se compararon las radiografías obtenidas con las radiografías de referencia para cada edad cronológica correspondiente, presentes en el libro Greulich WW and Pyle SI. Radiographic Atlas of Skeletal Development of the Hand and Wrist. California. Stanford University Press. 2nd. 1959.

MÉTODOS ESTADÍSTICOS

Se empleó el paquete estadístico SPSS+ v.15.0. Se realizó un análisis descriptivo para variables cuantitativas describiendo cifras absolutas y porcentuales (en variables cualitativas) y mediante el cálculo de media (m) y desviación típica o estándar (DS) en variables cuantitativas. La determinación de la bondad de ajuste a una distribución normal (prueba de normalidad) se hizo mediante la prueba

de Shapiro-Wilks. Si las muestras seguían una distribución normal aplicaron test paramétricos, en caso contrario se utilizaron test no paramétricos. En el estudio intergrupo, la comparación de medias de las variables cuantitativas entre ambos grupos, se realizó mediante pruebas t de Student para grupos independientes (como prueba paramétrica); o la prueba U de Mann-Whitney (como prueba no paramétrica). En el estudio intragrupo se realizaron correlaciones bivariadas entre variables cuantitativas continuas y posteriormente se construyeron modelos de regresión lineal múltiple en pasos sucesivos ('stepwise') cuando se cumplieron sus premisas de aplicabilidad, a fin de analizar el comportamiento de variables de forma agrupada.

RESULTADOS

En nuestro estudio, de los 39 casos con EII incluidos 20 eran varones (51%) y 19 eran niñas (49%), con una edad media de 12,30 años (Figura 11) El grupo control comprendió un total de 46 sujetos y evidenció una distribución por sexos del 50%, con 23 niños y 23 niñas, que tenían una edad media de 11,17 años (Figura 12). La prueba chi-cuadrado no halló diferencias significativas en la distribución por géneros entre ambos grupos, así como la prueba t de student en la edad promedio de los niños enfermos al compararla con la de los controles.

sexo casos

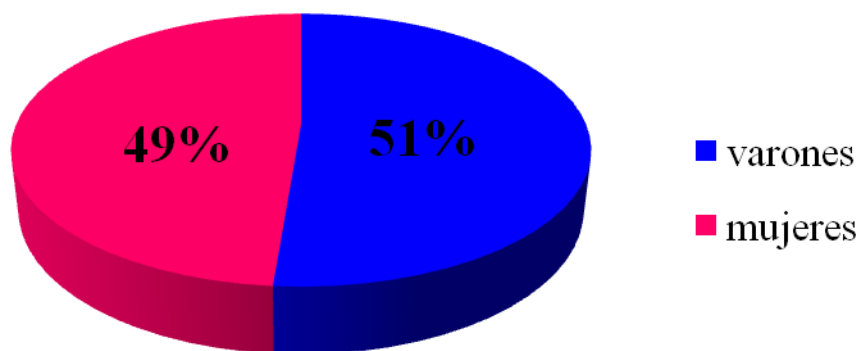


Figura 11. Distribución de sexos en grupo casos.

sexo controles

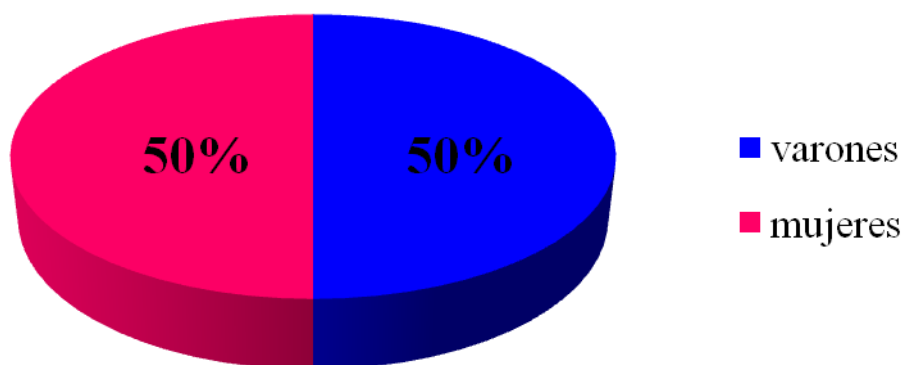


Figura 12. Distribución de sexos en grupo control.

ESTUDIO INTERGRUPO

Al comparar diversos parámetros considerados en el conjunto de niños estudiados, los marcadores concernientes al metabolismo mineral y óseo evidenciaron diferencias significativas en la calcemia, tanto al considerar el calcio iónico ($p < 0,040$) como el corregido por proteínas ($p < 0,012$), siendo mayor en los controles. Éstos últimos también mostraron concentraciones más elevadas de fosfatasa alcalina total ($p < 0,017$). Sin embargo, la concentración de RANK-L circulante, se mostró superior ($p < 0,001$) en el grupo de niños afectados de enfermedad inflamatoria crónica intestinal (EICI). En el resto de magnitudes no se observaron diferencias estadísticamente significativas (Tabla 4, Figura 13).

Tabla 4: Magnitudes bioquímicas de metabolismo osteo-mineral

	Media casos	Desviación típica casos	Media controles	Desv típ controles	Valor "p"
Ca iónico (mg/dL)	9,92	0,41	10,09	0,34	0,04*
Ca c (mg/dL)	9,98	0,33	10,15	0,29	0,012*
Fósforo (mg/dL)	4,85	0,58	5,19	1,82	0,270
Magnesio (mg/dL)	2,23	0,16	2,22	0,19	0,870
25-vit D (ng/mL)	56,84	30,44	58,15	28,92	0,839
PTH (pg/mL)	39,54	16,40	34,77	12,68	0,130
FA (U/L)	189,87	88,69	235,28	83,73	0,017*
OC (ng/mL)	106,82	30,00	99,82	48,35	0,430
β-cross (ng/mL)	1,73	0,48	1,87	0,72	0,290
FGF-23c (pg/mL)	133,09	90,97	121,95	48,09	0,470
OPG (pmol/mL)	3,56	1,17	3,44	1,24	0,650
Escler (pmol/mL)	35,57	12,10	39,50	9,88	0,100
RANKL (pmol/mL)	0,53	0,20	0,37	0,18	0,001*

Abreviaturas: Ca c: calcio corregido. PTH: paratohormona. FA: fosfatasa alcalina. OC: osteocalcina. β-cross: β-cross-laps. FGF-23c: factor de crecimiento de fibroblastos c-terminal, OPG: osteoprotegerina. Escler: esclerostina. RANKL: RANK ligando.

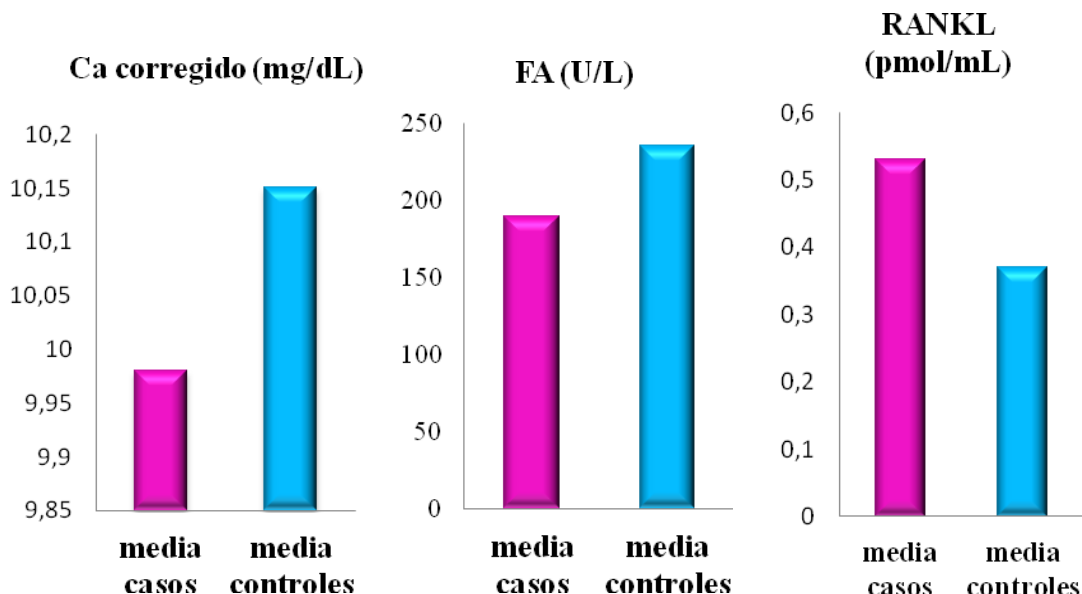


Figura 13. Valores del metabolismo óseo con significación estadística. Comparación de medias casos/controles. Ca: calcio. FA: fosfatasa alcalina. RANKL: RANK ligando.

Se estratificó a los niños de ambos grupos según tuvieran un nivel sérico de 25-(OH)-vitamina D considerado según el “13th Workshop consensus for vitamin D nutritional guidelines” como concentración SUFICIENTE (>30 ng/mL), INSUFICIENTE (20-30 ng/mL) o DEFICIENTE (<20 ng/mL)¹⁸⁰. Al comparar los tres subgrupos del grupo de niños enfermos de EICI frente a los del grupo control, la prueba chi-cuadrado no reveló diferencias significativas entre las proporciones. De hecho, éstas fueron aparentemente muy similares en EICI vs controles, tanto para los subgrupos con nivel SUFICIENTE (84,61% vs 84,78%), como para los de nivel INSUFICIENTE (10,25% vs 13,04%), como para los de nivel DEFICIENTE (5,12% vs 2,17%).

En el metabolismo hidrogenocarbonatado, la insulinemia basal se mostró significativamente más elevada en el grupo de niños afectados de EICI ($p < 0,000$), no hallándose diferencias en el resto de parámetros. Tampoco hubo diferencias significativas en los parámetros relacionados con el metabolismo lipídico (Tabla 5).

Tabla 5: Magnitudes bioquímicas de metabolismo hidrocarbonado y lipídico

	Media casos	Desviación típica casos	Media controles	Desviación típica controles	Valor “p”
Gluc (mg / dL)	86,18	6,19	87,97	8,18	0,292
Insulina (mU /L)	10,46	5,68	6,82	2,63	0,000*
Coolest t (mg/ dL)	159,00	38,81	169,06	28,36	0,172
HDL-c (mg/ dL)	53,94	22,05	61,43	13,16	0,057
LDL-c (mg/ dL)	90,41	30,53	94,65	24,63	0,480
TG (mg/ dL)	75,10	41,51	63,17	28,64	0,123

Abreviaturas: Gluc: glucosa. Coolest t: colesterol total. HDL-c: colesterol de alta densidad. LDL-c: colesterol de baja densidad. TG: triglicéridos.

En los parámetros bioquímicos nutricionales se encontró significación en los valores de la albúmina ($p < 0,033$), siendo menor en los enfermos y no en la prealbúmina y las proteínas. Las hormonas tiroxina, TSH y cortisol no mostraron diferencias. La leptina tampoco la mostró, sin embargo, sí se obtuvo una diferencia significativa en su receptor soluble ($p < 0,002$), presente en mayor cantidad en niños sanos (Tabla 6).

Tabla 6: Otras magnitudes de metabolismo energético y/o valor nutricional

	Media casos	Desviación típica casos	Media controles	Desviación típica controles	Valor “p”
Prot t(g/dL)	8,74	9,91	7,15	0,44	0,270
Albúmina (g/dL)	4,30	0,62	4,52	0,26	0,033*
Prealb (mg/dL)	22,00	6,43	19,76	3,34	0,063
Tiroxina (ng/dL)	1,13	0,14	1,13	0,13	0,990
TSH (mU/L)	1,98	0,87	2,02	0,89	0,840
Cortisol (µg/dL)	9,68	4,00	12,58	3,76	0,056
Leptina (pg/mL)	212,02	213,37	157,52	110,44	0,170
Ob-R (pg/mL)	3,49	2,03	5,03	2,29	0,002*

Abreviaturas: Prot t: proteínas totales. Prealb: prealbúmina. TSH: tirotrópica. Ob-R: receptor soluble de leptina.

El estudio de los biomarcadores inflamatorios mostró diferencias significativas tanto en el orosomucoide (también llamado alfa-glicoproteína ácida), como en la IL-6 ($p < 0,004$) y ($p < 0,046$) respectivamente, encontrándose ambos más elevados en los niños con EIIC. Esta diferencia no se observó en la PCR (Tabla 7, Figura 14).

Tabla 7: Biomarcadores inflamatorios en situación basal (en ausencia de brote)

	Media casos	Desviación típica casos	Media controles	Desviación típ. controles	Valor "p"
Oros (mg/dL)	90,79	35,65	71,44	18,63	0,004*
PCR (mg/L)	4,79	9,14	1,68	2,51	0,046*
IL-6 (pg/mL)	31,77	5,52	34,07	6,81	0,098

Abreviaturas: Oros: orosomucoide. PCR: proteína C reactiva. IL-6: interleuquina 6.

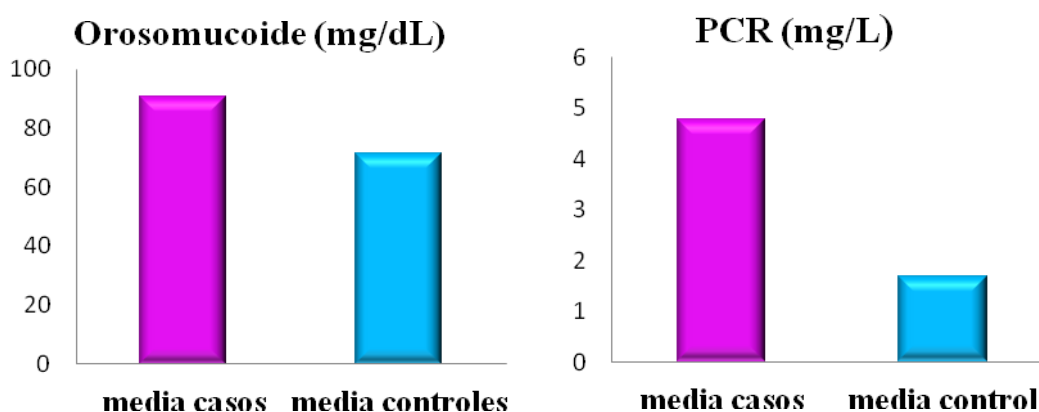


Figura 14. Marcadores de inflamación con significación estadística. PCR: proteína C reactiva.

En el metabolismo del hierro solo mostró significación el hierro ($p < 0,009$), más bajo en enfermos, no encontrándose ésta en el caso de la ferritina, de la transferrina ni de la hemoglobina (Tabla 8).

Tabla 8: Magnitudes bioquímicas de metabolismo férrico

	Media casos	Desviación típica casos	Media controles	Desviación típ. controles	Valor "p"
Hierro ($\mu\text{g/dL}$)	62,61	35,68	83,33	34,78	0,009*
Ferritina (ng/ml)	29,07	17,93	35,73	22,93	0,145
Transf (mg/dL)	272,97	43,09	281,04	40,08	0,374
Hb (g/dL)	13,68	1,06	13,50	0,86	0,418

Abreviaturas: Transf: transferrina. Hb: hemoglobina.

Para valorar la función renal se determinaron en plasma urea, ácido úrico, creatinina e iones (sodio, potasio, cloro) no mostrando significación ninguno de ellos. En orina se determinaron glucosa, urea, creatinina, proteínas, albúmina, iones (calcio, fósforo, sodio, potasio, cloro) y ácido úrico, hallándose diferencias significativas sólo en este último parámetro ($p < 0,005$) situándose los valores en niños con EIIC por encima de los niños sanos. La creatinina en orina presentó un valor p muy próximo al límite de significación (Tablas 9 y 10)

Tabla 9: Magnitudes bioquímicas en orina

	Rango promedio casos	Suma de rangos casos	Rango promedio controles	Suma de rangos controles	Valor "p"
Glucosa o (mg/mg)	47,57	1807,50	38,32	1762,50	0,081
Urea o (mg/mg)	45,68	1736,00	39,87	1834,00	0,277
Creatinina o (mg/mg)	48,24	1833,00	37,76	1737,00	0,050
Sodio o (mEq/mg)	41,68	1584,00	43,17	1986,00	0,781
Potasio o (mEq/mg)	46,28	1758,50	39,38	1811,50	0,197
Cloro o (mEq/mg)	43,07	1636,50	42,03	1933,50	0,847
Calcio o (mg/mg)	47,80	1816,50	38,12	1753,50	0,070
Proteínas o (mg/mg)	47,05	1788,00	38,74	1782,00	0,120
Fósforo o (mg/mg)	42,70	1622,50	42,34	1947,50	0,946
Albúmina o (mg/mg)	22,42	269,00	15,70	361,00	0,068

Abreviaturas: o: orina.

Tabla 10: Parámetros de función renal en suero y orina

	Media casos	Desv. típ. casos	Media controles	Desv típ. controles	Valor “p”
Ác. Úrico o (mEq/mg)	65,25	23,72	45,28	18,82	0,005*
Ác. Úrico p (mg/dL)	3,58	1,06	3,43	0,78	0,443
Urea p (mg/dL)	28,71	9,27	29,67	6,71	0,594
Creatinina p (mg/dL)	0,61	0,07	0,58	0,06	0,132
Sodio p (mEq/l)	139,97	1,70	139,73	1,49	0,501
Potasio p (mEq/l)	4,41	0,39	4,35	0,38	0,456
Cloro p (mEq/l)	106,74	2,11	106,5	1,61	0,607

Abreviaturas: o: orina. p: plasma. Ác. Úrico: ácido úrico.

