



Germans Trias i Pujol
Hospital

UAB

Universitat Autònoma de Barcelona

Tesis doctoral

Facultat de Medicina

Departamento de Medicina

Programa de Doctorado en Medicina Interna

Director: Profesor Josep Maria Ribera Santasusana (UAB)

Doctor Alejandro Olivé Marqués (UAB)

Variaciones de la masa ósea en el trasplante de progenitores hematopoyéticos

Susana Holgado Pérez

Badalona, 10 de julio del 2015

A mis padres, M^a Gracia y Pedro, por su entrega incondicional y amor infinito

A Adrià, Pol y Martina, mis grandes tesoros, por darme grandes dosis de positividad, comprensión, amor y estímulo para que llevara a cabo este proyecto.

1 Índice

1	Índice	3
2	Agradecimientos	7
3	Prólogo	11
4	Introducción	12
	4.1 Osteoporosis	12
	4.1.1 Generalidades	12
	4.1.2 Osteoporosis en el trasplante de órgano sólido	20
4.2	Trasplante de progenitores hematopoyéticos	25
	4.2.1 Generalidades	25
	4.2.2 Complicaciones	29
4.3	La enfermedad ósea en el trasplante de progenitores hematopoyéticos.....	36
	4.3.1 Pérdida de la masa ósea en el trasplante autogénico.....	37
	4.3.2 Pérdida de la masa ósea en el trasplante alogénico.....	39
	4.3.3 Efecto del trasplante de progenitores hematopoyéticos sobre las citocinas y las células estromales de la médula ósea.	42
	4.3.4 Hipogonadismo.....	45
	4.3.5 Enfermedad de injerto contra el huesped.....	47
	4.3.6 Fracturas.....	48
5	Hipótesis	49

6	Objetivos.....	52
7	Material y métodos	53
7.1	Diseño del estudio	53
7.2	Sujetos de estudio	54
7.3	Métodos.....	55
7.3.1	Visitas en consultas externas pretrasplante, y a los 6 y 12 meses	55
7.3.2	Obtención de las muestras	56
7.3.3	Marcadores de remodelado óseo	57
7.3.4	Determinaciones bioquímicas y hormonales	58
7.3.5	Osteoprotegerina (OPG).....	63
7.4	Densidad mineral ósea.....	64
7.5	Fracturas vertebrales.....	66
7.6	Estudio estadístico	67
7.7	Limitaciones.....	69
8	Resultados.....	71
8.1	Datos epidemiológicos	71
8.2	Valoración pretrasplante del estado hormonal y bioquímico.....	74
8.3	Valores de la densidad mineral ósea pretrasplante	76
8.4	Valoración pretrasplante de los marcadores de remodelado óseo, IFG-I y OPG.....	80
8.5	Cambios en los parámetros bioquímicos y hormonales a los 6 y 12 meses del trasplante.	82

8.6	Cambios de la densidad mineral ósea a los 6 y 12 meses del trasplante.....	84
8.7	Cambios de los marcadores de remodelado óseo..	90
8.7.1	Telopéptido aminoterminal del colágeno tipo I.	90
8.7.2	Propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I	91
8.7.3	Osteoprotegerina	92
8.7.4	Correlaciones de los valores de OPG, IGF-1, marcadores de remodelado óseo (NTX y PINP) y densidad mineral ósea.	92
8.7.5	Glucocorticoides y metabolismo óseo	94
8.7.6	Enfermedad de injerto contra el huesped.....	95
8.7.7	Investigar el porcentaje de fracturas vertebrales	98
9	Estudio de supervivencia.....	99
9.1	Supervivencia global	99
9.2	Supervivencia en el trasplante de progenitores hematopoyéticos autogénico	99
9.3	Supervivencia en el trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico	100
9.4	Mortalidad no debida a recaída e incidencia de recaída teniendo en cuenta riesgos competitivos.....	101
9.4.1	Serie global	101
9.4.2	Trasplante de progenitores hematopoyéticos autogénico.....	102

9.4.3	Trasplante de progenitores hematopoyéticos allogénico	103
10	Discusión	105
11	Conclusiones	119
12	Perspectivas	121
13	Anexos.....	122
13.1	Relación de figuras.....	122
13.2	Relación de tablas	124
14	Bibliografía.....	126

2 Agradecimientos

Al Dr. Josep Maria Ribera, por su visión crítica y rigurosidad que me han permitido llevar a puerto esta tesis. Y, por ayudar a un reumatólogo a comprender un poco más la Hematología.

Al Dr. Alejandro Olivé, por su estímulo constante para realizar esta tesis y apoyo incondicional. Por su capacidad docente inagotable y su entusiasmo efervescente. Por ser mi mentor “forever” y compañero imprescindible en mis andares reumatológicos.

Al Dr. Xavier Tena, por su gran valor personal y profesional. Por trasmitirme tanto sus conocimientos como el trato exquisito con los pacientes y ayudarme a pulir de forma meticulosa el texto. Siempre será un referente en mi vida profesional.

A Mireia Morgades que de forma incondicional me ha ayudado a realizar minuciosamente el estudio estadístico de esta tesis. Ha sido un pilar imprescindible del proyecto que presento hoy.

A la Dra. Anna Lafont, por iniciarme y enseñarme a querer el el metabolismo óseo. Por apoyarme en los momentos difíciles y por su forma peculiar ver las cosas.

A la Dra. Nuria Guanyabens porque siempre ha sido uno de mis referentes profesionales en el campo del metabolismo óseo y sus consejos han contribuido en el último empujón para acabar esta tesis.

A la Dra. Lourdes Mateo que se ha convertido en estos últimos años en compañera y amiga y un impulso imprescindible en mi vida reumatológica, a la Dra. Melania Martínez por entregarme cada día una dosis de energía positiva y a Dra. Jerónima Cañellas por los ratos compartidos con sus disquisiciones dentro y fuera de la reumatología.

A todos los los residentes y ex-residentes de reumatología, mi pequeña familia, en especial a Mónica Sanmartí, una estrella en mi cielo particular, Vera Ortiz, Marta Valls, Elena Riera, Meritxell Sallés, Eli García-Casares, Sonia Minguez, Anna Moltó que de una u otra forma me han ayudado a recoger muestras, introducir pacientes o que han permitido mi reclusión para escribir esta tesis.

Al Dr. Javier Grau y a Yolanda Alba que se encargaron de recoger las muestras y procesarlas.

A los técnicos del densitómetro Susana, Richard, Carmen, David, Eduardo a los que nunca les podré agradecer suficiente el “trabajo extra” que ha representado para ellos este proyecto.

Al Dr. Ricard Pérez-Andrés que me ha ayudado en la lectura de las radiografías. A la Dra Carmen Biosca, Dra. Marisa Granada y Dra. Cruz Pastor que me han aconsejado en el estudio de los marcadores del remodelado óseo, el estudio hormonal y de la vitamina D.

A nuestra secretaria Maite Pizarro, columna vertebral de nuestra familia reumatológica, por su comprensión y ayuda para buscar historias y hacerme el día a día mas llevadero.

A mi familia, Pedro, Zaira, Alberto, Yolanda y a la pequeña Berta que nacerá en octubre y que nos ha llenado de ilusión este largo año, por ayudarme a disfrutar de las cosas realmente importantes y porque siempre están ahí cuando los necesito.

A Yolanda porque por fin, podrá ver acabado un sueño que ha acompañado nuestras tertulias durante los últimos años.

3 Prólogo

Este es un proyecto que nace de una amistad hace ya más de una década que como esta tesis, se ha ido forjando durante años. El adentrarme en el mundo de la Hematología con la visión de un reumatólogo, ha significado para mí un enriquecimiento tanto en lo personal como en lo profesional.

Probablemente, hace tiempo que tendría que haber acabado este sueño pero, los avatares de la vida, no siempre te permiten llevar a cabo los propósitos como los habías planeado. No obstante, el deseo de realizarla y la firmeza de mis directores de tesis me han ayudado a cerrar el círculo.

Espero que todo aquel que lea esta tesis valore la generosidad de los pacientes que han participado en este estudio y su entrega incondicional en un momento muy especial de su vida. Son ellos, los verdaderos protagonistas de este proyecto. Y espero, transmitir con estas líneas una pequeña parte de la ilusión que ellos me han plasmado en estos años.

4 Introducción

4.1 Osteoporosis

4.1.1 Generalidades

La osteoporosis es una enfermedad del esqueleto que se caracteriza por una resistencia ósea disminuida

El término osteoporosis -que significa hueso poroso- se acuñó en Francia en 1820 atendiendo a la apariencia que presentaba el tejido óseo afectado bajo el microscopio óptico. Desde entonces hasta la actualidad, se han propuesto diversas definiciones con el fin de esclarecer el significado de la enfermedad. En 1994, una comisión de expertos de la Organización Mundial de la Salud propuso como criterio de definición de osteoporosis, una densidad mineral ósea igual o inferior a -2,5 desviaciones estándar respecto a la media de los valores de la población adulta joven¹; es lo que se denomina valor de T. En la última década, al adquirir protagonismo el concepto de calidad ósea, se decide incluir este concepto en la definición actual una enfermedad del esqueleto caracterizada por una resistencia ósea disminuida que predispone a las fracturas. La resistencia ósea integra la densidad y la calidad ósea².

La densidad mineral ósea viene determinada por el valor máximo alcanzado entre los 20 y 30 años establecido genéticamente de forma principal y la magnitud de la pérdida posterior. La calidad ósea engloba diversas características

La resistencia
ósea integra
calidad y
densidad
mineral ósea

del tejido óseo relacionadas con la macroarquitectura, la microarquitectura, los procesos de modelado y remodelado óseo y las propiedades tisulares³. La masa ósea baja es uno de los principales factores que predispone a la fractura aunque existen otras condiciones que incrementan el riesgo (Tabla 1). Entre ellos cabe destacar el antecedente de fractura por fragilidad después de los 40 años o de fractura de fémur en un familiar de primer grado y la edad avanzada⁴.⁵. Así, el antecedente de fractura aumenta el riesgo de padecer otra con una trascendencia que dependerá de la localización y la edad⁶.

Tabla 1. Factores de riesgo de fractura osteoporótica

	Riesgo elevado	Riesgo moderado
Factores mixtos*	Edad avanzada	Diabetes mellitus
	Antecedentes de fracturas	Tabaquismo
	Fractura de fémur materna	
	Bajo peso	
	Glucocorticoides	
	Recambio óseo elevado	
Asociados con densidad baja	Hipogonadismo en el varón	Género mujer
	Hiperparatiroidismo primario	Menopausia precoz
	Anorexia nerviosa	Amenorrea 1ª y 2ª
	Inmovilización prolongada	Artritis reumatoide
	Anticonvulsivantes	Hipertiroidismo
	Síndrome de malabsorción	Déficit de vitamina D
		Ingestión baja de calcio

□ Riesgo elevado: riesgo relativo ≥ 2
 Riesgo moderado: riesgo relativo >1 y <2

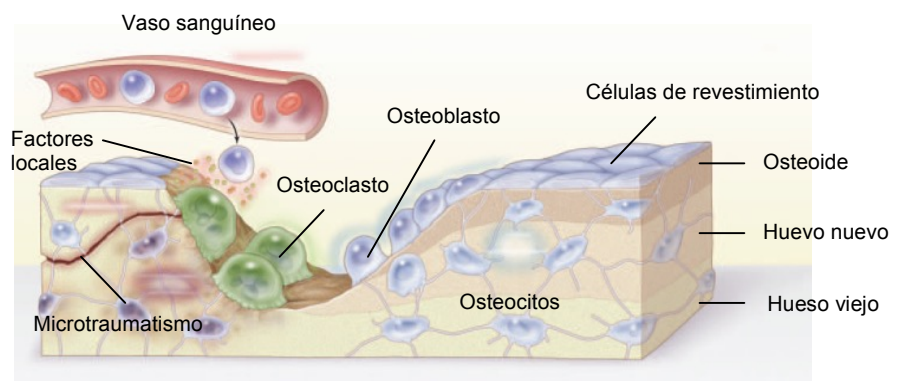
* Factores mixtos: densidad mineral ósea más un componente independiente

Los factores relacionados con la tendencia a las caídas y asociados con la producción de fracturas son considerados factores independientes.

El remodelado óseo resulta de la actividad de las unidades multinucleares básicas

El esqueleto es un tejido dinámico en continua renovación. Este proceso se conoce como remodelado óseo y permite mantener la homeostasis mineral y preservar la solidez del esqueleto. El remodelado óseo resulta de la actividad coordinada de un grupo de células que, de forma conjunta, se denominan unidades multinucleares básicas. Las células implicadas son los osteoclastos, que derivan de las células hematopoyéticas pluripotenciales y preceden al osteoblasto en el proceso de remodelado óseo; los osteoblastos, que proceden de las células mesenquimales del microambiente del esqueleto responsables de la formación ósea; los osteocitos, osteoblastos englobados en las lagunas de matriz ósea calcificada, que se encargan de identificar dianas de remodelado, mantener las propiedades estructurales del hueso y tienen unas prolongaciones citoplasmáticas que les permiten la interconexión entre sí y con las células de revestimiento óseo; y por último, las células de revestimiento que tapizan la superficie del hueso (Figura 1).