Se analizaron los parámetros de la bioimpedanciometría hallándose diferencias significativas en todos ellos: porcentaje de masa grasa y de masa magra, ambos con una $p < 0,016$ y porcentaje de masa acuosa ($p < 0,014$), presentando los niños enfermos menor masa grasa y acuosa y mayor masa magra con respecto a los sanos. No hubo diferencias en cuanto a la DMO y su Z-score ni en la relación de la edad cronológica con la edad ósea. A pesar de todo esto el IMC fue significativamente mayor en los niños con EIIC ($p < 0,002$) (Figuras 15 y 16, Tablas 11 y 12).

composición corporal casos

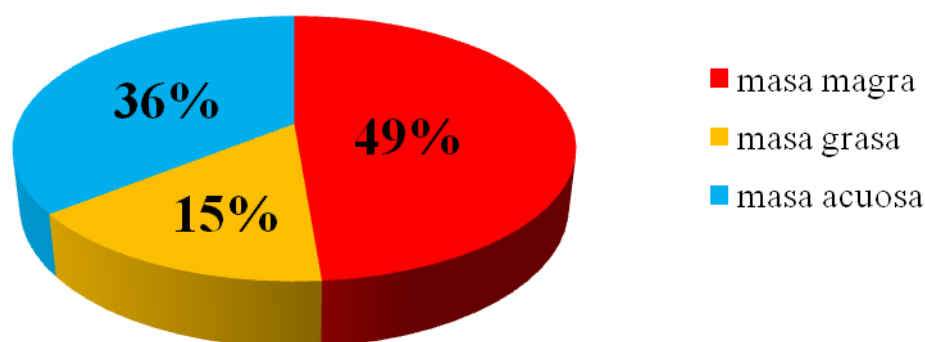


Figura 15. Composición corporal en el grupo casos.

composición corporal controles

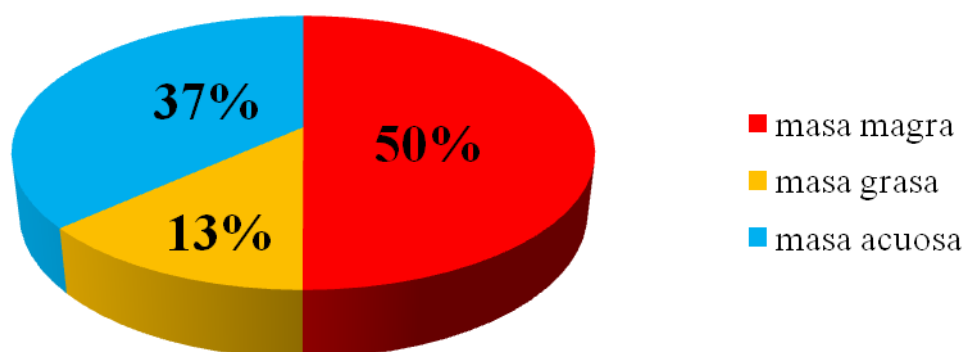


Figura 16. Composición corporal en el grupo control.

Tabla 11: Parámetros antropométricos, nutricionales y óseos

	Media casos	Desviación típ casos	Media controles	Desv típ controles	Valor "p"
Masa magra (%)	75,79	6,81	79,02	4,57	0,016*
Masa grasa (%)	24,24	6,81	21,00	4,56	0,016*
Masa acuosa (%)	55,48	4,99	57,91	3,36	0,014*
IMC (Kg/m ²)	20,29	3,76	18,09	2,27	0,002*
DMO (g/cm ²)	0,99	0,96	0,72	0,44	0,106
Z-score	-0,51	1,08	-0,49	0,93	0,959

Abreviaturas: IMC: índice de masa corporal. DMO: densidad mineral ósea.

Tabla 12: Relación edad cronológica/edad ósea

	Media	Desviación típica	Valor "p"
Edad cronológica/Edad ósea	-0,42	1,59	0,129

Abreviaturas: Ed c/Ed ósea: Edad cronológica/Edad ósea.

ESTUDIO INTRAGRUPO

A fin de conocer en el grupo de EICI pediátrica qué impacto supone en tejido óseo la presencia de distintos factores, se construyó un modelo de regresión lineal múltiple en pasos sucesivos (*stepwise*) tomando como variable explicada el *z-score* óseo obtenido en el estudio densitométrico y como variables explicativas el índice PUCAI ó PCDAI, el número de brotes/día, la dosis corticoidea media diaria y la dosis acumulada de corticoides. Esta última variable explicó el modelo con una $r = -0,797$ y una significación $p < 0,002$ (Tabla 13, Figura 17).

Tabla 13: Modelo de regresión lineal múltiple en pasos sucesivos (*stepwise*) para *z-score*

13.1. Resumen del modelo (b)

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	-,797(a)	,635	,598	,88326

a Variables predictoras: (Constante), Dosis acumulada de corticoides.

b Variable dependiente: Z score.

13.2. ANOVA (b)

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
	Regresión	13,561	1	13,561	17,383	,002(a)
1	Residual	7,801	10	,780		
	Total	21,363	11			

a Variables predictoras: (Constante), Dosis acumulada de corticoides.

b Variable dependiente: Z score.

e

13.3. Variables excluidas (b)

Modelo		Beta dentro	t	Sig.	Correlación parcial	Estadísticos de colinealidad Tolerancia
	PUCAI-PCDAI	,066(a)	,169	,870	,056	,262
1	Nº brotes	,063(a)	,315	,760	,104	,993
	Dosis md día	-,247(a)	-1,315	,221	-,402	,969

a Variables predictoras en el modelo: (Constante), Dosis acumulada de corticoides.

b Variable dependiente: Z score.

Abreviaturas: md: media.

En el estudio de correlación lineal simple (bivariada), se observó asociación positiva entre los niveles de calcidiol con la albúmina ($r= 0,449$, $p<0,004$), las proteínas totales ($r= 0,324$, $p<0,044$) y la sideremia ($r= 0,449$, $p<0,0324$). Por el contrario, se halló una correlación negativa entre el calcidiol con el orosomucoide ($r= -0,591$, $p<0,000$) y la VSG ($r= -0,520$, $p<0,001$)

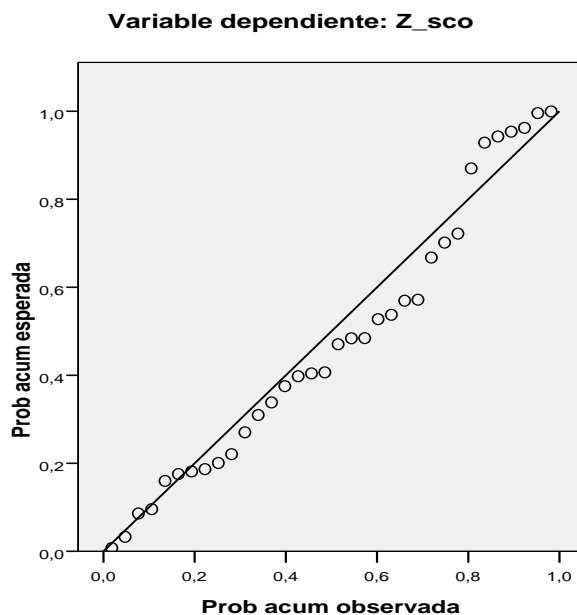


Figura 17. Representación gráfica del modelo para z-score.

Abreviaturas: Prob acum: probabilidad acumulada. *Z_sco*: *z score*.

Se observó igualmente correlación positiva entre la uricemia y la uricosuria en casos de EICI ($r= 0,742$, $p<0,001$), aunque no en el grupo control.

También en el estudio de correlación bivariada, se observó asociación positiva entre el índice HOMA y la osteocalcina, tanto en el grupo de EICI ($r= 0,760$, $p<0,000$) como en el grupo control ($r= 0,344$, $p<0,019$). En cambio, sólo el grupo de casos mostró correlaciones positivas al observar el HOMA frente a la masa magra ($r= -0,565$, $p<0,002$) y la masa grasa ($r= -0,565$, $p<0,002$).

Tras estos resultados se construyó un modelo de regresión lineal múltiple en pasos sucesivos (*stepwise*) tomando como variable explicada el índice HOMA y como variables explicativas la osteocalcina, la masa magra y la masa grasa. Esta última variable junto a la osteocalcina explicaron el modelo con una $r= 0,836$ y una significación $p<0,000$ (Tabla 14, Figura 18).

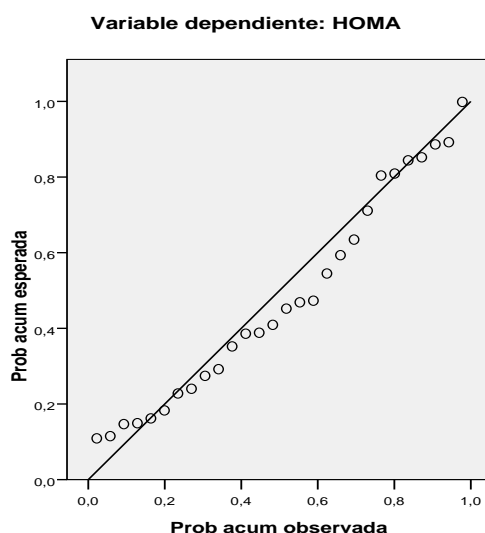


Figura 18. Representación gráfica del modelo para HOMA.

Abreviaturas: Prob acum: probabilidad acumulada.

Tabla 14: Modelo de regresión lineal múltiple en pasos sucesivos (stepwise) para HOMA

14.1. Resumen del modelo

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,753(a)	,567	,550	,75492
2	,836(b)	,699	,675	,64185

a Variables predictoras: (Constante), Osteocalcina.

b Variables predictoras: (Constante), Osteocalcina, Masa grasa.

14.2 ANOVA(c)

Modelo		Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
1	Regresión	19,385	1	19,385	34,014	,000(a)
	Residual	14,817	26	,570		
	Total	34,202	27			
2	Regresión	23,903	2	11,951	29,011	,000(b)
	Residual	10,299	25	,412		
	Total	34,202	27			

a Variables predictoras: (Constante), Osteocalcina.

b Variables predictoras: (Constante), Osteocalcina, Masa grasa.

c Variable dependiente: HOMA.

14.3. Variables excluidas(c)

Modelo		Beta dentro	t	Sig.	Correlación parcial	Estadísticos de colinealidad Tolerancia
1	MMagra	-,379(a)	-3,306	,003	-,552	,917
	MGrasa	,379(a)	3,312	,003	,552	,917
2	MMagra	7,840(b)	,499	,622	,101	5,03E-005

a Variables predictoras en el modelo: (Constante), Osteocalcina.

b Variables predictoras en el modelo: (Constante), Osteocalcina, Masa grasa.

c Variable dependiente: HOMA.

Abreviaturas: M: masa.

DISCUSIÓN

En los últimos años ha aumentado el interés por conocer las alteraciones del metabolismo osteomineral en los pacientes afectados de EII, debido entre otras razones a que un gran número estos pacientes presentan una enfermedad metabólica ósea como epifenómeno de su proceso de base. Así, se estima que la prevalencia de EII subyacente estaría en torno al 40-50% en caso de osteopenia y al 5 al 30% en caso de osteoporosis en la población adulta¹⁰⁷⁻¹⁰⁹. Esto se traduce en un aumento del riesgo de fracturas óseas, más frecuentes en columna dorsolumbar^{116, 117}.

En pacientes pediátricos existen escasos estudios al respecto. Se ha observado una reducción en la mineralización ósea, así como una DMO disminuida en columna lumbar^{111, 120}. Esto da lugar a un retraso en la maduración ósea y, a su vez, a un retraso en el inicio de la pubertad. En esta población también se ha observado un aumento en la frecuencia de fracturas vertebrales. Las consecuencias a corto y largo plazo del descenso de masa ósea adquieren una mayor importancia en esta etapa de la vida.

Por todo ello es de interés la realización de un estudio más profundo sobre el metabolismo óseo en los pacientes pediátricos y, en especial, en aquellos afectados de EII, a fin de identificar los posibles factores de riesgo implicados en el ulterior desarrollo de una enfermedad metabólica ósea y su impacto en el perfil de biomarcadores sanguíneos óseos y proinflamatorios, para con todo ello, ayudar a la realización de protocolos de detección precoz y/o estrategias preventivas.

ESTUDIO INTERGRUPO

PERFIL MINERAL Y ÓSEO

A la luz de los resultados del presente estudio se podría concluir que el perfil osteominal difiere de nuestra población de pacientes con EII en comparación con los niños sanos.

Los procesos de formación y resorción ósea son complejos, están involucrados diversos tipos celulares y vías de señalización. Durante el proceso inflamatorio que ocurre en esta enfermedad se produce una pérdida de masa ósea relacionada con la alteración de estos sistemas. Estudios recientes van dirigidos a que la propia actividad de la enfermedad tiene un papel muy relevante en la pérdida de masa ósea^{107, 109}. Por lo que en el presente trabajo se hace hincapié en la determinación de los marcadores que intervienen en la inflamación dando lugar a la alteración del metabolismo óseo.

La pérdida ósea inflamatoria es resultado del desequilibrio entre la actividad de los osteoclastos, que se ve aumentada, y de los osteoblastos, que se ve reducida. Un ejemplo de ello es el desbalance observado entre el RANKL y la osteoprotegerina, a favor del primero, que se ha relacionado significativamente con la DMO en la EII¹⁵⁰.

El RANKL es causa de pérdida de masa ósea ya que estimula a los osteoclastos. Al determinar este marcador en nuestros enfermos se ha hallado una diferencia estadísticamente significativa al compararlo con los niños sanos. Los niveles se encuentran más elevados en los pacientes con EII, lo que corrobora un aumento de actividad osteoclástica y por lo tanto una destrucción ósea de origen

inflamatorio en esta entidad. La esclerostina es otro mediador inflamatorio que al igual que el RANKL es osteoclastogénica, no hallando diferencias en este marcador. Contrarrestando la actividad osteoclástica del RANK ligando se encuentra la OPG, que estimula a los osteoblastos¹⁵¹, sin embargo no hemos encontrado significación en sus niveles. Existen estudios donde se han observado elevadas estas citoquinas inflamatorias en pacientes con EII^{150, 151, 187, 236}. En contraposición existe un estudio en pacientes españoles que no encuentra relación entre el RANKL y la actividad de la enfermedad, tampoco la encontraron en el caso de la OPG, lo cual coincide con nuestros resultados¹⁶⁵.

Así los niveles de calcio (tanto iónico como corregido por proteínas) en plasma significativamente menores en enfermos que en sanos. En la literatura biomédica existen numerosas referencias a la hipocalcemia en esta enfermedad^{108, 237}. El calcio es fundamental en la mineralización ósea por lo que el déficit encontrado contribuye a explicar la mayor tendencia a presentar DMO disminuida por estos pacientes. Las causas de este descenso en la EIIC pueden ser múltiples: escasa ingesta, malabsorción intestinal, alteración del metabolismo mineral... Los corticoides, que se utilizan comúnmente en el tratamiento de la EII en la infancia, disminuyen la cantidad de calcio intestinal absorbido y aumentan su excreción en orina, lo que puede contribuir a la hipocalcemia observada ya que en nuestro estudio intragrupo con una correlación negativa de forma significativa entre la dosis acumulada de corticoides y una menor densidad mineral ósea. Esta relación ya se ha descrito previamente en numerosos estudios¹⁹⁴⁻²⁹⁶, incluido en niños¹⁷². Con todo esto se podría postular que es necesario optimizar el aporte de calcio durante la etapa de crecimiento mediante suplementación, recomendación ya presente en estudios previos^{97, 219}.

La vitamina D aumenta la absorción de calcio y fósforo, moviliza calcio y fósforo desde el hueso hacia el líquido extracelular para mantener un nivel adecuado de los mismos y, una vez normalizada la calcemia, favorece el depósito del mineral en el hueso. Se han descrito déficit de vitamina D en pacientes con EII, tanto adultos como niños^{169, 177, 178}, no es el caso de este estudio donde no se ha encontrado un descenso significativo. Sin embargo, a pesar de no existir este déficit en nuestros pacientes, la vitamina D no ha cumplido su función de mantener una normocalcemia. Debido a que el uso conjunto de la suplementación de calcio y vitamina D tiene un efecto positivo sobre la densidad ósea recomendamos administrar ambos²¹⁹.

El FGF-23 es una hormona procedente del hueso y que inhibe la reabsorción renal de fosfato, la absorción intestinal de calcio y fósforo y favorece el catabolismo de la vitamina D. Se ha descrito un aumento significativo de sus niveles durante los brotes de la enfermedad, volviendo a la normalidad tras el cese de los mismos¹⁰⁴. Nuestros resultados no han mostrado significación en los niveles de esta hormona lo que es explicable porque el estudio se ha realizado en situación basal.

El fósforo también constituye un determinante en la mineralización ósea. Es fundamental una adecuada relación calcio/fósforo para la absorción de calcio. La PTH tiene entre sus funciones la de mantener el calcio sérico en niveles normales movilizándolo el calcio de los huesos y aumentando la pérdida urinaria de fosfato. A pesar de la hipocalcemia significativa de nuestros pacientes no se ha

observado un aumento significativo de la PTH como mecanismo compensador, así como tampoco se ha visto una disminución de fosfato. La hipomagnesemia disminuye la capacidad de respuesta del hueso a la PTH, pero no hemos visto este dato en nuestros pacientes como posible explicación a los niveles normales de PTH. Existen tanto estudios donde se muestra una alteración significativa de estos parámetros^{238,41} como otros en los que donde no se ha encontrado esta diferencia¹⁰⁷.

La determinación de marcadores bioquímicos de recambio óseo, tanto de formación como de reabsorción, no aportan información sobre el metabolismo osteomineral. En nuestro proyecto hemos determinado los niveles de fosfatasa alcalina, que se trata de un marcador de formación ósea producido por los osteoblastos. Se puede apreciar que se encuentran significativamente más elevados en el grupo control respecto a los niños enfermos. Este hallazgo apoya la teoría de que en el contexto de los procesos inflamatorios que ocurren en la EIIC la actividad de los osteoblastos está reducida, por lo que producen menos fosfatasa alcalina, que se traduce en una mineralización ósea menor. Esto podría hacerse extensible a otros marcadores de formación ósea.

En contraposición a nuestros resultados algunos autores no han observado diferencias estadísticamente significativas entre los niveles de fosfatasa alcalina de pacientes con EII y controles^{238, 239}. Sí apoyan nuestros hallazgos, Schoon *et al.* (2000) que demostraron niveles menores de este marcador en pacientes con EC de larga evolución. Además, Bregenzer *et al.*²¹⁴ en 2002 establecieron una correlación significativa entre la DMO de la columna lumbar y los niveles de fosfatasa alcalina.