Figura 1. Ciclo de remodelado de la trabécula



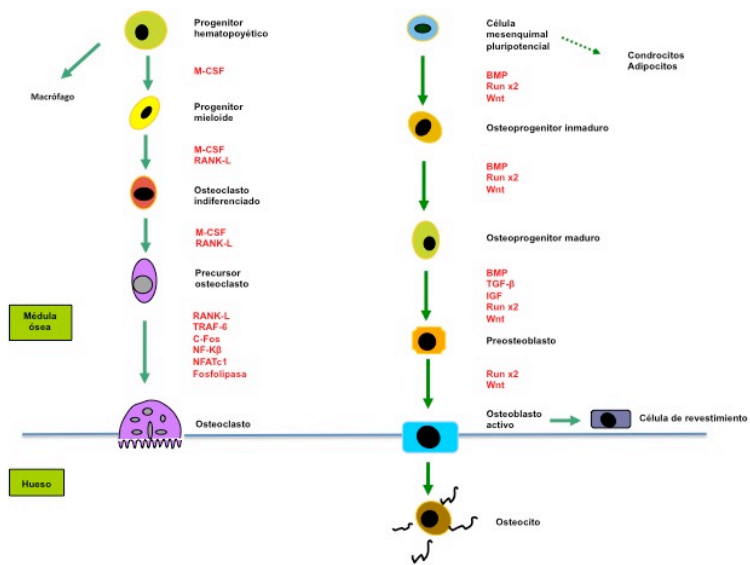
En la
diferenciación del
osteoblasto
participan
múltiples señales:
Runx2, TGF- β ,
vía Wnt y IGF

Las señales que determinan la diferenciación, función y muerte de las células y sus progenitores establecen el número de unidades que se activan, así como el balance óseo. Entre las señales que inducen la diferenciación del osteoblasto se encuentran entre otras, el factor de transcripción 2 relacionado con runt (Runx2), que se expresa de forma precoz en éste linaje celular⁷, las proteínas morfogénicas óseas, miembros de la superfamilia del factor transformador del crecimiento β (TGF- β), entre ellas la activina e inhibina, la vía Wnt- β -catenina^{8, 9}, glicoproteínas que forman una red de señales intracelulares que conducen a la interacción de la β -catenina con los factores de transcripción del núcleo, cuyo receptor de membrana es un complejo dual formado por la *low-density lipoprotein receptor-related protein 5/6* (Lrp 5/6) y la proteína *frizzled*. Su unión a dicha estructura produce una cascada de señales que preceden a la liberación de β -catenina que llega al núcleo e interacciona con miembros de la familia de los factores de transcripción, el factor potenciador linfoide/factor de células T (TcF/Lef) lo que provoca la síntesis de proteínas osteoformadoras¹⁰ y, por último, los factores de crecimiento de la insulina tipos I y II (IGF-I e IGF-II), sintetizados por las células óseas, que actúan como reguladores locales y ejercen efectos anabólicos sobre el hueso. El IGF-I e IGF-II aumentan el número de osteoblastos y la síntesis de colágeno tipo I y disminuyen su apoptosis¹¹. Por otro lado, la

hormona paratiroidea va a ejercer una acción directa sobre los precursores del osteoblasto e indirecta regulando factores agonistas como el IGF-I y antagonistas como la esclerostina¹².

El RANKL y el M-CSF son esenciales en la diferenciación del osteoclasto

En la última década se ha evidenciado que el miembro de la familia de ligandos del factor de necrosis tumoral, el ligando del receptor activador del factor nuclear $\kappa\beta$ (RANKL) y el factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF) son dos factores esenciales en la diferenciación del osteoclasto^{13,14,15} (Figura 2).



BMP: proteínas morfogenéticas óseas; **M-CSF:** factor estimulador de colonias de macrófagos; **RANK-L:** ligando del RANK; **TNF-β:** factor de crecimiento transformador β; **IGF:** factor de crecimiento de la insulina; **RANK:** receptor activador del factor nuclear $\kappa\beta$; **TRAF-6:** receptor del TNF asociado al factor 6; **Runx 2:** factor de transcripción 2 relacionado con Runt; **NF-Kβ:** cinasa activadora del NF-Kβ; **NFATc1:** factor activador de las células T

Figura 2. Maduración de las células progenitoras hematopoyéticas. Modificado de Pivonka P, Komarova SV. Bone 2010; 47: 181-189.

La expresión del RANKL en el osteoblasto coordina el remodelado óseo en un proceso denominado de acoplamiento

El RANKL es una proteína transmembrana tipo II que se expresa en los osteoblastos y precursores inmaduros, esencial para inducir la diferenciación del osteoclasto. Se sintetiza en las células estromales de la médula ósea y en los osteoblastos. Las hormonas y factores que estimulan la resorción ósea *in vivo* inducen la expresión de RANKL en los precursores osteogénicos. La expresión del RANKL en el osteoblasto coordina el remodelado óseo, por un lado estimulando al osteoclasto y por tanto la resorción ósea y por otro, al osteoblasto, en un proceso denominado de acoplamiento^{16, 17}. Sus receptores conocidos son el RANK y la osteoprotegerina (OPG).

La osteoprotegerina actúa como receptor señuelo del RANKL bloqueando la maduración del osteoclasto

El RANK es una proteína transmembrana de tipo I que se expresa en los osteoclastos y sus precursores, necesaria para la diferenciación y activación del osteoclasto al unirse al RANKL. Esta interacción, desencadena una señal intracelular, a través de unas proteínas adaptadoras conocidas como TRAF6 (receptor del TNF asociado al factor 6), lo que origina la activación de diferentes vías entre ellas, el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF-kB), y el factor nuclear de células T activadas (NFATc1) implicadas en la activación del osteoclasto.

La OPG es una proteína soluble que produce el osteoblasto y actúa como receptor señuelo del RANKL, bloqueando así la maduración del osteoclasto *in vitro* e

El cociente
RANKL/OPG
participa en la
regulación de la
resorción ósea

inhibiendo la resorción ósea fisiológica *in vivo*¹⁸. A diferencia de la mayoría de miembros de la familia del TNF, la OPG se secreta y circula *in vivo*. Se expresa en diversos tejidos como el pulmón, corazón, riñón, hígado, estómago, intestino, sistema nervioso, tiroides y hueso. Los estudios indican que existe un incremento de los valores de OPG en mujeres posmenopáusicas con elevado remodelado óseo¹⁹; además, la edad parece disminuir su síntesis. Aunque es controvertido el papel que juega la OPG circulante en el recambio óseo, en la última década se ha sugerido que pueda regular el tráfico intracelular del RANKL. Según esta hipótesis, en situaciones donde se incrementa la concentración de OPG, sería la encargada de mantener el RANKL sintetizado en el interior de las vesículas intracelulares y, en consecuencia, inactivo. Por el contrario, en ausencia de OPG, el RANKL se localizaría preferentemente en la membrana, donde es capaz de interaccionar con los precursores osteoclasticos²⁰.