La osteocalcina es otro marcador de formación ósea sintetizado por los osteoblastos. No ha mostrado significación a su respecto. Existen tanto estudios que la relacionan su descenso con la pérdida de masa ósea de forma significativa^{181, 214} como estudios que no han hallado diferencias^{163, 169}.

El C-telopéptido del colágeno tipo I, también conocido como “beta cross laps” es un producto de degradación del colágeno tipo 1 tras la acción de los osteoclastos sobre ella. Pueden ser medidos en suero u orina. Es un marcador sensible de la resorción ósea. No hubo diferencias significativas entre los niveles de este marcador en niños sanos y enfermos. Esto puede ser debido al aumento de los marcadores de remodelado óseo inherente a la edad pediátrica. Bregenzer *et al.*²¹⁴ observaron una correlación negativa de la DMO con el β -crosslaps, al igual que Pollak *et al.*²³⁸. En un estudio en pacientes españoles se encontraron elevados de forma significativa los marcadores de formación ósea, como ha ocurrido en nuestro trabajo con la fosfatasa alcalina y sin embargo no hallaron diferencias en los de reabsorción, incluido el β -crosslaps¹⁶⁹.

MARCADORES DE INFLAMACIÓN ACTIVA DE LA ENFERMEDAD

Como ya se ha referido la misma actividad inflamatoria de la enfermedad tiene un papel básico en la alteración del metabolismo osteo-mineral. Clásicamente se han usado marcadores de inflamación para el diagnóstico y control de los brotes sucesivos en la EII, éstos cobran relevancia ante el conocimiento del papel de la inflamación propia de la enfermedad sobre la pérdida ósea.

El orosomucoide, también llamado alfa-gliocoproteína ácida, es un reactante de fase aguda que responde al daño tisular. Su uso está muy extendido como marcador de diagnóstico y seguimiento en la EII²³. Está significativamente más elevado en la población enferma que en la sana.

También hemos determinado los niveles de PCR (proteína C reactiva) hallándose, como en el caso del orosomucoide, significativamente elevados respecto al grupo control. La PCR es un marcador de inflamación inespecífico. Está muy extendido su uso en EII, tanto para el diagnóstico como para detectar reagudizaciones, mostrándose de gran utilidad²³. Existen trabajos recientes que demuestran una relación significativa con la actividad de la enfermedad^{163, 164}. Nosotros hemos encontrado una elevación significativa de la PCR en nuestros enfermos al compararlos con los niños sanos.

IL-6 es una citoquina proinflamatoria que estimula a los osteoclastos e inhibe la osteoblastogénesis. Se ha hallado elevada en la EII y se relacionado con la pérdida de masa ósea en estados de inflamación crónica^{236, 240}. En el presente estudio no se han observado diferencias entre los afectados de EII y el grupo control.

Al realizarse estas determinaciones en situación basal nos confirman que en esta enfermedad existe una actividad inflamatoria constante de base, que se incrementa en los brotes. De ahí que siga siendo de gran importancia en la actualidad la determinación periódica de estos marcadores en el seguimiento de la enfermedad para el control del nivel de actividad inflamatoria de la misma. Cabría también plantear la pertinencia y viabilidad de emplear el orosomucoide en el cribado poblacional de la EICI, de forma análoga a las propuestas de cribado poblacional masivo de celiaquía mediante pruebas serológicas fundamentalmente con anticuerpos anti-transglutaminasa tisular).

PERFIL BIOQUÍMICO NUTRICIONAL

La malnutrición proteico-calórica y los estados carenciales de micronutrientes son frecuentes tanto en niños como en adultos con EII. La etiología es multifactorial, se unen la ingesta escasa por falta de apetito o por reagudizaciones, al aumento de pérdidas y requerimientos, a la malabsorción y a los efectos del tratamiento^{191, 241}.

Una buena forma de vigilar el estado nutricional de estos pacientes es monitorizando los parámetros bioquímicos nutricionales. Se ha descrito un descenso tanto de albúmina como de prealbúmina en los pacientes afectados de EII, en un porcentaje muy variable²⁴². En el presente estudio hemos determinado las proteínas totales, la albúmina y la prealbúmina para valorar el estado nutricional. Hemos detectado un descenso de albúmina en los casos de forma significativa con respecto a los niños sanos. Hay que ser prudentes a la hora de interpretar la hipoalbuminemia como signo únicamente de malnutrición en los niños con EII ya que en estados de inflamación se produce una respuesta por parte de la albúmina descendiendo sus niveles²⁴³. Por lo que la albúmina puede ser

considerada tanto como un marcador de inflamación como uno de malnutrición. Ante una hipoalbuminemia se aconseja completar el estudio nutricional con otros parámetros.

El 16% de los pacientes afectados de EII presenta anemia ferropénica²⁴⁴. A los múltiples factores que dan lugar al déficit de micronutrientes se une, en este caso, la pérdida intestinal de sangre. El hierro es fundamental para el desarrollo correcto de los niños, por lo que hay que prestar especial atención a este parámetro durante el seguimiento de la enfermedad. En este estudio del metabolismo del hierro mostró un déficit significativo del mismo con respecto a los controles, coincidiendo con lo ya descrito. Sin embargo no hallamos significación en los niveles de transferrina que es considerada mejor marcador de la salud férrica²⁴³. A la luz de nuestro resultado se sugiere la monitorización del metabolismo del hierro en estos pacientes, así como su suplementación en caso de déficit.

En la literatura está descrita una alteración en el metabolismo lipídico en pacientes pediátricos, incluyendo una hipocolesterolemia²⁴⁵ secundaria a una nutrición deficiente, sin embargo, no hemos encontrado alteraciones significativas en el perfil lipídico.

La leptina es una hormona conocida por su función en la regulación del apetito, pero también interviene en la respuesta inflamatoria activando otras citoquinas. Se han descrito niveles elevados de leptina en pacientes con EII comparados con controles sanos de forma significativa^{188, 246, 247}, también se han demostrado niveles superiores de esta hormona durante las exacerbaciones de la enfermedad en comparación con los periodos basales²⁴⁸. Otros estudios no han demostrado esta asociación²⁴⁹. Nuestros resultados muestran una diferencia significativa de los niveles del receptor soluble de leptina entre los niños enfermos y los sanos, siendo mayor en los enfermos corroborando su papel como citoquina proinflamatoria en la enfermedad. A raíz de esto podemos plantear la leptina como marcador de inflamación durante el seguimiento de pacientes con EIIC.

En relación a lo anterior, los niveles elevados en circulación de leptina en enfermos afectados de EII se han relacionado de forma significativa con el índice HOMA y con un mayor porcentaje de resistencia a la insulina, todo ello a su vez correlacionado con el nivel de actividad de la enfermedad²⁵⁰. En el presente trabajo se ha hallado un porcentaje significativamente mayor de resistencia a la insulina en comparación con los sujetos sanos, lo que, junto con la elevación del receptor soluble de la leptina apoyan esta hipótesis.

PARÁMETROS DE FUNCIÓN RENAL

Se ha descrito un mínimo porcentaje de insuficiencia renal (2%) en pacientes con EII, más en EC y relacionado con patología nefrolitiásica²⁵². Existen estudios que demuestran que los pacientes con EII tienen un alto riesgo de sufrir cálculos renales formados por oxalato cálcico o ácido úrico^{252, 253}. Las piedras de oxalato cálcico son causadas por hiperabsorción de oxalato en el colon (secundario a la disfunción intestinal) o por la nutrición parenteral. Los cálculos de ácido úrico son típicos de los pacientes con diarrea grave y/o ileostomía, es decir, en pacientes con orina ácida hiperconcentrada. Por nuestra parte hemos determinado numerosos parámetros bioquímicos de función renal, tanto

plasmáticos como en orina, no hallando alteraciones significativas con excepción del ácido úrico urinario que se encontró elevado en los casos con respecto a los controles. Ninguno de nuestros pacientes presentó ni refirió antecedentes de nefrolitiasis, pero el hecho de encontrar uricosuria significativa hace presumir un mayor riesgo de padecer ésta. A la luz de estos resultados es recomendable monitorizar calcio, ácido úrico y oxalato en orina en niños con EII para evitar la aparición de cálculos renales y con la evolución una posible insuficiencia renal.

PARÁMETROS ANTROPOMÉTRICOS Y ÓSEOS

En la literatura científica está descrita de manera amplia la reducción de la DMO obtenida mediante densitometría ósea en pacientes con EII¹¹¹⁻¹¹³. Sin embargo en nuestro estudio no hemos obtenido diferencias de peso estadístico de la DMO y el *z-score* entre niños con EII y niños sanos. Con respecto a la edad ósea de nuestros pacientes presenta una correlación adecuada con la edad cronológica, sin encontrar diferencias significativas entre ambas, es decir, no hemos encontrado una edad ósea adelantada ni retrasada. Reflexionando sobre los resultados del perfil óseo y nutricional de nuestros pacientes nos hace pensar que la buena salud ósea que presentan, a pesar del estado basal de inflamación en esta enfermedad y de las reagudizaciones de la misma, es debido al exhaustivo seguimiento nutricional al que están sometidos. En las consultas de Gastroenterología Infantil de nuestro hospital se realiza un seguimiento periódico frecuente (cada 3-6 meses) incluyendo una valoración nutricional tanto antropométrica como bioquímica. Se presta especial cuidado al cumplimiento de una dieta adecuada a sus necesidades, con suplementos dietéticos en los casos en que son necesarios. Por lo que se podría concluir que para mantener una buena salud ósea, como ocurre en nuestros pacientes, es vital un seguimiento y control cercano de la enfermedad por profesionales especializados.

El IMC es un buen indicativo del estado nutricional en los niños. Existen estudios que relacionan un IMC bajo con una menor DMO en pacientes con EII^{164, 170, 193}. Un dato algo desconcertante encontrado en nuestro estudio es que el IMC se halla significativamente más bajo en niños sanos que enfermos. Para explicarlo nos podemos remitir a lo dicho en el párrafo anterior, nuestros niños gozan de buena salud ósea y nutricional gracias a un buen control en este sentido y quizás la población pediátrica general no lleve a cabo unos hábitos nutricionales adecuados debido al estilo de vida actual. La realización de una composición corporal resulta útil para la valoración de y el seguimiento del estado nutricional en estos niños, especialmente en aquellos con peso bajo u osteopenia. Se han publicado diversos estudios que muestran una disminución de la masa magra (masa muscular) en niños con EII²⁰⁷⁻²⁰⁹, incluso que relacionan directamente una masa magra disminuida con un déficit de masa ósea²⁵⁵. La etiología de una masa magra reducida no sólo radica en la desnutrición y en la escasa actividad física, se ha descrito que las citoquinas proinflamatorias tienen acción negativa directa sobre los miocitos^{208, 209}. La consecuencia de una disminución de la masa muscular es una disminución de la masa ósea. El presente estudio mostró una diferencia significativa en la composición corporal, siendo

menor el porcentaje de masa magra en enfermos y como consecuencia la masa acuosa y la grasa están más elevadas que en controles. Estos resultados van en concordancia con lo descrito en las publicaciones previas como se ha mencionado. Ya que nuestros pacientes presentan una masa ósea y un estado nutricional adecuado podemos atribuir este descenso de masa magra, en gran parte, a la actividad inflamatoria de la enfermedad.

ESTUDIO INTRAGRUPPO

A la luz de los resultados obtenidos en el estudio intra-grupo, cabe reseñar el refrendo al ya (clásicamente) descrito impacto negativo de los corticoides en el tejido óseo¹⁵²⁻¹⁵⁴. El conocido efecto osteopenizante de la corticoterapia, puede ser tomado en consideración desde una doble perspectiva cuantitativa: la dosis media diaria y la dosis acumulada.

A este efecto iatrógeno, ha de sumarse la acción también nociva que supone la actividad en sí de la enfermedad inflamatoria crónica intestinal (EICI) sobre el hueso. De este modo, podemos observar en nuestra casuística que la anteriormente descrita acción osteoclastogénica de las citoquinas proinflamatorias^{113, 118, 119} supone una impronta negativa en el hueso de los niños afectos de EICI, expresando dicha actividad según el número de brotes y la puntuación obtenida en el índice PUCAI ó PCDAI.

Las dos aseveraciones previas podrían fundamentarse en el modelo de regresión lineal múltiple que, como se expone en el capítulo de resultados, evidencia una asociación inversa entre el valor densitométrico *z-score* y las tres variables anteriormente mencionadas (dosis acumulada de corticoides, dosis corticoidea media diaria, número de brotes e índice PUCAI-PCDAI ($r = -0,797$, $p < 0,002$). Para la construcción de este modelo se tuvo en cuenta la información disponible en la literatura biomédica al respecto, así como los resultados del estudio inter-grupo. De este último, concretamente, se atendió a la significativa elevación del RANK-L, la PCR y el orosomucoide de nuestro grupo de niños con EICI con respecto al grupo control. Se estimó tal hallazgo como una variable indirecta de actividad de la EICI^{60, 61} y, consecuencia de ello, se incluyeron el número de brotes y el índice PUCAI-PCDAI por su capacidad de compendiar o valorar de forma más global cuan activa se halla la enfermedad, además de ser variables clínicas específicas de estas patologías²⁴⁻²⁸.

Estas cuatro variables de conocido o presunto efecto osteopenizante, fueron tomadas como variables explicativas del estado de mineralización ósea, expresado éste en términos de valor *z-score* tras estudio densitométrico. Se optó por esta variable por ser la medida de resultado más fidedigna de la salud ósea, por encima de cualquier biomarcador. Además de ello, el uso del *z-score* otorga a los resultados del presente estudio validez externa, habida cuenta de que dicho valor está calculado en función de la población de referencia la que pertenece el sujeto estudiado por DEXA^{164, 181, 191-193}.

Si bien el aludido modelo de regresión mostró que en el tejido óseo se produce un efecto nocivo por la dosis acumulada de corticoides, la dosis media corticoidea diaria, el número de brotes y el

índice de actividad (PUCAI ó PCDAI), al realizar una regresión lineal múltiple en pasos sucesivos, la variable con mayor robustez de asociación fue la dosis acumulada de corticoides ($r=0,797$, $p<0,002$), siendo excluidas las otras tres variables. Tal hallazgo estaría en sintonía con afirmaciones previas de Pappa *et al* (Universidad de Harvard) y otros tantos autores, que específicamente han dirigido sus estudios a las implicaciones óseas de la EICI^{40, 43, 151, 187, 188}. Aun así, no todos los estudios en esta línea concuerdan en el aspecto de la iatrogenia corticoidea en hueso^{186, 239}. En este sentido, Habtezion *et al*. encontraron que la dosis acumulada no era un buen predictor de pérdida de masa ósea, no afectándose esta última por la dosis de esteroides empleados en los brotes agudos¹⁸⁹. De forma similar, Bjarnason *et al* no hallaron relación entre la DMO y el empleo actual o previo de corticoides²³⁹.

A efectos prácticos, en la rutina asistencial clínica huelga decir que sistemáticamente ha de sopesarse la pertinencia y adecuación de cualquier pauta corticoidea, a sabiendas de su potencial toxicidad. En la edad pediátrica, esta reflexión exige una especial minuciosidad, entre otros factores porque el consabido dinamismo del metabolismo óseo tiene la connotación de proyectarse sobre un hueso en crecimiento^{256, 257}.

El uso de corticoides en la EII se ha considerado clásicamente como el principal factor de riesgo para la aparición de alteraciones del metabolismo óseo en estos pacientes. Los corticoides son osteopenizantes, ya que tienen un efecto inhibitorio directo sobre los osteoblastos, alterando su actividad en la transcripción génica de la síntesis mineral. Asimismo, disminuyen la cantidad de calcio absorbido y aumentan su excreción en orina. El resultado es una reducción en el calcio total corporal, que produce un incremento secundario de la PTH, la cual a su vez estimula la actividad de los osteoclastos¹⁵²⁻¹⁵⁴. Sin embargo, la casuística de nuestro estudio no ha mostrado elevación de la PTH ni de la calciuria frente al grupo control, aunque sí de la calcemia (tanto del calcio iónico ($p<0,040$) como del unido a proteínas ($p<0,012$)).

Pese a las potenciales desventajas de la corticoterapia mantenida (no sólo por la posible merma ósea sino también por su toxicidad a otros muchos niveles de la economía), la presencia de esta terapia posee un especial protagonismo al ponderarse que por un déficit terapéutico (de éste y/u otro grupo de fármacos) la EICI cobre actividad. Tal actividad podría incidir negativamente en el tejido óseo por un doble mecanismo:

- El primero sería por el efecto directo de las citoquinas proinflamatorias en el hueso. Así, recientes estudios van dirigidos hacia la hipótesis de que la propia actividad inflamatoria de la enfermedad tiene un papel importante en la pérdida de masa ósea, lo cual está en la línea de nuestros resultados. Los estudios aludidos se basan en que la actividad inflamatoria provoca una disminución de la DMO a través de diversas citoquinas proinflamatorias que se encuentran aumentadas en esta enfermedad, como son factor de necrosis tumoral α (TNF- α), la interleuquina 6 (IL-6), la interleuquina 1 (IL-1), la

interleuquina 2 (IL-2)^{236, 258} y el sistema constituido por el ligando del receptor activador del NFκβ (RANK-L) y la osteoprotegerina (OPG)^{142, 178}.

- El segundo mecanismo de daño óseo sería secundario a un cuadro malabsortivo, en relación a posibles despeños diarreicos en los brotes de EICI. La malabsorción de micronutrientes, en especial de minerales y de vitamina D, también influiría negativamente en la salud ósea. Respecto a dicha vitamina, un estatus sérico adecuado tendría doble interés pues, además de su consabido papel osificante, en los últimos años se está significando de forma muy destacable su acción antiinflamatoria e inmunomoduladora, como también su rol antitumoral^{259, 260}.