Numerosos factores que modulan la expresión del cociente RANKL/OPG participan en la patogenia de las enfermedades óseas provocadas por el incremento de la resorción ósea (Tabla 2).

Tabla 2. Factores que modulan la expresión del sistema OPG/RANKL

	RANKL	OPG
Hormonas		
Vitamina D ₃	Aumenta	Aumenta
PTH	Aumenta	Disminuye
17 β- Estradiol	Disminuye	Aumenta
Citocinas		
TNF-α	Aumenta	Aumenta
IL-1	Aumenta	Aumenta
IL-6	Aumenta	_____
Factores crecimiento		
TGF-β	Disminuye	Aumenta
Otros		
Ciclosporina A	_____	Disminuye
Glucocorticoides	Aumenta	Disminuye

RANK-L: ligando del RANK; OPG: osteoprotegerina; PTH: hormona paratiroidea; TNF-α: factor de necrosis tumoral α; IL: interleucina; TNF-β : factor de crecimiento transformador β.

4.1.2 Osteoporosis en el trasplante de órgano sólido

Un tercio de los pacientes trasplantados desarrollará una fractura por fragilidad

En las últimas tres décadas, numerosos pacientes con enfermedades terminales han conseguido incrementar la esperanza de vida gracias a un trasplante. A pesar de que la tasa de supervivencia es excelente, el período postrasplante no está exento de complicaciones, entre ellas las fracturas óseas. La prevalencia de fracturas por osteoporosis tras un trasplante cardiaco, hepático o pulmonar se sitúa entre un 20-65%, según el órgano trasplantado (Tabla 3) ^{21, 22, 23, 24}.

Las fracturas
vertebrales
son las más
frecuentes

Esto significa que, aproximadamente un tercio de los pacientes trasplantados van a desarrollar una fractura por fragilidad. Las más frecuentes son las vertebrales y tienen lugar sobre todo, en el primer año postrasplante ^{24, 25}.

Tabla 3. Prevalencia de osteoporosis y fracturas tras el trasplante de órgano sólido

Tipo de trasplante	Osteoporosis (%)	Fractura vertebral (%)
Renal	11-56	3-29
Cardíaco	25-50	18-40
Hepático	11-52	24-65
Pulmonar	57-73	18-37

Múltiples
factores
contribuyen en
la pérdida de
masa ósea de
los pacientes
trasplantados

Existen numerosos factores que contribuyen a la patogenia de la pérdida de masa ósea en estos pacientes. Por un lado, la enfermedad crónica que presentan; por otro, la inmovilización, factores relacionados con el estado nutricional y hábitos de vida, alteraciones de la hormona paratiroidea y la vitamina D, así como, del eje pituitario-gonadal y, de forma muy relevante, el tratamiento inmunodepresor²⁶. Por último, se sugiere una predisposición individual en la disminución de la masa ósea que podría estar regulada genéticamente ²⁷.

En el período pretrasplante, las particularidades de la enfermedad de base contribuyen al desarrollo de la enfermedad ósea y las fracturas. La enfermedad crónica hepática condiciona alteraciones en el metabolismo de la

Las particularidades de la enfermedad de base condicionan la enfermedad ósea y las fracturas

vitamina D y en la absorción de calcio, malnutrición e hipogonadismo. La colestasis que tiene lugar en la cirrosis biliar primaria y la colangitis esclerosante primaria es un importante factor de riesgo para desarrollar fracturas después del trasplante²⁸. La enfermedad cardíaca determina inmovilización, anorexia, hipogonadismo y déficit de vitamina D, los cuales, junto a la utilización de diuréticos, son elementos importantes en el desarrollo de la pérdida de masa ósea posterior²⁹. En los pacientes con enfermedad pulmonar crónica, los glucocorticoides, junto a la hipoxia, la acidosis respiratoria, la malnutrición, el hipogonadismo y la inmovilización, contribuyen a la pérdida de masa ósea³⁰. La enfermedad renal presenta una serie de connotaciones que la diferencian del resto. En la mayoría de los casos, los pacientes presentan de forma previa al trasplante una osteodistrofia renal. El hiperparatiroidismo secundario, la enfermedad ósea adinámica, la amiloidosis por β -2 microglobulina, junto al hipogonadismo, la acidosis metabólica y diversos fármacos administrados de forma previa al trasplante como los diuréticos, la heparina, los glucocorticoides y la ciclosporina A contribuyen a dicha merma³¹. La nefropatía diabética es un factor añadido en la mayor incidencia de fractura en estos pacientes.

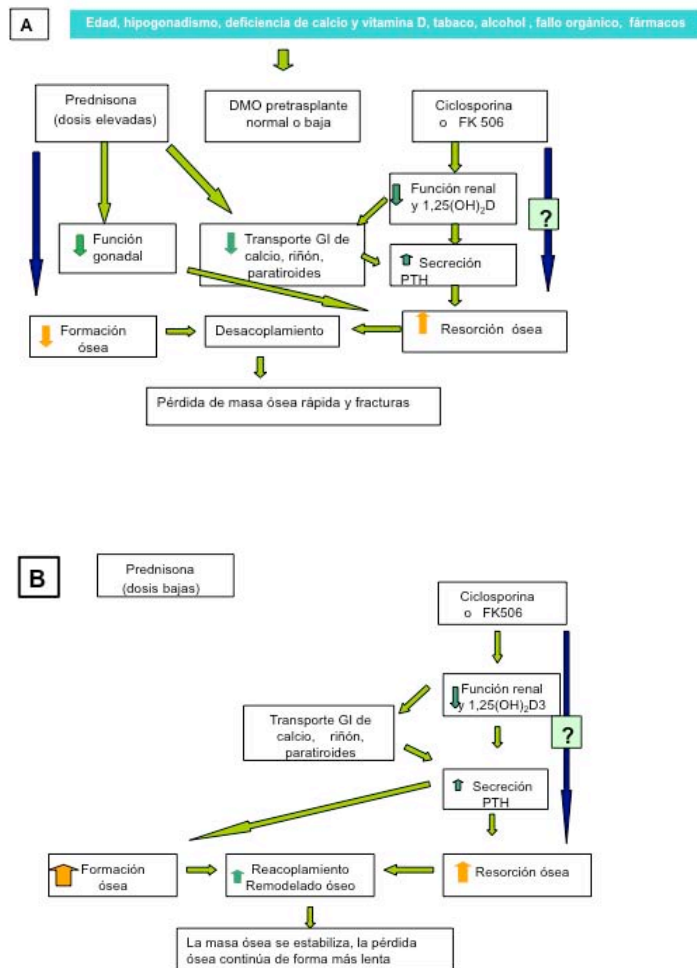
Tras el trasplante, la evolución de la densidad ósea varía dependiendo del órgano trasplantado. En el de corazón o hígado, tras una fase inicial de pérdida rápida, la

disminución de la masa ósea se enlentece y presenta una recuperación parcial a partir del segundo o tercer año. En el de riñón también se produce una pérdida rápida de masa ósea en columna lumbar que evoluciona de forma variable dependiendo de la pauta de inmunodepresión³².