Respecto a las dos primeras acciones, su protagonismo en la EICI puede ser crucial si consideramos que la normalización de sus niveles séricos puede suponer una mayor osteoprotección por tres razones: 1ª) por su acción directa (positiva) en hueso; 2ª) por la inhibición de las citoquinas proinflamatorias que, como antes se exponía, repercuten negativamente en el tejido óseo; y 3ª) por el mejor control de la EICI en sí que, como su nombre indica, obedece a un proceso flogótico. Este último mecanismo tiene además la capacidad de retroalimentarse en la medida en que un mejor funcionamiento de la pared intestinal conlleva una mejor absorción de la propia vitamina D, además de otros minerales óseos y nutrientes en general como se aducía inicialmente. Por esta razón, los autores anteriormente aludidos que han centrado gran parte de sus últimos estudios a conocer las implicaciones óseas de la EICI, han focalizado su atención muy especialmente en aspectos concernientes a la vitamina D²⁶¹⁻²⁶⁷. Nuestros resultados concuerdan con los de dichos autores, en tanto éstos no observan diferencias al comparar los niveles séricos de calcidiol en un grupo de EICI pediátrica con un grupo control, incluso analizando tamaños muestrales superiores al nuestro. No obstante, aprecian una alta prevalencia de niveles séricos insuficientes de dicha vitamina al igual que nuestro estudio^{262, 266, 267}. Respecto a la posible asociación entre la masa magra y/o la masa grasa y la mineralización ósea (en términos de *z score* y de DMO), se ha localizado un único estudio publicado, con cuyos resultados coincidimos al no poder establecer relaciones entre la EICI pediátrica y supuestas alteraciones de mineralización²⁶⁸. Tal circunstancia se examinó, partiendo de la ya descrita asociación inversa entre niveles de calcidiol y porcentaje de masa grasa, lo cual ha sido muy frecuentemente observado especialmente en estudios sobre obesidad^{269, 270}.

A propósito de la acción antiinflamatoria de la vitamina D, se ha localizado igualmente un único estudio que señala la asociación inversa entre la velocidad de sedimentación globular (VSG) y el estatus de vitamina D²⁶⁶. Nuestros resultados serían coincidentes en tal afirmación.

Sin embargo, no se han localizado trabajos que encuentren posibles correspondencias entre la vitamina D y el orosomucoide (AAG). Por tanto, nuestro hallazgo de correlación inversa entre ambas magnitudes bioquímicas ($r = -0,591$, $p < 0,000$), podría considerarse un resultado en primicia. Cabe reseñar que, previo al citado hallazgo, no se han identificado estudios que siquiera aborden la posible

relación entre dichas moléculas. Tal dato resulta harto peculiar, habida cuenta de que la AAG es un marcador clásico de EICI y, al igual que la vitamina D, son técnicas habitualmente implementadas en la cartera de servicios de los laboratorios clínicos.

De forma análoga, pese a ser conocidas la asociación positiva entre la sideremia y el estatus sérico de calcidiol²⁷¹, no se han encontrado trabajos que estudien este aspecto en la EICI, por lo que tal resultado del presente estudio ($r= 0,469$, $p<0,003$) sería igualmente inédito.

En cuanto al único estudio hallado acerca de la relación positiva entre el calcidiol y la albuminemia²⁶⁶, concordaría con nuestros resultados ($r= 0,449$, $p<0,004$). Nuestro trabajo añade otro dato original, como es la asociación positiva entre los niveles séricos de calcidiol y los de proteínas totales ($r= 0,324$, $p<0,044$).

A la luz de los resultados anteriores, en relación a la iatrogenia corticoidea y las potenciales bondades de la vitamina D, cabría plantearse la pertinencia de futuros estudios orientados a rentabilizar preparados farmacológicos de esta vitamina a fin de disminuir la dosis corticoidea. A tal efecto, futuros ensayos clínicos podrían esclarecer si el control de la enfermedad y la integridad del tejido óseo serían superiores.

Tal como se ha comentado en lo concerniente a la discusión inter-grupo, la función renal de los pacientes con EICI presenta un perfil bioquímico diferente^{252, 253}. Cabría añadir que en los citados casos, se observó una correlación positiva entre uricemia y uricosuria ($r= 0,742$, $p<0,001$) que no se halló en el grupo de controles. No existen antecedentes previos en la literatura que expongan este hallazgo. Los pocos trabajos que abordan aspectos tangenciales, tienden a sugerir que la EICI posee características compatibles con un estado de insuficiente capacidad antioxidante (o, en otras palabras, una situación pro-oxidativa)²⁷². Esta situación es muy característica del síndrome metabólico y, de hecho, recientes publicaciones señalan asociaciones entre ambas patologías²⁷³. Otra explicación sería que la uricosuria supone la presencia de un mecanismo de escape natural ante la producción de una hiperuricemia en la EICI; esto guardaría relación con antiguos estudios experimentales con fármacos uricosúricos^{274, 275}.

En cuanto al perfil hidrocarbonado en la EICI y sus potenciales relaciones con el metabolismo mineral y óseo, llama la atención la relación positiva entre el HOMA y la osteocalcina. Los antecedentes descritos en la literatura biomédica son fundamentalmente en sujetos sanos²⁷⁶; en EICI no había sido descrita esta asociación. En nuestro estudio se ha hallado una correlación positiva tanto en enfermos ($r= 0,760$, $p<0,000$) como en controles ($r= 0,344$, $p<0,019$) aparentando una mayor asociación en los primeros. Buscando una explicación, se buscó una posible asociación entre al HOMA y la corticoterapia, tanto en dosis acumulada como en dosis media diaria, pero no se hallaron correlaciones significativas. Cabría añadir que esta asociación del HOMA (que relaciona glucosa/insulina) con la osteocalcina, es fundamentalmente a expensas de la insulinemia, si consideramos que de forma aislada la osteocalcina se correlaciona positivamente con la insulina (en EICI y en controles) pero no con la glucosa (en ninguno de los dos grupos). Tales hallazgos, inducen

a pensar que los antecedentes entre el metabolismo energético y el osteomineral pueden encontrar un claro exponente en la EICI pediátrica, con características propias.

Al observar los resultados en conjunto puede pensarse que un elemento importante, como es el factor genotípico, ha quedado excluido. Concretamente, al igual que en otras enteropatías y otras patologías en general, ciertos polimorfismos del gen *VDR* (receptor de la vitamina D), se han relacionado con la EICI²⁷⁷⁻²⁷⁹. Habría sido un aspecto mejorable del presente estudio. Sin embargo, aparte de otros condicionantes como era el agotamiento de muestra sanguínea (en función del número de parámetros que aquí se han analizado), un estudio de variantes alélicas hubiera requerido un número de sujetos netamente superior al aquí presentado.

La limitante de los tamaños muestrales en esta patología pediátrica es una constante. Cabría reseñar que el número de niños del presente estudio más que suponer una muestra poblacional estaría muy cerca de ser la población en sí de EICI en nuestro medio, pues se ha incluido toda la casuística actualmente registrada en nuestro centro sanitario, que da cobertura a toda la provincia a excepción de las personas usuarias de sanidad privada. Por ello, ante necesidades de casuísticas superiores se habría de recurrir a estudios colaborativos (multicéntricos).

ANEXOS

ANEXO I: PCDAI

ÍNDICE DE ACTIVIDAD DE LA ENFERMEDAD DE CROHN EN NIÑOS (PCDAI)

Fecha: _____
 Apellidos: _____ Nombre: _____
 Fecha de nacimiento: _____ Edad: _____
 Sexo: _____ Talla (cm): _____ Peso (kg): _____

Para calcular el índice PCDAI, señale lo que corresponda en cada pregunta y sume al final los puntos para obtener el resultado.

HISTORIA CLÍNICA (recuerdo de 1 semana)

Puntuación

Dolor abdominal	Puntuación
Ninguno	0
Leve, de corta duración, no interfiere con la actividad normal	5
Intenso, de larga duración, afecta a la actividad normal, nocturno	10

Deposiciones (por día)

0 - 1 deposiciones líquidas. Ausencia de sangre en heces	0
Hasta 2 deposiciones semi-blandas con sangre o 2 - 5 deposiciones líquidas	5
Sangrado abundante o ≥ 6 deposiciones líquidas o diarrea nocturna	10

Estado general y capacidad funcional

Bueno. Actividad no limitada	0
Regular. Dificultades ocasionales para mantener las actividades propias de la edad	5
Muy deficiente. Limitaciones frecuentes de las actividades	10

ANALÍTICA

Velocidad de sedimentación eritrocitaria (mm/h)

< 20	0
20 - 50	2,5
> 50	5

Albúmina (g/l)

≥ 35	0
31 - 34	5
≤ 30	10

Hematócrito (%)

< 10 años	Varón de 11 a 14 años	Varón de 15 a 19 años	Mujer de 11 a 19 años	Puntuación
≥ 33	≥ 35	≥ 37	≥ 34	0
28 - 32	30 - 34	32 - 36	29 - 33	2,5
< 28	< 30	< 32	< 29	5

EXPLORACIÓN	Puntuación
Peso	
Aumento de peso, peso estable voluntario o adelgazamiento	0
Peso estable involuntario, adelgazamiento de 1 a 9 %	5
Adelgazamiento \geq 10 %	10
Abdomen	
No se observan masas abdominales ni dolor con la palpación	0
Dolor con la palpación o masas abdominales sin dolor con la palpación	5
Dolor con la palpación, contractura abdominal o masa abdominal definida	10
Talla (completar sólo al diagnóstico)	
Disminución de menos de 1 escala*	0
Disminución de 1 a 2 escalas	5
Disminución de más de 2 escalas	10
* 1 escala = 2 percentiles (ej. de percentil 50 a percentil 10)	
Talla (completar sólo durante el seguimiento)	
Velocidad de crecimiento \geq - 1 DE	0
Velocidad de crecimiento $<$ - 1 DE o $>$ - 2 DE	5
Velocidad de crecimiento \geq - 2 DE	10
Enfermedad perirrectal	
No. Colgajos o papilomas cutáneos asintomáticos	0
1 - 2 fistulas indoloras, drenaje, sin dolor con la palpación	5
Fistulas activas, drenaje, dolor con la palpación o absceso	10
Manifestaciones extraintestinales (fiebre \geq 38,5°C durante 3 días de la semana anterior, artritis confirmada, uveítis, eritema nudoso o pioderma gangrenoso)	
No	0
1	5
2 o más	10

PCDAI Puntuación total (0 a 100)

--	--	--

PCDAI $>$ 30 \rightarrow Enfermedad moderada o grave 11 $<$ PCDAI \leq 30 \rightarrow Enfermedad leve PCDAI \leq 10 \rightarrow Remisión clínica

Bibliografía: Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS y cols. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12(4): 439-47.

Edición realizada por Nestlé España.

ANEXO II: PUCAI

INDICE DE ACTIVIDAD DE LA COLITIS ULCEROSA PEDIÁTRICA (PUCAI)

Variable	Puntuación
1. Dolor abdominal	
- Sin dolor	0
- Dolor que puede ser ignorado	5
- Dolor que no puede ser ignorado	10
2. Rectorragia	
- Ausente	0
- Pequeño sangrado, < 50 % de las deposiciones	10
- Pequeño sangrado en la mayoría de las deposiciones	20
- Sangrado abundante, > 50 % de las deposiciones	30
3. Consistencia de la mayor parte de las deposiciones	
- Formes	0
- Parcialmente formes	5
- Completamente deshechas	10
4. Número de deposiciones en 24 h	
- 0-2	0
- 3-5	5
- 6-8	10
- >8	15
5. Deposiciones nocturnas (cualquier episodio que despierta)	
- Ausentes	0
- Presentes	10
6. Grado de actividad	
- Sin limitación de la actividad	0
- Limitación ocasional de la actividad	5
- Restricción importante de la actividad	10

Suma de PUCAI (0-85)

PUCAI < 10: remisión; PUCAI 10-34: brote leve; PUCAI 35-64: brote moderado; PUCAI >65: brote grave.

Modificada de Turner D et al. Gastroenterology 2007;133:423-32

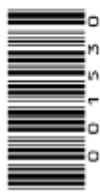
Si >45 al tercer día de tratamiento intensivo plantear otras opciones terapéuticas

ANEXO III: CONSENTIMIENTO INFORMADO

FORMULARIO DE INFORMACIÓN Y CONSENTIMIENTO INFORMADO ESCRITO

Orden de 8 de julio de 2009 (BOJA nº 152 de fecha 6 de agosto) por la que se dictan instrucciones a los Centros del Sistema Sanitario Público de Andalucía, en relación al procedimiento de Consentimiento Informado.

CENTRO SANITARIO Hospital Reina Sofía de Córdoba	SERVICIO DE PEDIATRÍA
1 DOCUMENTO DE INFORMACIÓN PARA (*) Participar en el ESTUDIO DEL METABOLISMO CALCIO-FÓSFORO EN PACIENTES PEDIÁTRICOS AFECTOS DE ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL.	
<p>Este documento sirve para que usted, o quien lo represente, dé su consentimiento para esta intervención. Eso significa que nos autoriza a realizarla.</p> <p>Puede usted retirar este consentimiento cuando lo desee. Firmarlo no le obliga a usted a hacerse la intervención. De su rechazo no se derivará ninguna consecuencia adversa respecto a la calidad del resto de la atención recibida. Antes de firmar, es importante que lea despacio la información siguiente.</p> <p>Díganos si tiene alguna duda o necesita más información. Le atenderemos con mucho gusto.</p> <p>(*) Indicar el nombre del procedimiento/intervención a realizar; si es posible, además del nombre técnico que siempre debe figurar, puede tratar de expresarlo con un nombre más sencillo.</p>	
1.1 LO QUE USTED DEBE SABER:	
<p>EN QUÉ CONSISTE. PARA QUÉ SIRVE:</p> <p>A usted se le está invitando a participar en un estudio que tiene como objetivos valorar los trastornos de la mineralización ósea en niños con EIIC mediante parámetros clínicos, analíticos y densitométricos, y determinar los factores de riesgo de osteoporosis en los pacientes pediátricos con EIIC.</p>	
<p>CÓMO SE REALIZA:</p> <p>Se efectuará una entrevista sobre el estilo de vida, una extracción sanguínea, una recogida de muestra de orina, una radiografía de mano, un análisis de composición corporal y de estado nutricional, y una densitometría ósea. Las pruebas se repetirán en un año para ver evolución.</p>	
<p>QUÉ EFECTOS LE PRODUCIRÁ:</p> <p>En un principio no se prevee ninguna complicación extra debida a las pruebas que se realizarán.</p>	
<p>EN QUÉ LE BENEFICIARÁ:</p> <p>Se beneficiarán de un conocimiento amplio sobre el estado óseo de estos niños, así como de poner de manifiesto medidas de prevención y detección precoz de problemas de osteopenia en estos pacientes.</p>	



JUNTA DE ANDALUCIA**CONSEJERÍA DE SALUD**

OTRAS ALTERNATIVAS DISPONIBLES EN SU CASO:
--

001530

CENTRO SANITARIO	SERVICIO DE
<p>QUÉ RIESGOS TIENE: Cualquier actuación médica tiene riesgos. La mayor parte de las veces los riesgos no se materializan, y la intervención no produce daños o efectos secundarios indeseables. Pero a veces no es así. Por eso es importante que usted conozca los riesgos que pueden aparecer en este proceso o intervención.</p> <p>Las pruebas a realizar son exámenes habituales en la práctica clínica, que no implican un riesgo a tener en cuenta en la salud de los pacientes.</p> <ul style="list-style-type: none"> • LOS MÁS FRECUENTES: • LOS MÁS GRAVES: • LOS DERIVADOS DE SUS PROBLEMAS DE SALUD: 	
<p>SITUACIONES ESPECIALES QUE DEBEN SER TENIDAS EN CUENTA:</p>	
<p>OTRAS INFORMACIONES DE INTERÉS (a considerar por el/la profesional): ACLARACIONES</p> <ul style="list-style-type: none"> • Su decisión de participar en el estudio es completamente voluntaria. • No habrá ninguna consecuencia desfavorable para usted, en caso de no aceptar la invitación. • Si decide participar en el estudio puede retirarse en el momento que lo desee, -aun cuando el investigador responsable no se lo solicite-, informando las razones de su decisión, la cual será respetada en su integridad. • No tendrá que hacer gasto alguno durante el estudio. • No recibirá pago por su participación. • En el transcurso del estudio usted podrá solicitar información actualizada sobre el mismo, al investigador responsable. • La información obtenida en este estudio, utilizada para la identificación de cada paciente, será mantenida con estricta confidencialidad por el grupo de investigadores. • Usted también tiene acceso a las Comisiones de Investigación y Ética del Hospital Reina Sofía • Si considera que no hay dudas ni preguntas acerca de su participación, puede, si así lo desea, firmar la Carta de Consentimiento Informado anexa a este documento. 	

001530

OTRAS CUESTIONES PARA LAS QUE LE PEDIMOS SU CONSENTIMIENTO:

- A veces, durante la intervención, se producen hallazgos imprevistos. Pueden obligar a tener que modificar la forma de hacer la intervención y utilizar variantes de la misma no contempladas inicialmente.

- A veces es necesario tomar muestras biológicas para estudiar mejor su caso. Pueden ser conservadas y utilizadas posteriormente para realizar investigaciones relacionadas con la enfermedad que usted padece. No se usaran directamente para fines comerciales. Si fueran a ser utilizadas para otros fines distintos se le pediría posteriormente el consentimiento expreso para ello. Si no da su consentimiento para ser utilizadas en investigación, las muestras se destruirán una vez dejen de ser útiles para documentar su caso, según las normas del centro. En cualquier caso, se protegerá adecuadamente la confidencialidad en todo momento.

- También puede hacer falta tomar imágenes, como fotos o videos. Sirven para documentar mejor el caso. También pueden usarse para fines docentes de difusión del conocimiento científico. En cualquier caso serán usadas si usted da su autorización. Su identidad siempre será preservada de forma confidencial.

CENTRO SANITARIO	SERVICIO DE
1.2 IMÁGENES EXPLICATIVAS En este espacio podrán insertarse con carácter opcional imágenes explicativas, esquemas anatómicos, pictogramas etc. que faciliten y permitan explicar de manera más sencilla la información al paciente.	