El tratamiento inmunosupresor y los glucocorticoides son los principales factores implicados en la patogenia de las fracturas

El tratamiento inmunodepresor y los glucocorticoides son los principales factores implicados en la pérdida de masa ósea y las fracturas. La cantidad de glucocorticoides utilizada condiciona dos fases bien diferenciadas(Figura 3)³³.

Figura 3. Mecanismo de pérdida de masa ósea postrasplante: Fase precoz (A) y fase tardía (B)



GI: gastrointestinal; DMO: densidad mineral ósea; PTH: hormona paratiroidea

Durante los 6 primeros meses se produce un desequilibrio entre formación y resorción

Durante los primeros seis meses se produce un aumento del remodelado óseo, así como un desequilibrio entre formación y resorción. Los glucocorticoides se utilizan en la mayoría de los casos a dosis elevadas y desencadenan una profunda supresión de la formación ósea. Disminuye tanto el número de osteoblastos como su función y se reduce la replicación de sus precursores, la maduración y diferenciación. Los marcadores de resorción ósea aumentan en parte, debido a la disminución de la síntesis de OPG por los osteoblastos, como consecuencia de la disminución de la absorción intestinal de calcio condicionada tanto por la inhibición del transporte activo transcelular como de la síntesis de proteínas transportadoras, al aumento de la excreción urinaria de calcio debido al efecto directo sobre la reabsorción tubular³⁴,³⁵, así como consecuencia del hipogonadismo. Los glucocorticoides inhiben la secreción de las hormonas sexuales actuando de forma directa sobre las gónadas e indirecta sobre la pituitaria; aumentan la síntesis de somatostatina, que actuará sobre la hipófisis, disminuyendo la secreción de hormona de crecimiento, la cual ejerce una importante acción anabólica sobre el hueso³⁶.

De forma adicional, el efecto nefrotóxico de la ciclosporina A y FK-506 condiciona alteraciones de la función renal, lo cual disminuye la síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, inhibiendo a su vez el transporte de calcio intestinal. Todo ello

va a condicionar un modesto aumento de la secreción de la hormona paratiroidea.

La resorción ósea se mantiene elevada durante todo el proceso

En una segunda fase y de forma más gradual, los requisitos de glucocorticoides disminuyen, de manera que la función del osteoblasto se restablece y el efecto supresor de la formación ósea revierte. No obstante, el efecto adverso de la ciclosporina A y FK-506 continúa y la resorción ósea se mantiene elevada. La formación ósea también aumenta acoplándose de nuevo el recambio óseo disminuyendo la pérdida de masa ósea, de forma particular en la columna lumbar.

4.2 Trasplante de progenitores hematopoyéticos

4.2.1 Generalidades

El trasplante de progenitores hematopoyéticos sustituye la hemopoyesis del paciente

El trasplante de progenitores hematopoyéticos constituye una modalidad de tratamiento empleada en un número cada vez mayor de enfermedades malignas (hemopatías y tumores sólidos) y no malignas. Su fundamento es sustituir la hemopoyesis del paciente, en algunos casos defectuosa, pero también administrar tratamientos antineoplásicos, los cuales, de no efectuar un trasplante provocarían una mielosupresión prolongada. Una segunda acción con importancia en algunos tumores es el efecto antineoplásico de los progenitores hematopoyéticos

transfundidos, conocido genéricamente como efecto del injerto contra el tumor³⁷.

En el año 2012 se realizaron 2.945 trasplantes de progenitores hematopoyéticos, 1769 autogénicos y 1176 alogénicos, con un incremento anual cercano al 10%³⁷. En la Tabla 4 se especifican las enfermedades susceptibles de ser tratadas así, en la actualidad.

**Tabla 4.
Enfermedades
susceptibles de
tratarse con un
trasplante de
progenitores
hematopoyéticos**

Trasplante autogénico

- Leucemia aguda (linfoblástica y mieloblástica)
- Linfoma no hodgkiniano
- Linfoma de Hodgkin
- Mieloma múltiple
- Histiocitosis
- Amiloidosis
- Enfermedades autoinmunes

Trasplante alogénico

- Enfermedades congénitas (inmunodeficiencia congénita combinada, aplasia medular de Fanconi, talasemia mayor, drepanocitosis, eritroblastopenia de Blackfan-Diamond, neutropenia de Kostmann, osteopetrosis y otras)
- Leucemia aguda (linfoblástica y mieloblástica)
- Leucemia mieloide crónica
- Mielofibrosis idiopática
- Leucemia mielomonocítica juvenil
- Leucemia linfática crónica
- Linfoma no hodgkiniano
- Linfoma de Hodgkin
- Mieloma múltiple
- Histiocitosis
- Amiloidosis
- Síndromes mielodisplásicos
- Aplasia medular grave
- Hemoglobinuria paroxística nocturna

En función de la procedencia del donante el trasplante puede clasificarse en:

-Autogénico. Los progenitores hematopoyéticos proceden del propio paciente y, en general, se obtienen tras conseguir

El trasplante alogénico suma el efecto mieloablativo al inmunológico de las células inmunocompetentes

la remisión, completa o parcial, de la enfermedad que motivó el trasplante.

-Singénico o isogénico. Los progenitores hematopoyéticos se obtienen de un gemelo univitelino.

-Alogénico. Los progenitores hematopoyéticos proceden de un donante de la misma especie. Se puede distinguir entre trasplante emparentado, de un familiar compatible total o parcialmente, o no emparentado, fruto de una búsqueda en los registros internacionales de donantes o en los bancos de sangre de cordón umbilical.

La diferencia básica entre un trasplante autogénico y alogénico estriba en que en el primero el efecto antineoplásico se debe al tratamiento citorreductor y mieloablativo previo a la administración de los progenitores, mientras que el alogénico suma al anterior el efecto inmunológico mediado por células inmunocompetentes presentes en el inóculo del donante que se infunde al receptor. Es lo que se conoce como efecto del injerto contra el tumor.

Los progenitores hematopoyéticos pueden proceder de médula ósea, la sangre periférica, la sangre de cordón umbilical y del hígado fetal, aunque esta última fuente se ha abandonado en la actualidad.

Etapas del trasplante: acondicionamiento, infusión, pancitopenia y reconstitución inmunológica

Existen varias etapas en el desarrollo del procedimiento de este tipo de trasplante. La primera fase es el acondicionamiento, que corresponde a la administración

del tratamiento antineoplásico e inmunodepresor con dosis altas de quimioterapia asociada o no a radioterapia (habitualmente irradiación corporal total) con el objetivo de crear un espacio medular para las células progenitoras que se infundirán, destruir la hematopoyesis y células neoplásicas del receptor y, en los alogénicos, inmunodeprimir al receptor para que no rechace los progenitores hematopoyéticos del donante. En algunos casos se reduce la intensidad del tratamiento de acondicionamiento con el fin de disminuir la toxicidad (minitrasplante o trasplante con acondicionamiento de intensidad reducida) manteniendo el efecto del injerto frente al tumor.

La administración o infusión de los progenitores hematopoyéticos tiene lugar al finalizar el acondicionamiento, a través del catéter venoso central del paciente.

Dos semanas tras la infusión de células progenitoras hematopoyéticas se produce la recuperación hemoperiférica

La fase de pancitopenia o aplasia que sigue a la infusión de los progenitores hematopoyéticos tiene una duración variable que suele durar entre 10 y 15 días, o algo más si se emplean progenitores hematopoyéticos de sangre de cordón umbilical. Al cabo de unas dos semanas por término medio puede observarse la recuperación hemoperiférica de hematíes, leucocitos y, por último, plaquetas. Durante los seis primeros meses postrasplante tiene lugar la fase de reconstitución inmunológica, tanto de la

inmunidad humoral como celular, que varía en función del tipo de trasplante, y de la manipulación del inóculo (reconstitución más tardía en el alogénico, especialmente si se emplea sangre de cordón umbilical). Las alteraciones más significativas en esta fase son la disminución del número de linfocitos CD4+ con un número normal o elevado de linfocitos CD8+ y células citolíticas naturales (*natural killer*). En relación a las alteraciones de la inmunidad humoral, destaca un descenso de linfocitos CD20+, junto a un déficit de las inmunoglobulinas, sobre todo de IgG e IgA.

4.2.2 Complicaciones

Las complicaciones son numerosas y pueden aparecer tanto en la fase aguda del trasplante, una vez dado de alta el paciente o incluso de forma tardía, meses o años después. Son asimismo diferentes según el tipo de trasplante (autogénico, alogénico mieloablativo, alogénico con acondicionamiento de intensidad reducida) y según haya habido o no manipulación del inóculo (depleción T) (Tabla 5).

Tabla 5.
Complicaciones
del trasplante de
progenitores
hematopoyéticos

- **Fallo del implante**
 - Primario
 - Secundario
- **Recaída de la enfermedad de base**
- **Complicaciones precoces**
 - Infecciones (bacterianas, fúngicas, víricas, protozoos)
 - Náuseas y vómitos
 - Diarrea y dolor abdominal
 - Mucositis orofaríngea
 - Alopecia
 - Cistitis hemorrágica
 - Síndrome de hiperpermeabilidad capilar
 - Síndrome del implante
 - Hemorragia alveolar difusa
 - Microangiopatía trombótica
 - Síndrome de neumonía idiopática
 - Síndrome de disfunción multiorgánica
 - Síndrome de obstrucción sinusoidal hepática
 - Complicaciones neurológicas (infecciones del SNC, alteraciones cerebrovasculares, encefalopatía metabólica, toxicidad por fármacos y complicaciones inmunológicas)
 - Enfermedad del injerto contra el huésped aguda
- **Complicaciones tardías**
 - Enfermedad crónica del injerto contra el huésped
 - Infecciones víricas
 - Alteraciones neuroendocrinas (crecimiento y desarrollo sexual y tiroideo)
 - Alteraciones oftálmicas (cataratas, queratoconjuntivitis)
 - Problemas pulmonares (neumonitis intersticial tardía, enfermedad pulmonar restrictiva y obstructiva, bronquiolitis obliterante, bronquiolitis obliterante con neumonía organizativa)
 - Alteraciones musculoesqueléticas (miopatía y miositis, necrosis aséptica y osteoporosis)
 - Problemas dentarios
 - Transtornos autoinmunes
 - Segundas neoplasias
 - síndromes linfoproliferativos
 - síndromes mielodisplásicos y leucemias agudas
 - tumores sólidos
 - Alteraciones psiquiátricas (síndrome depresivo, ansiedad, síndrome confusional y otros).

La enfermedad del injerto contra el huésped (EICH) es una complicación debida a que los antígenos del receptor

La enfermedad de injerto contra el huésped es la complicación con mayor trascendencia clínica

son reconocidos como extraños por los linfocitos T del donante presentes en el inóculo. Y aunque, puede aparecer en el trasplante autogénico debido a los linfocitos autorreactivos o ser secundaria a la transfusión de hemoderivados no irradiados (razón por la que todas las transfusiones de hematíes y plaquetas en estos pacientes deben realizarse con hemoderivados irradiados), por su importancia clínica se hará referencia sólo a la EICH del trasplante alogénico. Ésta puede ser aguda o crónica y su incidencia varía en función de factores tales como el grado de compatibilidad entre donante y receptor, la edad, el tipo de profilaxis para evitarla y la cantidad de linfocitos T presentes en el inóculo, entre otros. La forma aguda aparece en general en los tres primeros meses (de media hacia la tercera semana) y se caracteriza por la afección de uno o más de los tres siguientes órganos diana: la piel, donde produce un eritema maculopapuloso, a veces con descamación, bullas y necrosis cutánea; intestino, donde se manifiesta por náuseas, vómitos e intolerancia a los alimentos (en las formas proximales) o por diarrea, rectorragia y dolor cólico (en las distales); y el hígado, donde se produce una colestasis. El diagnóstico debe confirmarse histológicamente y el tratamiento se basa en la administración de inmunodepresores (glucocorticoides y, si no hay respuesta, globulina antilinfocítica, FK506 o micofenolato, entre otros). La forma crónica aparece

La enfermedad crónica del injerto contra el huésped tiene lugar a partir del tercer mes

generalmente después del centésimo día del trasplante y puede seguir a la forma aguda o presentarse directamente como crónica. Además de la piel y el hígado, puede afectar a los ojos (síndrome seco y conjuntivitis), mucosas, pulmones y menos frecuentemente al intestino y sistema neuromuscular. El tratamiento se realiza también con fármacos inmunodepresores.