CENTRO SANITARIO		SERVICIO DE	
2	CONSENTIMIENTO INFORMADO		
2.1	DATOS DEL/DE LA PACIENTE Y DE SU REPRESENTANTE (sólo en caso de incapacidad del/de la paciente)		
APELLIDOS Y NOMBRE, DEL PACIENTE		DNI / NIE	
APELLIDOS Y NOMBRE, DEL/DE LA REPRESENTANTE LEGAL		DNI / NIE	

2.2	PROFESIONALES QUE INTERVIENEN EN EL PROCESO DE INFORMACIÓN Y/O CONSENTIMIENTO		
APELLIDOS Y NOMBRE		FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE		FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE		FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE		FECHA	FIRMA
APELLIDOS Y NOMBRE		FECHA	FIRMA

2.3	CONSENTIMIENTO		
Yo, D/Dña _____, manifiesto que estoy conforme con la intervención que se me ha propuesto. He leído y comprendido la información anterior. He podido preguntar y aclarar todas mis dudas. Por eso he tomado consciente y libremente la decisión de autorizarla. También sé que puedo retirar mi consentimiento cuando lo estime oportuno.			
<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Autorizo a que se realicen las actuaciones oportunas, incluyendo modificaciones en la forma de realizar la intervención, para evitar los peligros o daños potenciales para la vida o la salud, que pudieran surgir en el curso de la intervención.			
<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Autorizo la conservación y utilización posterior de mis muestras biológicas para investigación relacionada directamente con la enfermedad que padezco.			
<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Autorizo que, en caso de que mis muestras biológicas vayan a ser utilizadas en otras investigaciones diferentes, los investigadores se pongan en contacto conmigo para solicitarme consentimiento.			
<input type="checkbox"/> SI <input type="checkbox"/> NO Autorizo la utilización de imágenes con fines docentes o de difusión del conocimiento científico.			
NOTA: Márquese con una cruz.			
En _____ a _____ de _____ de _____			
EL/LA PACIENTE		EL/LA REPRESENTANTE LEGAL (sólo en caso de incapacidad del paciente)	
Fdo.:		Fdo.:	

001530

JUNTA DE ANDALUCIA

CONSEJERÍA DE SALUD

CENTRO SANITARIO	SERVICIO DE
-------------------------	--------------------

2.4 RECHAZO DE LA INTERVENCIÓN	
Yo, D/Dña. _____, no autorizo a la realización de esta intervención. Asumo las consecuencias que de ello puedan derivarse para la salud o la vida.	
En _____ a _____ de _____ de _____	
EL/LA PACIENTE	EL/LA REPRESENTANTE LEGAL (sólo en caso de incapacidad del paciente)
Fdo.:	Fdo.:

2.5 REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO	
Yo, D/Dña. _____, de forma libre y consciente he decidido retirar el consentimiento para esta intervención. Asumo las consecuencias que de ello puedan derivarse para la salud o la vida.	
En _____ a _____ de _____ de _____	
EL/LA PACIENTE	EL/LA REPRESENTANTE LEGAL (sólo en caso de incapacidad del paciente)
Fdo.:	Fdo.:

001530

CONCLUSIONES

A tenor de los resultados del presente estudio puede concluirse que la enfermedad inflamatoria crónica intestinal (EICI) en la edad pediátrica posee rasgos diferenciales en la esfera metabólica ósea con implicaciones en otras vertientes, habiéndose hallado que:

1. El perfil bioquímico osteo-mineral es diferente a la población control, mostrando los casos de EICI una menor calcemia, menor concentración de fosfatasa alcalina total y mayor de RANKL.
2. La 25(OH)-vitamina D se correlaciona positivamente con las concentraciones séricas de hierro, albúmina y proteínas totales, lo cual no se observa en la población control.
3. La 25(OH)-vitamina D se correlaciona negativamente con marcadores de actividad de la EICI, como son la alfa-glicoproteína ácida (orosomucoide) y la VSG (velocidad de sedimentación globular), sugiriendo que la citada vitamina ejerce su ya conocido carácter antiinflamatorio e inmunomodulador también en esta patología.
4. Se observa una mayor insulinoresistencia (expresada en índice HOMA) y una mayor uricosuria en los pacientes pediátricos afectados de EICI con respecto al grupo control.
5. La osteocalcina muestra relación directa e independiente con el índice HOMA y la masa grasa en niños con EICI, mientras en la población control sólo se relacionan directamente la osteocalcina con el índice HOMA.
6. La EICI pediátrica muestra una elevación significativa en suero de orosomucoide y de PCR (proteína C reactiva) en situación basal, entendida ésta como ausencia de brote y/o de otro proceso intercurrente. No obstante, tales marcadores no denotan una relación directa con la densidad ósea medida densitométricamente.
7. Se confirma el efecto deletéreo que en el tejido óseo (según *z-score* calculado en la densitometría) supone un mayor índice de actividad de EICI (según PUCAI o PCDAI) y una mayor dosis corticoidea. Esta última se perfila como el factor más nocivo en hueso al considerarse la dosis acumulada de corticoides.

BIBLIOGRAFÍA

1. IBD Working Group of the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (ESPGHAN). Inflammatory Bowel Disease in Children and Adolescents: Recommendations for Diagnosis. The Porto Criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41:1-7.
2. European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. Differentiating Ulcerative Colitis from Crohn Disease in Children and Young Adults: Report of a Working Group of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 44:653-74.
3. Kugathasan S, Cohen S. Searching for New Clues in Inflammatory Bowel Disease: Tell Tales From Pediatric IBD Natural History Studies. *Gastroenterology* 2008; 135:1038-41.
4. Jakobsen C, Bartek J, Wewer V, Vind I, Munkholm P, Groen R, Paerregaard A. Differences in phenotype and disease course in adult and paediatric inflammatory bowel disease – a population-based study. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34:1217-24.
5. Ortigosa L. Manejo clínico y diagnóstico de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal en la infancia y adolescencia. *BSCP Can Ped* 2006; 30:25-39.
6. Van Limbergen J, Russell RK, Drummond HE, Aldhous MC, Round NK, Nimmo ER, Smith L, Gillett PM, McGrogan P, Weaver LT, Bisset WM, Mahdi G, Arnott ID, Satsangi J, Wilson DC. Definition of Phenotypic Characteristics of Childhood-Onset Inflammatory Bowel Disease. *Gastroenterology* 2008; 135:1114-22.
7. Gasche C, Scholmerich J, Brynskov J, D'Haens G, Hanauer SB, Irvine EJ, Jewell DP, Rachmilewitz D, Sachar DB, Sandborn WJ, Sutherland LR. A simple classification of Crohn's disease: report of the Working Party for the World Congresses of Gastroenterology, Vienna 1998. *Inflamm Bowel Dis* 2000; 6:8-15.
8. Benchimol EI, Fortinsky KJ, Gozdyra P, Van den Heuvel M, Van Limbergen J, Griffiths AM. Epidemiology of Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review of International Trends. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17:423-39.
9. Ortigosa L. Enfermedad Inflamatoria Intestinal. En: *Enfermedades Digestivas en Niños*, Velasco Benítez CA ed. Cali 2003; 109-21.
10. Moyer MS. A collaborative effort to define the epidemiology of Pediatric Inflammatory Bowel Disease: what can we learn from children with early-onset disease. *J Pediatr* 2005; 146:7-8.
11. Heyman MB, Kirschner BS, Gold BD, Ferry G, Baldassano R, Cohen SA, Winter HS, Fain P, King C, Smith T, El-Serag HB. Children with Early-Onset Inflammatory Bowel Disease (IBD): Analysis of a Pediatric IBD Consortium Registry. *J Pediatr* 2005; 146:35-40.
12. Quero Acosta L., Argüelles Martín F. Enfermedad inflamatoria intestinal en la infancia. *Vox Paediatr* 2003; 11:7-15.
13. Andres PG, Friedman LS. Epidemiology and the natural course of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Clin North Am* 1999; 28:225-81.

14. Billioud V, Allen PB, Peyrin-Biroulet L. Update on Crohn's disease and ulcerative colitis. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 5:311-4.
15. Bousvaros A, Morley-Fletcher A, Pensabene L, Cucchiara S. Research and clinical challenges in paediatric inflammatory bowel disease. *Digest Liver Dis* 2008; 40:32-8.
16. Oliva-Hemker M, Fiocchi C. Etiopathogenesis of Inflammatory Bowel Disease: The Importance of the Pediatric Perspective. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8:112-28.
17. Russell RK, Drummond HE, Nimmo EE, Anderson N, Smith L, Wilson DC, Gillett PM, McGrogan P, Hassan K, Weaver LT, Bisset M, Mahdi G, Satsangi J. Genotype-phenotype Analysis in Childhood onset Crohn's Disease: NOD2/CARD15 Variants Consistently Predict Phenotypic Characteristics of Severe Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11:955-64.
18. Malaty HM, Mehta S, Abraham B, Garnett EA, Ferry GD. The natural course of inflammatory bowel disease-indeterminate from childhood to adulthood: within a 25 year period. *Clin Exp Gastroenterol.* 2013; 6:115-21.
19. Martín J, Vila V, Varea V. Aplicación de los criterios de Oporto para el diagnóstico de enfermedad inflamatoria intestinal pediátrica en un centro pediátrico de referencia. *An Pediatr (Barc)* 2011; 75:232-8.
20. Bie C., Buderus S , Sandhu BK, Ridder L, Paerregaard A, Veres G, Dias JA, Escher JC, EUROKIDS Porto IBD Working Group of ESPGHAN. Diagnostic Workup of Paediatric Patients With Inflammatory Bowel Disease in Europe: Results of a 5-Year Audit of the EUROKIDS Registry. *JPGN* 2012; 54: 374-80.
21. Silverberg MS, Satsangi J, Ahmad T, Arnott ID, Bernstein CN, Brant SR, Caprilli R, Colombel JF, Gasche C, Geboes K, Jewell DP, Karban A, Loftus Jr EV, Peña AS, Riddell RH, Sachar DB, Schreiber S, Steinhart AH, Targan SR, Vermeire S, Warren BF. Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol.* 2005; 19:5-36.
22. Pappa H, Semrin G, Walker TR, Grand RJ. Pediatric inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2004; 20:333-40.
23. Bousño C, Ramos E. Protocolos de Digestivo. Enfermedad inflamatoria intestinal. *Bol Pediatr* 2006; 46: 91-9.
24. Hammer MR, Podberesky DJ, Dillman JR. Multidetector computed tomographic and magnetic resonance enterography in children: state of the art. *Radiol Clin North Am.* 2013; 51:615-36.
25. Kovacs M, Muller KE, Arato A, Lakatos PL, Kovacs JB, Varkonyi A, Solyom E, Polgar M, Nemes E, Guthy I, Tokodi I, Toth G, Horvath A, Tarnok A, Tomsits E, Csoszánzsky N, Balogh M, Vass E, Bodi P, Dezsofi A, Gardos L, Micskey E, Papp M, Szucs D, Cseh A, Molnar K, Szabo D, Veres G. Diagnostic yield of upper endoscopy in paediatric patients with Crohn's disease and ulcerative colitis. Subanalysis of the HUPIR registry. *J Crohns colitis* 2012; 6:86-94.

26. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, Gryboski JD, Kibort PM, Kirschner BS, Griffiths AM, Katz AJ, Grand RJ, Boyle JT. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991; 12:439-47.
27. Kundhal PS, Critch JN, Zachos M, Otley AR, Stephens D, Griffiths AM. Pediatric Crohn disease activity index: responsive to short-term change. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36:83-9.
28. Loonen HJ, Griffiths AM, Merkus MP, Derkx HHF. A critical assessment of Items on the pediatric Crohns disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2003; 36:90-5.
29. Shepanski MA, Markowitz JE, Mamula P, Hurd LB, Baldassano RN. Is an Abbreviated Pediatric Crohn's Disease Activity Index Better Than the Original? *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004; 39:68-72.
30. Hyams J, Markowitz J, Otley A, Rosh J, Mack D, Bousvaros A, Kugathasan S, Pfefferkorn M, Tolia V, Evans J, Treem W, Wyllie R, Rothbaum R, del Rosario J, Katz A, Mezoff A, Oliva-Hemker M, Lerer T, Griffiths A; Pediatric Inflammatory Bowel Disease Collaborative Research Group. Evaluation of the Pediatric Crohn Disease Activity Index: A Prospective Multicenter Experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 41: 416-21.
31. Turner D, Otley AR, Mack D, Hyams J, de Bruijne J, Uusoue K, Walters TD, Zachos M, Mamula P, Beaton DE, Steinhart AH, Griffiths AM. Development, Validation, and Evaluation of a Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index: A Prospective Multicenter Study. *Gastroenterology* 2007; 133: 423-32.
32. Ortigosa L. La enfermedad inflamatoria intestinal en la infancia y adolescencia: desde la clínica al diagnóstico. *Gastrohnp* 2006; 8:8-18.
33. Zurita A, Roper S. Management of inflammatory bowel disease (IBD) in children and adolescents. *BSCP Can Ped* 2006; 30: 41-5.
34. Ludvigsson JF, Krantz M, Bodin L, Stenhammar L, Lindquist B. Elemental versus polymeric enteral nutrition in paediatric Crohn's disease: a multicentre randomized controlled trial. *Acta Paediatr* 2004; 93:327-35.
35. Cottone M, Renna S, Orlando A, Mocchiari F. Medical management of Crohn's disease. *Expert Opin Pharmacother* 2011; 12:2505-25.
36. Wilson DC, Thomas AG, Croft NM, Newby E, Akobeng AK, Sawczenko A, Fell JM, Murphy MS, Beattie RM, Sandhu BK, Mitton SG; IBD Working Group of the British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition, Casson D, Elawad M, Heuschkel R, Jenkins H, Johnson T, Macdonald S, Murch SH. Systematic Review of the Evidence Base for the Medical Treatment of Paediatric Inflammatory Bowel Disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010; 5:14-34.
37. Hyams J, Crandall W, Kugathasan S, Griffiths A, Olson A, Johans J, Liu G, Travers S, Heuschkel R, Markowitz J, Cohen S, Winter H, Veereman-Wauters G, Ferry G, Baldassano R.

- Induction and maintenance infliximab therapy for the treatment of moderate-to-severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology* 2007; 132:863-73.
38. Hyams JS, Griffiths A, Markowitz J, Baldassano RN, Faubion WA Jr, Colletti RB, Dubinsky M, Kierkus J, Rosh J, Wang Y, Huang B, Bittle B, Marshall M, Lazar A. Safety and efficacy of adalimumab for moderate to severe Crohn's disease in children. *Gastroenterology*. 2012; 143:365-74.
 39. Colombel JF, Sandborn WJ, Reinisch W, Mantzaris GJ, Kornbluth A, Rachmilewitz D, Lichtiger S, D'Haens G, Diamond RH, Broussard DL, Tang KL, van der Woude CJ, Rutgeerts P. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. *N Engl J Med* 2010; 362:1383-95.
 40. Russell RK, Wilson ML, Loganathan S, Bourke B, Kiparissi F, Mahdi G, Torrente F, Rodrigues A, Davies I, Thomas A, Akobeng AK, Fagbemi A, Hyer W, Spray C, Vaish S, Rogers P, McGrogan P, Heuschkel RB, Ayub N, Fell JM, Afzal NA, Green M, Murphy MS, Rao P, Shah N, Ho GT, Naik S, Wilson DC. A British Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition survey of the effectiveness and safety of adalimumab in children with inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 33:946-53.
 41. Menchén L, Ripoll C, Bretón I, Moreno C, Cuerda C, Camblor M, García-Peris P, González-Lara V, Cos E. Osteoporosis and inflammatory bowel disease. *Nutr Hosp* 2005; 20:26-37.
 42. Hernández MI, Talesnik E, García C, Reyes ML. Enfrentamiento clínico de la osteoporosis en el niño. *Rev Chil Pediatr* 2003; 74:568-77.
 43. Pappa H, Thayu M, Sylvester F, Leonard M, Zemel B, Gordon C. Skeletal health of children and adolescents with inflammatory bowel disease. *JPGN* 2011; 53:11-25.
 44. Celso C, Fleming HE, Wu JW, Zhao CX, Miake-Lye S1, Fujisaki J, Côté D, Rowe DW, Lin CP, Scadden DT. Live-animal tracking of individual haematopoietic stem/progenitor cells in their niche. *Nature* 2009; 457:92-6.
 45. Canalis E. The fate of circulating osteoblasts. *N Engl J Med* 2005; 352:2014-6.
 46. Leonard MB. Glucocorticoid-induced osteoporosis in children: impact of the underlying disease. *Pediatrics* 2007; 119:166-74.
 47. Gaur T, Lengner CJ, Hovhannisyanyan H, Bhat RA, Bodine PV, Komm BS, Javed A, van Wijnen AJ, Stein JL, Stein GS, Lian JB. Canonical WNT signaling promotes osteogenesis by directly stimulating Runx2 gene expression. *J Biol Chem* 2005; 280:33132-40.
 48. Qin L, Qiu P, Wang L, Li X, Swarthout JT, Soteropoulos P, Tolias P, Partridge NC. Gene expression profiles and transcription factors involved in parathyroid hormone signaling in osteoblasts revealed by microarray and bioinformatics. *J Biol Chem* 2003; 278:19723-31.
 49. Bodine PV, Seestaller-Wehr L, Kharode YP, Bex FJ, Komm BS. Bone anabolic effects of parathyroid hormone are blunted by deletion of the Wnt antagonist secreted frizzled-related protein 1. *J Cell Physiol* 2007; 210:352-7.