El incremento del número de supervivientes al trasplante ha puesto de manifiesto la aparición de un número cada vez mayor de complicaciones tardías, que aparecen meses o años después y pueden estar relacionadas con el propio trasplante, con la intensidad del acondicionamiento o tener un origen multifactorial:

- Las vías aéreas y los pulmones pueden verse afectados de forma crónica hasta en el 15-20% de los pacientes que reciben un trasplante debido a la quimioterapia, radioterapia, infecciones (bacterianas, víricas y fúngicas) y a EICH crónica. Puede manifestarse como neumonitis intersticial (casi exclusiva de los pacientes con la forma crónica) o como enfermedad pulmonar restrictiva u obstructiva y puede requerir en casos extremos un trasplante pulmonar.
- La reconstitución inmunológica, especialmente en los casos de trasplante alogénico, da lugar a la aparición de fenómenos de alorreactividad (reacción inmune de las células alogénicas trasplantadas contra el receptor), que

La reconstitución inmunológica da lugar a fenómenos de alorreactividad

se manifiestan por la producción de autoanticuerpos, en la mayor parte de los casos sin síntomas, aunque pueden dar lugar a miastenia *gravis*, polimiositis, púrpura trombocitopénica autoinmune y anemia hemolítica autoinmune, entre otras.

La disfunción gonadal repercute en la fertilidad irreversiblemente en la mayoría de los casos

- La disfunción neuroendocrina está relacionada con la intensidad del tratamiento de acondicionamiento, en particular con la irradiación. Puede comprometer la función tiroidea causando un hipotiroidismo, cuya frecuencia varía entre el 15% y el 85%, así como un mayor riesgo de desarrollo de tumores tiroideos benignos y malignos, lo que obligará a realizar un seguimiento de la función tiroidea durante el resto de la vida. Otra de las manifestaciones fundamentales de la alteración neuroendocrina es la disfunción gonadal, con repercusión en el desarrollo puberal y la fertilidad de estos pacientes que, en el caso de esta última queda irreversiblemente dañada en la mayor parte de los casos y hará preciso además la administración, en las pacientes en edad fértil, de tratamiento hormonal sustitutivo. Por otra parte, la administración de glucocorticoides previamente al trasplante o como tratamiento de la EICH y la irradiación craneal pueden ser causa de una insuficiencia adrenal y del eje hipotalámico-hipofisario, respectivamente.

Las segundas neoplasias son uno de los principales problemas a largo plazo

- Se han descrito alteraciones de la función cardiaca, en concreto enfermedad coronaria e insuficiencia cardiaca por miocardiopatía, que están en relación con el tratamiento citotóxico (irradiación mediastínica, antraciclinas y ciclofosfamida), así como complicaciones oculares (cataratas [hasta un 50%-80% de pacientes que recibieron irradiación corporal total], queratoconjuntivitis, sinequias, ectropion y lesión corneal), una mayor incidencia de problemas dentarios y presencia de disfunción genitourinaria (insuficiencia renal, cistitis y vaginitis), además de alteraciones gastrointestinales y hepáticas.
- Uno de los principales problemas que afectan a los supervivientes de este tipo de trasplante a largo plazo es la aparición de segundas neoplasias, que suelen ser de tres tipos: En primer lugar, los síndromes linfoproliferativos, que aparecen casi de forma exclusiva en el trasplante alogénico (sobre todo en los cinco primeros meses después). El segundo grupo de neoplasias lo constituyen las hemopatías malignas, fundamentalmente leucemias agudas mieloides y síndromes mielodisplásicos. Son más frecuentes tras el trasplante autogénico, presentan múltiples alteraciones cromosómicas y condicionan una mortalidad elevada, con mala respuesta al tratamiento. En su patogenia está implicado mayoritariamente el tratamiento previo más

La calidad de vida del paciente se ve afectada en función de las complicaciones

que el propio trasplante. Finalmente, el tercer grupo incluye a los tumores sólidos, cuyo riesgo aumenta especialmente a partir de los cinco años y su patogenia es poco conocida. Entre estas neoplasias se encuentran el melanoma, tumores del sistema nervioso central, tejido óseo y conectivo, tiroides, piel y cavidad oral.

La calidad de vida del paciente que recibe un trasplante puede verse más o menos afectada en función de las complicaciones que se presenten. A pesar de todas las complicaciones, un número cada vez mayor de pacientes sobreviven libres de su enfermedad a largo plazo y requieren controles periódicos durante toda la vida. Con frecuencia estos enfermos refieren la persistencia de anorexia debido a una alteración en la secreción salival y de los sentidos del gusto y olfato o a la toma de algunos fármacos, como la ciclosporina A.

Finalmente, aunque no es propiamente una complicación de este tipo de trasplante no hay que olvidar las recaídas de la enfermedad; dichas recaídas están relacionadas con varios factores como la propia enfermedad y la fase de ésta en el momento de realizarse el trasplante, así como su tipo, entre otros.

4.3 La enfermedad ósea en el trasplante de progenitores hematopoyéticos

En el trasplante de progenitores hematopoyéticos se produce un desacoplamiento del remodelado óseo

La osteoporosis es una complicación frecuente en el trasplante de progenitores hematopoyéticos²⁵. Difiere de la enfermedad ósea del trasplante de órgano sólido en la edad de los pacientes, el efecto específico que sufren las células de la médula ósea y la brevedad entre el período del diagnóstico y el trasplante.

Su patogenia es compleja, ya que participan múltiples factores, principalmente, los tratamientos inmunodepresores que se utilizan en el período de inducción y consolidación, la enfermedad de injerto contra el huesped y, de forma particular, los cambios de las células estromales de la médula ósea como consecuencia del trasplante. Todo ello conlleva un desacoplamiento del remodelado óseo con un aumento de la resorción ósea y una disminución de la formación, que va a condicionar en el primer año tras el trasplante pérdidas de masa ósea del 2-9% en la columna lumbar y de 6-11% en el cuello de fémur^{38, 39}. La incidencia de fracturas vertebrales y no vertebrales oscila entre el 1-16%^{40, 41, 42, 43, 44}.

La incidencia de fracturas oscila en un 1-16%

Antes del trasplante, los pacientes presentan una masa ósea prácticamente normal. En un estudio prospectivo que incluyó 81 pacientes, Ebeling y cols hallaron que un 75% de los pacientes tenían una densidad mineral ósea

normal antes del trasplante, un 24% una osteopenia y sólo un 4% una osteoporosis³⁸. Los tratamientos recibidos, la enfermedad hematológica de base, el déficit de vitamina D y el hipogonadismo condicionaban los valores más bajos de densidad mineral ósea pretrasplante.