50. Gazzerro E, Canalis E. Bone morphogenetic proteins and their antagonists. *Rev Endocr Metab Disord* 2006; 7:51-65.
51. Franceschi RT, Xiao G. Regulation of the osteoblast-specific transcription factor, Runx2: responsiveness to multiple signal transduction pathways. *J Cell Biochem* 2003; 88:446-54.
52. Zaidi M. Skeletal remodeling in health and disease. *Nature Med* 2007; 13:791-801.
53. Bodine PV, Komm BS. Wnt signaling and osteoblastogenesis. *Rev Endocr Metab Disord* 2006; 7:33-9.
54. Lian JB, Stein GS, Javed A, van Wijnen AJ, Stein JL, Montecino M, Hassan MQ, Gaur T, Lengner CJ, Young DW.. Networks and hubs for the transcriptional control of osteoblastogenesis. *Rev Endocr Metab Disord* 2006; 7:1-16.
55. Van Amerongen R, Nusse R. Towards an integrated view of Wnt signaling in development. *Development* 2009; 136:3205-14.
56. Kwack MH, Sung YK, Chung EJ, Im SU, Ahn JS, Kim MK, Kim JC.. Dihydrotestosterone-inducible Dickkopf 1 from balding dermal papilla cells causes apoptosis in follicular keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2008; 128:262-9.
57. Tian E, Zhan F, Walker R, Rasmussen E, Ma Y, Barlogie B, Shaughnessy JD Jr.. The role of the Wnt-signaling antagonist DKK1 in the development of osteolytic lesions in multiple myeloma. *N Engl J Med* 2003; 349:2483-94.
58. Diarra D, Stolina M, Polzer K, Zwerina J, Ominsky MS, Dwyer D, Korb A, Smolen J, Hoffmann M, Scheinecker C, van der Heide D, Landewe R, Lacey D, Richards WG, Schett G. Dickkopf 1 is a master regulator of joint remodeling. *Nature Med* 2007; 13:156-63.
59. Veverka V, Henry AJ, Slocombe PM, Ventom A, Mulloy B, Muskett FW, Muzylak M, Greenslade K, Moore A, Zhang L, Gong J, Qian X, Paszty C, Taylor RJ, Robinson MK, Carr MD. Characterization of the structural features and interactions of sclerostin: molecular insight into a key regulator of Wnt-mediated bone formation. *J Biol Chem* 2009; 284:10890-900.
60. Romero G, Sneddon WB, Yang Y, Wheeler D, Blair HC, Friedman PA.. Parathyroid hormone receptor directly interacts with Dishevelled to regulate β -catenin signaling and osteoclastogenesis. *J Biol Chem* 2010; 285:14756-63.
61. Koga T, Matsui Y, Asagiri M, Kodama T, de Crombrughe B, Nakashima K, Takayanagi H. NFAT and osterix cooperatively regulate bone formation. *Nature Med* 2005; 11:880-5.
62. Chang J, Wang Z, Tang E, Fan Z, McCauley L, Franceschi R, Guan K, Krebsbach PH, Wang CY. Inhibition of osteoblastic bone formation by nuclear factor- κ B. *Nature Med* 2009; 15:682-9.
63. Krum SA, Chang J, Miranda-Carboni G, Wang CY. Novel functions for NF κ B: inhibition of bone formation. *Nature Rev Rheumatol* 2010; 6:607-11.
64. Gooi JH, Pompolo S, Karsdal MA, Kulkarni NH, Kalajzic I, McAhren SH, Han B, Onyia JE, Ho PW, Gillespie MT, Walsh NC, Chia LY, Quinn JM, Martin TJ, Sims NA. Calcitonin impairs the

- anabolic effect of PTH in young rats and stimulates expression of sclerostin by osteocytes. *Bone* 2010; 46:1486-97.
65. Murshed M, Harmey D, Millan, JL, McKee MD, Karsenty G. Unique coexpression in osteoblasts of broadly expressed genes accounts for the spatial restriction of ECM mineralization to bone. *Genes Dev* 2005; 19:1093-104.
 66. Bonewald LF. Osteocytes as dynamic multifunctional cells. *Ann NY Acad Sci* 2007; 1116:281-90.
 67. Bonewald LF, Johnson ML. Osteocytes, mechanosensing and Wnt signaling. *Bone* 2008; 42:606-15.
 68. Schneider P, Meier M, Wepf R, Muller R. Towards quantitative 3D imaging of the osteocyte lacuno–canalicular network. *Bone* 2010; 47:848–58.
 69. Rose-John S, Scheller J, Elson G, Jones SA. Interleukin 6 biology is coordinated by membrane-bound and soluble receptors: role in inflammation and cancer. *J Leukoc Biol* 2006; 80:227-36.
 70. Walker EC, McGregor NE, Poulton IJ, Solano M, Pompolo S, Fernandes TJ, Constable MJ, Nicholson GC, Zhang JG, Nicola NA, Gillespie MT, Martin TJ, Sims NA. Oncostatin M promotes bone formation independently of resorption when signaling through leukemia inhibitory factor receptor in mice. *J Clin Invest* 2010; 120:582-92.
 71. Malaval L, Liu F, Vernallis AB, Aubin JE. GP130/OSMR is the only LIF/IL 6 family receptor complex to promote osteoblast differentiation of calvaria progenitors. *J Cell Physiol* 2005; 204: 585-93.
 72. Sims NA, Walsh NC. gp130 cytokines and bone remodelling in health and disease. *BMB Rep* 2010; 43:513-23.
 73. Hay E, Lemonnier J, Fromiguet O, Guenou H, Marie PJ. Bone morphogenetic protein receptor IB signaling mediates apoptosis independently of differentiation in osteoblastic cells. *J Biol Chem* 2004; 279:1650-8.
 74. Bradford PG, Gerace KV, Roland RL, Chrzan BG. Estrogen regulation of apoptosis in osteoblasts. *Physiol Behav* 2010; 99:181-5.
 75. Moriishi T, Maruyama Z, Fukuyama R, Ito M, Miyazaki T, Kitaura H, Ohnishi H, Furuichi T, Kawai Y, Masuyama R, Komori H, Takada K, Kawaguchi H, Komori T. Overexpression of Bcl2 in osteoblasts inhibits osteoblast differentiation and induces osteocyte apoptosis. *PLoS ONE* 6 2011; e27487.
 76. Vernejoul MC, Kornak U. Heritable sclerosing bone disorders: presentation and new molecular mechanisms. *Ann NY Acad Sci* 2010; 1192:269-77.
 77. Li X, Ominsky MS, Niu QT, Sun N, Daugherty B, D'Agostin D, Kurahara C, Gao Y, Cao J, Gong J, Asuncion F, Barrero M, Warmington K, Dwyer D, Stolina M, Morony S, Sarosi I, Kostenuik PJ, Lacey DL, Simonet WS, Ke HZ, Paszty C. Targeted deletion of the sclerostin gene in mice results in increased bone formation and bone strength. *J Bone Miner Res* 2008; 23:860-9.

78. Yavropoulou MP, Yovos JG. Osteoclastogenesis - current knowledge and future perspectives. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2008; 8:204-16.
79. Teitelbaum SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science* 2000; 289:1504-8.
80. Wagner EF. Bone development and inflammatory disease is regulated by AP 1 (Fos/Jun). *Ann Rheum Dis* 2010; 69:86-8.
81. Schonthaler HB, Guinea-Viniegra J, Wagner EF. Targeting inflammation by modulating the Jun/AP 1 pathway. *Ann Rheum Dis* 2011; 70:109-12.
82. Shaulian E, Karin M. AP 1 as a regulator of cell life and death. *Nature Cell Biol* 2002; 4:131-6.
83. Koga T, Inui M, Inoue K, Kim S, Suematsu A, Kobayashi E, Iwata T, Ohnishi H, Matozaki T, Kodama T, Taniguchi T, Takayanagi H, Takai T.. Costimulatory signals mediated by the ITAM motif cooperate with RANKL for bone homeostasis. *Nature* 2004; 428:758-63.
84. Takayanagi H, Kim S, Koga T, Nishina H, Isshiki M, Yoshida H, Saiura A, Isobe M, Yokochi T, Inoue J, Wagner EF, Mak TW, Kodama T, Taniguchi TI. Induction and activation of the transcription factor NFATc1 (NFAT2) integrate RANKL signaling in terminal differentiation of osteoclasts. *Dev Cell* 2002; 3:889-901.
85. Delaissé JM, Andersen TL, Engsig MT, Henriksen K, Troen T, Blavier L.. Matrix metalloproteinases (MMP) and cathepsin K contribute differently to osteoclastic activities. *Microsc Res Tech* 2003; 61:504-13.
86. Supanchart C, Kornak U. Ion channels and transporters in osteoclasts. *Arch Biochem Biophys* 2008; 473:161-5.
87. Dougall WC, Glaccum M, Charrier K, Rohrbach K, Brasel K, De Smedt T, Daro E, Smith J, Tometsko ME, Maliszewski CR, Armstrong A, Shen V, Bain S, Cosman D, Anderson D, Morrissey PJ, Peschon JJ, Schuh J. RANK is essential for osteoclast and lymph node development. *Genes Dev* 1999; 13:2412-24.
88. Hofbauer LC, Khosla S, Dunstan CR, Lacey DL, Boyle WJ, Riggs BL.. The roles of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand in the paracrine regulation of bone resorption. *J Bone Miner Res* 2000; 15:2-12.
89. Binder NB, Niederreiter B, Hoffmann O, Stange R, Pap T, Stulnig TM, Mack M, Erben RG, Smolen JS, Redlich K. Estrogen-dependent and C C chemokine receptor-2 dependent pathways determine osteoclast behavior in osteoporosis. *Nature Med* 2009; 15:417-24.
90. Kim MS, Day CJ, Morrison NA. MCP 1 is induced by receptor activator of nuclear factor- κ B ligand, promotes human osteoclast fusion, and rescues granulocyte macrophage colony-stimulating factor suppression of osteoclast formation. *J Biol Chem* 2005; 280:16163-9.
91. Roggia C, Gao Y, Cenci S, Weitzmann MN, Toraldo G, Isaia G, Pacifici R. Up-regulation of TNF-producing T cells in the bone marrow: a key mechanism by which estrogen deficiency induces bone loss in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001; 98:13960-5.

92. Sugatani T, Vacher J, Hruska KA. A microRNA expression signature of osteoclastogenesis. *Blood* 2011; 117:3648-57.
93. Kapinas K, Kessler C, Ricks T, Gronowicz G, Delany A. M. miR 29 modulates Wnt signaling in human osteoblasts through a positive feedback loop. *J Biol Chem* 2010; 285:25221-31.
94. Sugatani T, Hruska KA. Impaired micro-RNA pathways diminish osteoclast differentiation and function. *J Biol Chem* 2009; 284:4667-78.
95. Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S. Osteoporosis in children and adolescents: diagnosis, risk factors, and prevention. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14: 833-59.
96. Núñez O. Masa ósea y osteoporosis en el niño y adolescente. *Rev Peru Pediatr* 2007; 60:39-46.
97. Argüelles F, Polanco I. Prevención de la osteoporosis en la infancia. *Rev Med Univ Navarra* 2006; 50:56-61.
98. Hannon TS, Dimeglio LA, Pfefferkorn MD, Carroll AE, Denne SC. Effects of recombinant human growth hormone on protein turnover in the fasting and fed state in adolescents with Crohn disease. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2011; 24:633-40.
99. Soyka LA, Fairfield WP, Klibanski A. Hormonal determinants and disorders of peak bone mass in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 85: 3951-63.
100. Braegger C, Campoy C, Colomb V, Decsi T, Domellof M, Fewtrell M, Hojsak I, Mihatsch W, Molgaard C, Shamir R, Turck D, van Goudoever J; ESPGHAN Committee on Nutrition. Vitamin D in the healthy European paediatric population. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2013; 56:692-701.
101. Iijima H, Shinzaki S, Takehara T. The importance of vitamins D and K for the bone health and immune function in inflammatory bowel disease. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2012; 15:635-40.
102. Quarles LD. Role of FGF23 in Vitamin D and Phosphate Metabolism: Implications in Chronic Kidney Disease *Exp Cell Res*. 2012; 318: 1040–1048.
103. Fukumoto S. What 's new in FGF23? *Bonekey Rep*. 2012; 1:111.
104. El-Hodhod MA, Hamdy AM, Abbas AA, Mofteh SG, Ramadan AA. Fibroblast growth factor 23 contributes to diminished bone mineral density in childhood inflammatory bowel disease. *BMC Gastroenterol*. 2012; 12:44.
105. Pramyothina P, Holicka MF. Vitamin D supplementation: guidelines and evidence for subclinical deficiency. *Curr Opin Gastroenterol* 2012; 28:139-50.
106. Winzenberg TM, Oldenburg B, Frendin S, De-Wit L, Jones G. A mother-based intervention trial for osteoporosis prevention in children. *Prev Med* 2006; 42: 21.
107. Kaya G, Kocak E, Akbal E, TaS A, Koklu S. Comparison of the Possible Risk Factors of Bone Mineral Density in Subjects with Ulcerative Colitis and Healthy Subjects. *South Med J* 2011; 104:747-51.
108. Legido J, Gisbert JP, Pajares JM, Maté J. Alteraciones del metabolismo óseo en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Esp Enferm Dig* 2005; 97: 815-29.

109. Legido J, Gisbert JP, Maté J. Alteraciones del metabolismo óseo en 100 pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 34:379-84.
110. Sánchez-Cano D, Callejas JL, Ríos R, Ortego N. Metabolismo mineral óseo en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2009; 1:21-8.
111. Boot AM, Bouquet J, Krenning EP, de Muinck Keizer-Schrama SM.. Bone mineral density and nutritional status in children with chronic inflammatory bowel disease. *Gut* 1998; 42: 188-94.
112. Sylvester FA, Wyzga N, Hyams JS, Davis PM, Lerer T, Vance K, Hawker G, Griffiths AM.. Natural history of bone metabolism and bone mineral density in children with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13:42-50.
113. Dubner SE, Shults J, Baldassano RN, Zemel BS, Thayu M, Burnham JM, Herskovitz RM, Howard KM, Leonard MB.. Longitudinal assessment of bone density and structure in an incident cohort of children with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2009; 136:123-30.
114. Harpavat M, Greenspan SL, O'Brien C, Chang CC, Bowen A, Keljo DJ. Altered bone mass in children at diagnosis of Crohn disease: a pilot study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005; 40:295-300.
115. Clark EM, Ness AR, Bishop NJ, Tobias JH. Association between bone mass and fractures in children: a prospective cohort study. *J Bone Miner Res* 2006; 21:1489-95.
116. Siffledeen JS, Siminoski K, Jen H, Fedorak RN. Vertebral fractures and role of low bone mineral density in Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007; 5:721-8.
117. Klaus J, Armbrecht G, Steinkamp M, Brückel J, Rieber A, Adler G, Reinshagen M, Felsenberg D, von Tirpitz C. High prevalence of osteoporotic vertebral fractures in patients with Crohn's disease. *Gut* 2002; 51:654-8.
118. Kappelman MD, Bousvaros A. Nutritional concerns in pediatric inflammatory bowel disease patients. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52:867-74.
119. Burnham JM, Shults J, Weinstein R, Lewis JD, Leonard MB. Childhood onset arthritis is associated with an increased risk of fracture: a population based study using the General Practice Research Database. *Ann Rheum Dis* 2006; 65:1074-9.
120. Semeao EJ, Stallings VA, Peck SN, Piccoli DA. Vertebral compression fractures in pediatric patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 1997; 112:1710-3.
121. Redlich K, Smolen JS. Inflammatory bone loss: pathogenesis and therapeutic intervention. *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11:234-50.
122. Cheung WW, Zhan JY, Paik KH, Mak RH. The impact of inflammation on bone mass in children. *Pediatr Nephrol* 2011; 26:1937-46.
123. Klein GL. Gut-bone interactions and implications for the child with chronic gastrointestinal disease. *JPGN* 2011; 53: 250-4.
124. Kobayashi K, Takahashi N, Jimi E, Udagawa N, Takami M, Kotake S, Nakagawa N, Kinoshita M, Yamaguchi K, Shima N, Yasuda H, Morinaga T, Higashio K, Martin TJ, Suda T. Tumor necrosis

- factor α stimulates osteoclast differentiation by a mechanism independent of the ODF/RANKL–RANK interaction. *J Exp Med* 2002; 191: 275-86.
125. Lam J, Takeshita S, Barker JE, Kanagawa O, Ross FP, Teitelbaum SL. TNF- α induces osteoclastogenesis by direct stimulation of macrophages exposed to permissive levels of RANK ligand. *J Clin Invest* 2000; 106:1481-8.
126. Blüml S, Binder NB, Niederreiter B, Polzer K, Hayer S, Tauber S, Schett G, Scheinecker C, Kollias G, Selzer E, Bilban M, Smolen JS, Superti-Furga G, Redlich K. Antiinflammatory effects of tumor necrosis factor on hematopoietic cells in a murine model of erosive arthritis. *Arthritis Rheum* 2010; 62:1608–19.
127. Zhang YH, Heulsmann A, Tondravi MM, Mukherjee A, Abu-Amer Y. Tumor necrosis factor- α (TNF) stimulates RANKL-induced osteoclastogenesis via coupling of TNF type 1 receptor and RANK signaling pathways. *J Biol Chem* 2001; 276:563-8.
128. Zou W, Kitaura H, Reeve J, Long F, Tybulewicz VL, Shattil SJ, Ginsberg MH, Ross FP, Teitelbaum SL. Syk, c Src, the $\alpha\beta 3$ integrin, and ITAM immunoreceptors, in concert, regulate osteoclastic bone resorption. *J Cell Biol* 2007; 176:877-88.
129. Vignery A. Macrophage fusion: the making of osteoclasts and giant cells. *J Exp Med* 2005; 202: 337-40.
130. Weissmann G. Rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus as immune complex diseases. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2009; 67:251-253.
131. Brown EE, Edberg JC, Kimberly RP. Fc receptor genes and the systemic lupus erythematosus diathesis. *Autoimmunity* 2007; 40:567-81.
132. Mócsai A, Humphrey MB, Van Ziffle JA, Hu Y, Burghardt A, Spusta SC, Majumdar S, Lanier LL, Lowell CA, Nakamura MC. The immunomodulatory adapter proteins DAP12 and Fc receptor γ -chain (FcR γ) regulate development of functional osteoclasts through the Syk tyrosine kinase. *Proc Natl Acad Sci* 2004; 10:6158-63.
133. Sokolove J, Zhao X, Chandra PE, Robinson W.H. Immune complexes containing citrullinated fibrinogen costimulate macrophages via Toll-like receptor 4 and Fc γ receptor. *Arthritis Rheum* 2011; 63:53-62.
134. Naka T, Nishimoto N, Kishimoto T. The paradigm of IL 6: from basic science to medicine. *Arthritis Res* 2002; 4: 233-42.
135. Kishimoto T. IL 6: from its discovery to clinical applications. *Int Immunol* 2010; 22:347-52.
136. Rachon D, Mysliwska J, Suchecka-Rachon K, Wieckiewicz J, Mysliwski A. Effects of oestrogen deprivation on interleukin 6 production by peripheral blood mononuclear cells of postmenopausal women. *J Endocrinol* 2002; 172:387-95.
137. Wong PK, Quinn JM, Sims NA, van Nieuwenhuijze A, Campbell IK, Wicks IP.. Interleukin 6 modulates production of T lymphocyte-derived cytokines in antigen-induced arthritis and drives inflammation-induced osteoclastogenesis. *Arthritis Rheum* 2006; 54:158-68.

138. Korn T, Bettelli E, Oukka M, Kuchroo VK. IL 17 and Th17 cells. *Annu Rev Immunol*; 2009; 27: 485-517.
139. Hundorfean G, Neurath MF, Mudter J. Functional relevance of T helper 17 (Th17) cells and the IL 17 cytokine family in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2012; 18:180-6.
140. Redlich K, Görtz B, Hayer S, Zwerina J, Doerr N, Kostenuik P, Bergmeister H, Kollias G, Steiner G, Smolen JS, Schett G. Repair of local bone erosions and reversal of systemic bone loss upon therapy with anti-tumor necrosis factor in combination with osteoprotegerin or parathyroid hormone in tumor necrosis factor-mediated arthritis. *Am J Pathol* 2004; 164:543-55.
141. Gilbert L, He X, Farmer P, Rubin J, Drissi H, van Wijnen AJ, Lian JB, Stein GS, Nanes MS. Expression of the osteoblast differentiation factor RUNX2 (Cbfa1/AML3/Pebp2 α A) is inhibited by tumor necrosis factor- α . *J Biol Chem* 2002; 277:2695-700.
142. Gilbert LC, Rubin J, Nanes MS. The p55 TNF receptor mediates TNF inhibition of osteoblast differentiation independently of apoptosis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2005; 288:1011-8.
143. Kaneki H, Guo R, Chen D, Yao Z, Schwarz EM, Zhang YE, Boyce BF, Xing L. Tumor necrosis factor promotes Runx2 degradation through up-regulation of Smurf1 and Smurf2 in osteoblasts. *J Biol Chem* 2006; 281:4326-33.
144. Abbas S, Zhang YH, Clohisy JC, Abu-Amer Y. Tumor necrosis factor- α inhibits pre-osteoblast differentiation through its type 1 receptor. *Cytokine* 2003; 22:33-41.
145. Mukai T, Otsuka F, Otani H, Yamashita M, Takasugi K, Inagaki K, Yamamura M, Makino H. TNF- α inhibits BMP-induced osteoblast differentiation through activating SAPK/ JNK signaling. *Biochem Biophys Res Commun* 2007; 356:1004-10.
146. Ding J, Ghali O, Lencel P, Broux O, Chauveau C, Devedjian JC, Hardouin P, Magne D. TNF- α and IL 1 β inhibit RUNX2 and collagen expression but increase alkaline phosphatase activity and mineralization in human mesenchymal stem cells. *Life Sci* 2009; 84:499-504.
147. Li X, Zhang Y, Kang H, Liu W, Liu P, Zhang J, Harris SE, Wu D. Sclerostin binds to LRP5/6 and antagonizes canonical Wnt signaling. *J Biol Chem* 2005; 280, 19883-7.
148. Winkler DG, Sutherland MK, Geoghegan JC, Yu C, Hayes T, Skonier JE, Shpektor D, Jonas M, Kovacevich BR, Staehling-Hampton K, Appleby M, Brunkow ME, Latham JA. Osteocyte control of bone formation via sclerostin, a novel BMP antagonist. *EMBO J* 2003; 22:6267-76.
149. Mason JJ, Williams BO. SOST and DKK: antagonists of LRP family signaling as targets for treating bone disease. *J Osteoporos* 2010; 4:601-20.
150. Bernstein CN, Sargent M, Leslie WD. Serum osteoprotegerin increased in Crohn's disease: a populationbased case control study. *Inflamm Bowel Dis* 2005; 11:325-30.
151. 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.

152. 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.
153. Ryan BM, Russel MG, Schurgers L, Wichers M, Sijbrandij J, Stockbrugger RW, Schoon E. Effect of antitumour necrosis factor-alpha therapy on bone turnover in patients with active Crohn's disease: a prospective study. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:851-7.
154. Abreu MT, Geller JL, Vasiliasuskas EA, Kam LY, Vora P, Martyak LA, Yang H, Hu B, Lin YC, Keenan G, Price J, Landers CJ, Adams JS, Targan SR. Treatment with infliximab is associated with increased markers of bone formation in patients with Crohn's disease. *J Clin Gastroenterol* 2006; 40:55-63.
155. Miheller P, Muzes G, Rácz K, Blázovits A, Lakatos P, Herszényi L, Tulassay Z. Changes of OPG and RANKL concentrations in Crohn's disease after infliximab therapy. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13:1379-84.
156. Thayu M, Leonard MB, Hyams JS, Crandall WV, Kugathasan S, Otley AR, Olson A, Johanns J, Marano CW, Heuschkel RB, Veereman-Wauters G, Griffiths AM, Baldassano RN; Reach Study Group. 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.
157. 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.
158. 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.
159. Schoon EJ, Blok BM, Geerling BJ, Russel MG, Stockbrugger RW, Brummer RJ. Bone mineral density in patients with recently diagnosed inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000; 119: 1203-8.
160. Dalle Carbonare L, Bertoldo F, Valenti MT, Zenari S, Zanatta M, Sella S, Giannini S, Cascio VL. Histomorphometric analysis of glucocorticoid induced osteoporosis. *Micron* 2005; 36:645-52.
161. O'Brien CA, Jia D, Plotkin LI, Bellido T, Powers CC, Stewart SA, Manolagas SC, Weinstein RS. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. *Endocrinology* 2004; 145:1835-41.
162. Patschan D, Loddenkemper K, Buttgerit F. Molecular mechanisms of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Bone* 2001; 29:498-505.
163. Sánchez-Cano D, Ruiz-Villaverde R, Olvera MC, Callejas JL, Cardeña C, Gómez M, Gonzalez J, Ortego N. Valoración de la densidad mineral ósea, marcadores de remodelado óseo, el sistema OPG/RANKL y el sTNF-RI en la enfermedad de Crohn. *Gastroenterol Hepatol* 2011; 34:3-9.
164. 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.

165. Semeao EJ, Jawad AF, Zemel BS, Neiswender KM, Piccoli DA, Stallings VA. Bone mineral density in children and young adults with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 1999; 5:161-6.
166. Bourges O, Dorgeret S, Alberti C, Hugot JP, Sebag G, Cézard JP. Low bone mineral density in children with Crohn's disease. *Arch Pediatr* 2004; 11:800-6.
167. Cowan FJ, Warner JT, Dunstan FD, Evans WD, Gregory JW, Jenkins HR. Inflammatory bowel disease and predisposition to osteopenia. *Arch Dis Child* 1997; 76:325-9.
168. Walther F, Fusch C, Radke M, Beckert S, Findeisen A. Osteoporosis in pediatric patients suffering from chronic inflammatory bowel disease with and without steroid treatment. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006; 43:42-51.
169. Sánchez-Cano D, Ruiz-Villaverde, R, Olvera MC, Callejas JL, Ortego N. Densidad mineral ósea y marcadores de remodelado óseo en la enfermedad de Crohn. *Scientia* 2009; 14:34-42.
170. Burnham JM, Shults J, Semeao E, Foster B, Zemel BS, Stallings VA, Leonard MB. Whole body BMC in pediatric Crohn disease: independent effects of altered growth, maturation, and body composition. *J Bone Miner Res* 2004; 19:1961-8.
171. Paganelli M, Albanese C, Borrelli O, Civitelli F, Canitano N, Viola F, Passariello R, Cucchiara S. Inflammation is the main determinant of low bone mineral density in pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13:416-23.
172. Bechtold S, Alberer M, Arenz T, Putzker S, Filipiak-Pittroff B, Schwarz HP, Koletzko S. Reduced muscle mass and bone size in pediatric patients with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2010; 16:216-225.
173. Vihinen MK, Kolho KL, Ashorn M, Verkasalo M, Raivio T. Bone turnover and metabolism in paediatric patients with inflammatory bowel disease treated with systemic glucocorticoids. *Eur J Endocrinol* 2008; 159:693-8.
174. Ward LM. Osteoporosis due to glucocorticoid use in children with chronic illness. *Horm Res* 2005; 64:209-21.
175. Ulitsky A, Ananthakrishnan AN, Naik A, et al. Vitamin D deficiency in patients with inflammatory bowel disease: association with disease activity and quality of life. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011; 35:308-316.
176. 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.
177. Levin AD, Wadhera V, Leach ST, Woodhead HJ, Lemberg DA, Mendoza-Cruz AC, Day AS. Vitamin D deficiency in children with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* 2011; 56:830-6.
178. Norman AW, Bouillon R, Whiting SJ, Vieth R, Lips P. 13th Workshop consensus for vitamin D nutritional guidelines. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2007; 103:204-5.
179. 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.

180. Bours PHA, Wienders JPM, Vermeijden JR, Van de Wiel A. Seasonal variation of serum 25-hydroxyvitamin D levels in adult patients with inflammatory bowel disease *Osteoporos Int* 2011; 22:2857-67.
181. 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.
182. 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.
183. McCarthy D, Duggan P, O'Brien M, Kiely M, McCarthy J, Shanahan F, Cashman KD. Seasonality of vitamin D status and bone turnover in patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005; 21:1073-83.
184. 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.
185. Nemetz A, Toth M, García-González MA, Zagoni T, Feher J, Peña AS, Tulassay Z. Allelic variation at the interleukin 1beta gene is associated with decreased bone mass in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 2001; 49:644-9.
186. Schulte CMS, Dignass AU, Goebell H, Röher HD, Schulte KM. Genetic factors determine extent of bone loss in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2000; 119:909-20.
187. Rodriguez-Bores L, Barahona-Garrido J, Yamamoto-Furusho JK. Basic and clinical aspects of osteoporosis in inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* 2007; 13:6156-65.
188. DeBoer MD, Li Y, Cohn S. Colitis causes delay in puberty in female mice out of proportion to changes in leptin and corticosterone. *J Gastroenterol* 2010; 45:277-84.
189. Bikle DD. Growth hormone/insulin-like growth factor-1/PTH axis in bone. *J Bone Miner Res* 2008; 23:581-3.
190. Wang Y, Nishida S, Boudignon BM, Burghardt A, Elalieh HZ, Hamilton MM, Majumdar S, Halloran BP, Clemens TL, Bikle DD. IGF-I receptor is required for the anabolic actions of parathyroid hormone on bone. *J Bone Miner Res* 2007; 22:1329-37.
191. Mascarenhas MR, Thayu M. Pediatric inflammatory bowel disease and bone health. *Nutr Clin Pract* 2010; 25:347-52.
192. 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.
193. de Jong DJ, Corstens FH, Mannaerts L, van Rossum LG, Naber AH. Corticosteroid-induced osteoporosis: does it occur in patients with Crohn's disease? *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 2011-5.

194. Stockbrügger RW, Schoon EJ, Bollani S, Mills PR, Israeli E, Landgraf L, Felsenberg D, Ljunghall S, Nygard G, Persson T, Graffner H, Bianchi Porro G, Ferguson A. Discordance between the degree of osteopenia and the prevalence of spontaneous vertebral fractures in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1519-27.
195. Robinson RJ, al-Azzawi F, Iqbal SJ, Kryswcki T, Almond L, Abrams K, Mayberry JF. Osteoporosis and determinants of bone density in patients with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 2500-6.
196. Habtezion A, Silverberg MS, Parkes R, Mikolainis S, Steinhart AH. Risk factors for low bone density in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2002; 8: 87-92.
197. Harpavat M, Keljo DJ, Ragueiro MD. Metabolic bone disease in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol* 2004; 38:218-24.
198. Williams JE, Wilson CM, Biassoni L, Suri R, Fewtrell MS. Dual energy x-ray absorptiometry and quantitative ultrasound are not interchangeable in diagnosing abnormal bones *Arch Dis Child* 2012 97: 822-824.
199. Kalkwarf HJ, Zemel BS, Gilsanz V, Lappe JM, Horlick M, Oberfield S, Mahboubi S, Fan B, Frederick MM, Winer K, Shepherd JA. The bone mineral density in childhood study: bone mineral content and density according to age, sex, and race. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92:2087-99.
200. Del Río L, Carrascosa A, Pons F, Gussinyé M, Yeste D, Doménech FM. Bone mineral density of the lumbar spine in Caucasian Mediterranean Spanish children and adolescents. Changes related to age, sex and puberty. *Pediatr Res* 1994; 35:362-366.
201. Rauch F, Plotkin H, DiMeglio L, Engelbert RH, Henderson RC, Munns C, Wenkert D, Zeitler P. Fracture prediction and the definition of osteoporosis in children and adolescents: the ISCD 2007 Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom* 2008; 11:22-28.
202. Wren TA, Liu X, Pitukcheewanont P, Gilsanz V. Bone densitometry in pediatric populations: discrepancies in the diagnosis of osteoporosis by DXA and CT. *J Pediatr* 2005; 146:776-9.
203. Gordon CM, Bachrach LK, Carpenter TO, Crabtree N, El-Hajj Fuleihan G, Kutilek S, Lorenc RS, Tosi LL, Ward KA, Ward LM, Kalkwarf HJ. Dual energy X-ray absorptiometry interpretation and reporting in children and adolescents: the 2007 ISCD Pediatric Official Positions. *J Clin Densitom* 2008; 11:43-58.
204. Zemel BS, Leonard MB, Kelly A, Lappe JM, Gilsanz V, Oberfield S, Mahboubi S, Shepherd JA, Hangartner TN, Frederick MM, Winer KK, Kalkwarf HJ. Adjustment for height in the clinical assessment of DXA measures of bone mass and density in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95:1265-73.
205. Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S, Leonard MB, Bishop NJ, Bianchi ML, Kalkwarf HJ, Langman CB, Plotkin H, Rauch F, Zemel BS, Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Hans DB,

- Silverman S.. International Society for Clinical Densitometry 2007 adult and pediatric official positions. *Bone* 2008; 43:1115-21.
206. Etzel JP, Larson MF, Anawalt BD, Collins J, Dominitz JA. Assessment and Management of Low Bone Density in Inflammatory Bowel Disease and Performance of Professional Society Guidelines. *Inflamm Bowel Dis* 2011; 17:2122-9.
207. Sylvester FA, Leopold S, Lincoln M, Hyams JS, Griffiths AM, Lerer T. A two-year longitudinal study of persistent lean tissue deficits in children with Crohn's disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7:452-5.
208. Thayu M, Denson LA, Shults J, Zemel BS, Burnham JM, Baldassano RN, Howard KM, Ryan A, Leonard MB.. Determinants of changes in linear growth and body composition in incident pediatric Crohn's disease. *Gastroenterology* 2010; 139:430-8.
209. Burnham JM, Shults J, Semeao E, Foster BJ, Zemel BS, Stallings VA, Leonard MB.. Body-composition alterations consistent with cachexia in children and young adults with Crohn disease. *Am J Clin Nutr* 2005; 82:413-20.
210. Dresner-Pollak R, Karmeli F, Eliakim R, Ackerman Z, Rachmilewitz D. Increased urinary N telopeptide cross-linked type 1 collagen predicts bone loss in patients with inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95:699-704.
211. Montecinos BR, Zeni SN. Marcadores bioquímicos del remodelamiento óseo. Utilidad clínica. *Acta Bioquím Clín Latinoam* 2009; 43: 177-93.
212. Seibel MJ. Biochemical markers of bone turnover. Part II: Clinical applications in the management of osteoporosis. *Clin Biochem Rev* 2006; 27: 123-38.
213. Vasikaran SD. Utility of biochemical markers of bone turnover and bone mineral density in management of osteoporosis. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2008; 45: 221-58.
214. Bregenzer N, Erban P, Albrich H, Schmitz G, Feuerbach S, Schölmerich J, Andus T. Screening for osteoporosis in patients with inflammatory bowel disease by using urinary N-telopeptides. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14:599-605.
215. Miheller P, Tóth M, Molnár E, Zágoni T, Rác K, Tulassay Z. Serum bone marker measurements in bone metabolism disorders associated with inflammatory bowel diseases. *Orv Hetil* 2001; 142:1557-60.
216. 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; 12:5680-6.
217. Misra M, Pacaud D, Petryk A, Collett-Solberg PF, Kappy M; Drug and Therapeutics Committee of the Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Vitamin D deficiency in children and its management review of current knowledge and recommendations. *Pediatrics* 2008; 122:398-417.
218. Wagner CL, Greer FR. Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 2008; 122:1142-52.

219. Cameron MA, Paton LM, Nowson CA, Margerison C, Frame M, Wark JD. The effect of calcium supplementation on bone density in premenarcheal females: a co-twin approach. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89:4916–4922.
220. Mazziotti G, Angeli A, Bilezikian JP, Canalis E, Giustina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: an update. *Trends Endocrinol Metab* 2006; 17:144-9.
221. Iuliano-Burns S, Saxon L, Naughton G, Gibbons K, Bass SL. Regional specificity of exercise and calcium during skeletal growth in girls: a randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2003; 18:156-62.
222. Specker B, Binkley T. Randomized trial of physical activity and calcium supplementation on bone mineral content in 3- to 5-yearold children. *J Bone Miner Res* 2003; 18:885-92.
223. Newby EA, Sawczenko A, Thomas AG, Wilson D. Interventions for growth failure in childhood Crohn's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; 3:CD003873.
224. Whitten KE, Leach ST, Bohane TD, Woodhead HJ, Day AS. Effect of exclusive enteral nutrition on bone turnover in children with Crohn's disease. *J Gastroenterol* 2010; 45:399-405.
225. Cosnes J. Smoking, physical activity, nutrition and lifestyle: environmental factors and their impact on IBD. *Dig Dis*. 2010; 28:411-7.
226. Franchimont N, Putzeys V, Collette J, Vermeire S, Rutgeerts P, De Vos M, Van Gossum A, Franchimont D, Fiasse R, Pelckmans P, Malaise M, Belaiche J, Louis E. Rapid improvement of bone metabolism after infliximab treatment in Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20:607-14.
227. Thayu M, Shults J, Burnham JM, Zemel BS, Baldassano RN, Leonard MB. Gender differences in body composition deficits at diagnosis in children and adolescents with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2007; 13:1121-8.
228. Fisher JE, Rogers MJ, Halasy JM, Luckman SP, Hughes DE, Masarachia PJ, Wesolowski G, Russell RG, Rodan GA, Reszka AA. Alendronate mechanism of action: geranylgeraniol, an intermediate in the mevalonate pathway, prevents inhibition of osteoclast formation, bone resorption, and kinase activation in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999; 96:133-138.
229. Bachrach LK, Ward LM. Clinical review 1: bisphosphonate use in childhood osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:400-409.
230. Phillipi CA, Remington T, Steiner RD. Bisphosphonate therapy for osteogenesis imperfecta. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 4:CD005088.
231. Thornton J, Ashcroft DM, Mughal MZ, Elliott RA, O'Neill TW, Symmons D. Systematic review of effectiveness of bisphosphonates in treatment of low bone mineral density and fragility fractures in juvenile idiopathic arthritis. *Arch Dis Child* 2006; 91:753-761.
232. Ward L, Tricco AC, Phuong P, Cranney A, Barrowman N, Gaboury I, Rauch F, Tugwell P, Moher D. Bisphosphonate therapy for children and adolescents with secondary osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 4:CD005324.

233. Cimaz R, Guez S. Diagnosis and treatment of juvenile osteoporosis. *Arch Pediatr* 2005; 12:585-93.
234. Conde Valero A, Ortego Centeno N, Callejas Rubio JL, Mezquita Raya P, Muñoz Torres M. Adecuación del tratamiento corticoideo a las guías de práctica clínica. Influencia en la dosis acumulada de corticoides orales y efectos adversos sobre la masa ósea. *Rev Inst Nal Enf Resp Mex* 2003; 16:130-5.
235. Carrascosa A, Fernández JM, Fernández C, Ferrández A, López-Siguero JP, Sánchez E, Sobradillo B, Yeste D Estudios españoles de crecimiento 2008. Nuevos patrones antropométricos. *Endocrinol Nutr* 2008; 55:484-506.
236. Ali T, Lam D, Bronze MS, Humphrey MB. Osteoporosis in inflammatory bowel disease. *Am J Med* 2009; 122:599-604.
237. Sinnott BP, Licata AA. Assessment of bone and mineral metabolism in inflammatory bowel disease: case series and review. *Endocr Pract* 2006; 12:622-9.
238. 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.
239. Bjarnason I, Macpherson A, Mackintosh C, Buxton-Thomas M, Forgacs I, Moniz C. Reduced bone density in patients with inflammatory bowel disease. *Gut* 1997; 40:228-33.
240. Sampaio PG, Fleius ML. Osteoporosis and inflammation. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2010; 54:123-32.
241. Massironi S, Rossi RE, Cavalcoli FA, Della Valle S, Fraquelli M, Conte D. Nutritional deficiencies in inflammatory bowel disease: Therapeutic approaches. *Clin Nutr.* 2013. doi: 10.1016/j.clnu.2013.03.020.
242. Valentini L, Schaper L, Buning C, Hengstermann S, Koernicke T, Tillinger W, Guglielmi FW, Norman K, Buhner S, Ockenga J, Pirlich M, Lochs H. Malnutrition and impaired muscle strength in patients with Crohn's disease and ulcerative colitis in remission. *Nutrition.* 2008; 24:694-702.
243. Lochs Herbert. Basics in Clinical Nutrition: nutritional support in inflammatory bowel disease. *SPEN* 2010; 5:100-3.
244. Gomollón F, Gisbert JP. Anemia and inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol* 2009; 15:4659-65.
245. Levy E, Rizwan Y, Thibault L, Lepage G, Brunet S, Bouthillier L, Seidman E. Altered lipid profile, lipoprotein composition, and oxidant and antioxidant status in pediatric Crohn disease. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:807-15.
246. Tuzun A, Uygun A, Yesilova Z, Ozel AM, Erdil A, Yaman H, Bagci S, Gulsen M, Karaeren N, Dagalp K. Leptin levels in the acute stage of ulcerative colitis. *Gastroenterology* 2004; 19:429-32.

247. Barbier M, Vidal H, Desreumaux P, Dubuquoy L, Bourreille A, Colombel JF, Cherbut C, Galmiche JP. Overexpression of leptin mRNA in mesenteric adipose tissue in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterol Clin Biol* 2003; 27: 987-91.
248. Biesiada G, Czepiel J, Ptak-Belowska A, Targosz A, Krzysiek-Maczka G, Strzalka M, Konturek SJ, Brzozowski T, Mach T. Expression and release of leptin and proinflammatory cytokines in patients with ulcerative colitis and infectious diarrhea. *J Physiol Pharmacol* 2012; 63:471-81.
249. Karmiris K, Koutroubakis IE, Xidakis C, Polychronaki M, Voudouri T, Kouroumalis EA. Circulating levels of leptin, adiponectin, resistin, ghrelin in inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12: 100-5.
250. Chouliaras G, Panayotou I, Margoni D, Mantzou E, Pervanidou P, Manios Y, Chrousos GP, Roma E. Circulating leptin and adiponectin and their relation to glucose metabolism in children with Crohn's disease and ulcerative colitis. *Pediatr Res* 2013; doi: 10.1038/pr.2013.114.
251. Ben Hamida KS, Serghini M, Ksontini I, Kedadi H, Ben Yaghlène L, Bougassas W, Dougui MH. Bone loss owing to inflammatory bowel disease: prospective study, 50 cases. *Tunis Med* 2009; 87:144-8.
252. Primas C, Novacek G, Schweiger K, Mayer A, Eser A, Papay P, Gratzner C, Angelberger S, Dejaco C, Reinisch W, Vogelsang H. Renal insufficiency in IBD - Prevalence and possible pathogenetic aspects. *J Crohns Colitis* 2013; doi: 10.1016/j.crohns.2013.05.001.
253. Cirillo M, Iudici M, Marcarelli F, Laudato M, Zincone F. Nephrolithiasis in patients with intestinal diseases. *G Ital Nefrol* 2008; 25:42-8.
254. Henriksen M, Jahnsen J, Lygren I, Stray N, Sauar J, Vatn MH, Moum B. C-reactive protein: a predictive factor and marker of inflammation in inflammatory bowel disease. Results from a prospective population-based study. *Gut* 2008; 57:1518-23.
255. Vermeire S, Van Assche G, Rutgeerts P. C-reactive protein as a marker for inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2004; 10:661-5.
256. Mushtaq T, Ahmed SF. The impact of corticosteroids on growth and bone health. *Arch Dis Child*. 2002; 87:93-6.
257. Weldon D. The effects of corticosteroids on bone growth and bone density. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009; 103:3-11
258. Tilg H, Moschen AR, Kaser A, Pines A, Dotan I. Gut, inflammation and osteoporosis: basic and clinical concepts. *Gut* 2008; 57:684-94.
259. Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007; 357:266-81.
260. Querfeld U. Vitamin D and inflammation. *Pediatr Nephrol*. 2013; 28:605-10.
261. Pappa HM, Gordon CM, Saslowsky TM, Zholudev A, Horr B, Shih MC, Grand RJ. Vitamin D status in children and young adults with inflammatory bowel disease. *Pediatrics*. 2006; 118:1950-61.

262. Pappa HM, Grand RJ, Gordon CM. Report on the vitamin D status of adult and pediatric patients with inflammatory bowel disease and its significance for bone health and disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2006; 12:1162-74.
263. Pappa HM, Bern E, Kamin D, Grand RJ. Vitamin D status in gastrointestinal and liver disease. *Curr Opin Gastroenterol*. 2008; 24:176-83.
264. Pappa HM, Gordon CM. Pediatrics: Supplements: when will vitamin D have its day in the sun? *Nat Rev Endocrinol*. 2010; 6:539-40.
265. Pappa HM, Saslowsky TM, Filip-Dhima R, DiFabio D, Lahsinoui HH, Akkad A, Grand RJ, Gordon CM. Efficacy and harms of nasal calcitonin in improving bone density in young patients with inflammatory bowel disease: a randomized, placebo-controlled, double-blind trial. *Am J Gastroenterol*. 2011; 106:1527-43.
266. Pappa HM, Langereis EJ, Grand RJ, Gordon CM. Prevalence and risk factors for hypovitaminosis D in young patients with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2011; 53:361-4.
267. Pappa HM, Mitchell PD, Jiang H, Kassiff S, Filip-Dhima R, DiFabio D, Quinn N, Lawton RC, Varvaris M, Van Straaten S, Gordon CM. Treatment of vitamin D insufficiency in children and adolescents with inflammatory bowel disease: a randomized clinical trial comparing three regimens. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97:2134-42.
268. Laakso S, Valta H, Verkasalo M, Toiviainen-Salo S, Viljakainen H, Mäkitie O. Impaired bone health in inflammatory bowel disease: a case-control study in 80 pediatric patients. *Calcif Tissue Int*. 2012; 91:121-30.
269. Song Q, Sergeev IN. Calcium and vitamin D in obesity. *Nutr Res Rev*. 2012; 25:130-41.
270. Kouda K, Nakamura H, Fujita Y, Ohara K, Iki M. Vitamin D status and body fat measured by dual-energy X-ray absorptiometry in a general population of Japanese children. *Nutrition*. 2013; 29:1204-8.
271. Jung Won Yoon, Sung Woo Kim, Eun Gyong Yoo, Moon Kyu Kim. Prevalence and risk factors for vitamin D deficiency in children with iron deficiency anemia. *Korean J Pediatr*. 2012; 55: 206–11.
272. Koutroubakis IE, Malliaraki N, Dimoulios PD, Karmiris K, Castanas E, Kouroumalis EA. Decreased total and corrected antioxidant capacity in patients with inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci*. 2004; 49:1433-7.
273. Yorulmaz E, Adali G, Yorulmaz H, Ulasoglu C, Tasan G, Tuncer I. Metabolic syndrome frequency in inflammatory bowel diseases. *Saudi J Gastroenterol*. 2011; 17:376-82.
274. Yamada H, Kotaki H, Furitsu H, Sawada Y, Iga T. Mechanism of the uricosuric action of the anti-inflammatory drug E3040 used to treat inflammatory bowel disease I: study using a rat model of hyperuricemia. *Biopharm Drug Dispos*. 1999; 20:77-83.

275. Yamada H, Kotaki H, Furitsu H, Sawada Y, Iga T. Mechanism of the uricosuric action of E3040, a drug used to treat inflammatory bowel disease II: study using DBA/2N mice. *Biopharm Drug Dispos.* 1999; 20:271-6.
276. Neve A, Corrado A, Cantatore FP. Osteocalcin: skeletal and extra-skeletal effects. *J Cell Physiol.* 2013; 228:1149-53.
277. Naderi N, Farnood A, Habibi M, Derakhshan F, Balaii H, Motahari Z, Agah MR, Firouzi F, Rad MG, Aghazadeh R, Zojaji H, Zali MR. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms in Iranian patients with inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008; 23:1816-22.
278. Pei FH, Wang YJ, Gao SL, Liu BR, DU YJ, Liu W, Yu HY, Zhao LX, Chi BR. Vitamin D receptor gene polymorphism and ulcerative colitis susceptibility in Han Chinese. *J Dig Dis.* 2011; 12:90-8.
279. Hughes DJ, McManus R, Neary P, O'morain C, O'sullivan M. Common variation in the vitamin D receptor gene and risk of inflammatory bowel disease in an Irish case-control study. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2011; 23:807-12.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN Y MOTIVACIÓN DE LA TESIS

En los últimos años ha aumentado el interés por conocer las alteraciones del metabolismo osteomineral en los pacientes afectos de enfermedad inflamatoria intestinal (EII), debido entre otras razones a que un gran número estos pacientes presentan una enfermedad metabólica ósea como epifenómeno de su proceso de base. Así, se estima que la prevalencia de EII subyacente estaría en torno al 40-50% en caso de osteopenia y al 5 al 30% en caso de osteoporosis en la población adulta. Esto se traduce en un aumento del riesgo de fracturas óseas, más frecuentes en columna dorsolumbar.

En pacientes pediátricos existen escasos estudios al respecto. Se ha observado una reducción en la mineralización ósea, así como una densidad mineral ósea (DMO) disminuida en columna lumbar. Esto da lugar a un retraso en la maduración ósea y, a su vez, a un retraso en el inicio de la pubertad. En esta población también se ha observado un aumento en la frecuencia de fracturas vertebrales. Las consecuencias a corto y largo plazo del descenso de masa ósea adquieren una mayor importancia en esta etapa de la vida.

Por todo ello es de interés la realización de un estudio más profundo sobre el metabolismo óseo en los pacientes pediátricos y, en especial, en aquellos afectos de EII, a fin de identificar los posibles factores de riesgo implicados en el ulterior desarrollo de una enfermedad metabólica ósea y su impacto en el perfil de biomarcadores sanguíneos óseos y proinflamatorios para, con todo ello, ayudar a la realización de protocolos de detección precoz y/o estrategias preventivas.

Nuestro objetivo es valorar el perfil metabólico mineral y óseo en niños con EIIC mediante parámetros clínicos, analíticos y densitométricos. Así como determinar la posible influencia de los factores implicados en la EII en el metabolismo mineral y óseo de sujetos en crecimiento afectos de esta enfermedad. En función de lo anterior, plantear estrategias de diagnóstico precoz de enfermedad ósea de los pacientes en edad pediátrica, así como proponer medidas preventivas a fin de lograr una adecuada mineralización ósea.

CONTENIDO DE LA INVESTIGACIÓN

Se trata de un estudio transversal, descriptivo controlado, en el que se obtienen los parámetros de interés de los pacientes con EII en seguimiento por la Unidad de Gastroenterología Pediátrica (población total) del Hospital Universitario Reina Sofía (HURS), comparándolos con un grupo control procedente de los Centros de Atención Primaria del Distrito de Córdoba.

Ha contado con un total de 89 participantes. 39 afectos de EII, de entre 3 y 17 años con una media de edad de 12,30 años, de ellos 20 eran varones (51%) y 19 eran niñas (49%) El grupo control está formado por 46 niños sanos de entre 3 y 17 años con una media de edad de 11,17 años y mostró una distribución por sexos del 50%, con 23 niños y 23 niñas.

En cada uno de los sujetos participantes se llevó a cabo una historia clínica completa, una toma de medidas antropométricas, una bioimpedanciometría para la obtención de la composición corporal y una toma de muestras de sangre y orina. En plasma se determinaron: hemograma, glucosa, urea, creatinina, iones, calcio y fósforo, magnesio, fosfatasa alcalina, urato, PTH, osteocalcina, T₄, TSH, cortisol, insulina, albúmina, prealbúmina, proteínas, metabolismo lipídico y férrico, PCR, orosomucoide, betacrosslaps, vitamina D, leptina y su receptor soluble. IL-6, FGF23, osteoprotegerina, esclerostina y RANK ligando. En orina: glucosa, urea, creatinina, iones, calcio y fósforo, proteínas totales, microalbuminuria y urato.

Se completó el estudio con la realización de una radiografía de mano y muñeca izquierda para la determinación de la edad ósea y una densitometría ósea para valorar la densidad mineral del hueso.

Los datos recogidos se analizaron estadísticamente mediante el paquete estadístico SPSS versión 15.0.

Con respecto al estudio intergrupo encontramos unos niveles significativamente más bajos en los niños enfermos en calcemia, fosfatasa alcalina, albúmina, receptor soluble de leptina, hierro y masa magra. Los parámetros que se encuentran elevados de forma significativa en los pacientes con EII fueron: RANK ligando, insulinemia basal, PCR y orosomucoide.

En el estudio intragrupo se observó una asociación positiva del calcidiol con la albúmina, las proteínas totales y la sideremia, por el contrario con el orosomucoide fue negativa. Encontramos una correlación positiva del índice HOMA con la osteocalcina, la masa magra y la masa grasa. Igualmente se halló una asociación positiva entre la uricosuria y la uricemia.

CONCLUSIÓN

El perfil bioquímico osteo-mineral es diferente a la población control, mostrando los casos una menor calcemia, menor concentración de fosfatasa alcalina total y mayor de RANKL. La 25(OH)-vitamina D se correlaciona positivamente con las concentraciones séricas de hierro, albúmina y proteínas totales, lo cual no se observa en la población control; y negativamente con marcadores de actividad de la EICI, como son la alfa-glicoproteína ácida (orosomucoide) y la VSG (velocidad de sedimentación globular), sugiriendo que la citada vitamina ejerce su ya conocido carácter antiinflamatorio e inmunomodulador también en esta patología.

Se observa una mayor insulinorresistencia y una mayor uricosuria en los pacientes con respecto a los controles. La osteocalcina muestra relación directa e independiente con el índice HOMA en los casos.

La EICI pediátrica muestra una elevación significativa en suero de orosomucoide y de PCR (proteína C reactiva) en situación basal, probablemente debida a la actividad inflamatoria de base.

Se confirma el efecto deletéreo que en el tejido óseo (según *z-score* calculado en la densitometría) supone un mayor índice de actividad de EICI (según PUCAI o PCDAI) y una mayor dosis corticoidea. Esta última se perfila como el factor más nocivo en hueso al considerarse la dosis acumulada de corticoides.

En resumen, la EII en la edad pediátrica posee rasgos diferenciales en la esfera metabólica ósea con implicaciones en otras vertientes.