Asimismo, el tipo de trasplante va a determinar diferencias en la enfermedad ósea de los pacientes.

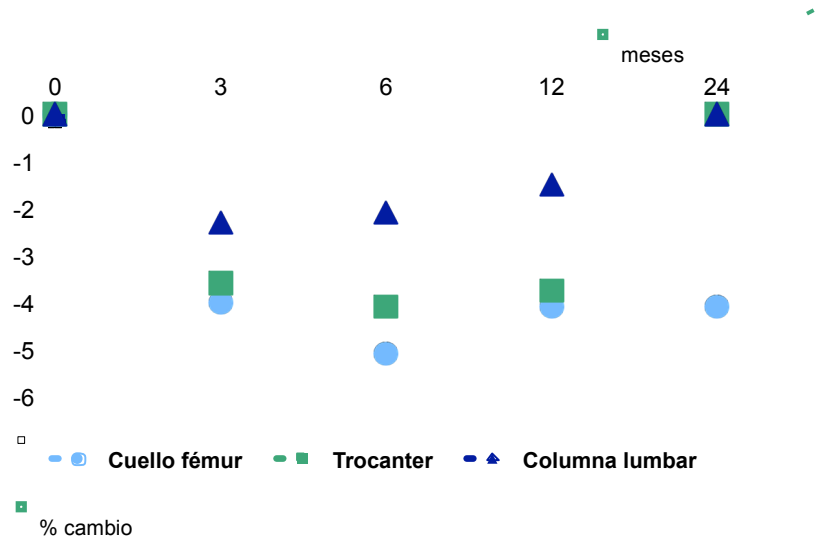
4.3.1. Pérdida de la masa ósea en el trasplante autogénico

El efecto del trasplante autogénico sobre la densidad mineral ósea es controvertido

El efecto que ejerce el trasplante autogénico sobre la densidad mineral ósea es controvertido. En un estudio que incluyó 64 pacientes donde se evaluó la densidad mineral ósea a los 4,2 años de media tras el trasplante, un 26% presentó una osteopenia en columna lumbar y un 46% en cuello de fémur, así como osteoporosis en un 2% y un 8% respectivamente. Tan sólo la edad pudo relacionarse con la pérdida de masa ósea⁴⁵. Gandhi MK y cols analizaron de forma prospectiva a 38 pacientes con masa ósea normal previamente al trasplante y observaron una disminución de la densidad mineral ósea en cuello de fémur desde los primeros tres meses del trasplante que persistía a los dos años de seguimiento. La masa ósea en región trocantérea y columna lumbar volvía a valores basales al finalizar dicho

período. La fosfatasa alcalina ósea disminuía al mes del trasplante y se normalizaba a los tres meses⁴⁶ (Figura 4) .

Figura 4. Cambio de la densidad mineral ósea en el TPH autogénico. Modificado de Gandhi MK et al. Br J Haematol. 2003; 121: 462-468.



Tras el trasplante autogénico se produce una pérdida de masa ósea más acusada en los seis primeros meses

En el estudio de Ebeling y cols, cinco de los pacientes incluidos recibieron un trasplante autogénico. La pérdida de masa ósea fue significativamente menor tanto en columna lumbar como en cuello de fémur comparado con los que recibieron un trasplante alogénico³⁸.

Las diferencias en las pautas de acondicionamiento utilizadas, el intervalo entre las mediciones de la masa ósea y la utilización de tratamiento hormonal sustitutivo en las mujeres, podrían explicar las discrepancias en los resultados de los estudios.

4.3.2 Pérdida de la masa ósea en el trasplante alogénico

En el trasplante alogénico se produce una pérdida de masa ósea de predominio cortical

Diversos estudios transversales demuestran que tras el trasplante alogénico se produce una pérdida de masa ósea tanto en columna lumbar como en cuello de fémur^{47, 48, 49}. De los pacientes que sobreviven, un 29% presenta un valor de T inferior a -1 en columna lumbar y un 52% en cuello de fémur, siendo la osteoporosis cortical más frecuente^{48, 50}. Estudios longitudinales ponen de manifiesto una pérdida de masa ósea rápida en los 6-12 meses tras el trasplante y, sobretudo, en el cuello del fémur^{38, 39, 43, 51, 52, 53, 54, 55, 56} (Tabla 6).

Tabla 6. Cambios de la densidad mineral ósea en columna lumbar y cuello de fémur a los 12 meses del trasplante

Estudio	Año	n	DMO L2-L4 (%)	DMO c. fémur (%)
Ebeling PR et al	1999	39	-3,9	-11,7
Valimaki MJ et al	1999	22	-5,7	-8,0
Kashyap A et al	2000	21	-3,0	-11,6
Schulte C et al	2000	81	-7,2	-11,9
Kang MI et al	2000	31	-2,2	-6,2
Massenkeil G	2001	67	-13	-9,8
Buchs et al	2001	23	0	-5,6
Stern JM	2001	104	0,2	-4,2 (cadera total)
Lee WL et al	2002	57	-3,3	-8,9 (cadera total)

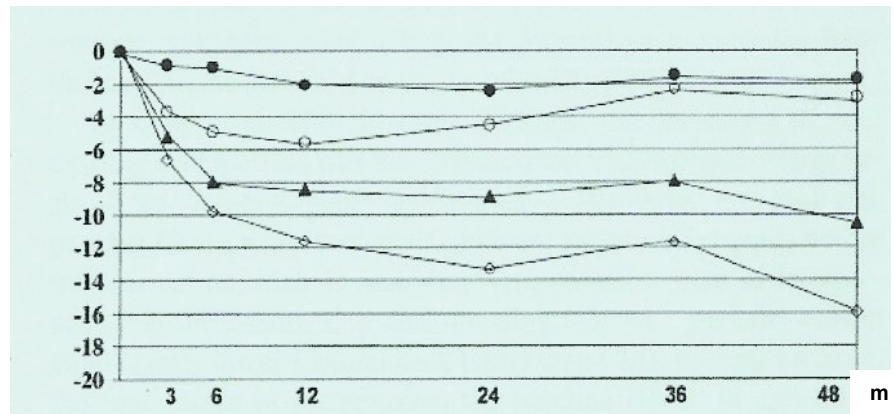
DMO: densidad mineral ósea; c.fémur:cuello de fémur

La disminución de la masa ósea es de 3-5,9% en columna lumbar y un 8-12% en el cuello de fémur

La disminución de la masa ósea se sitúa en un 3-13% en columna lumbar y un 5-12% en cuello de fémur. Este descenso es más marcado en los primeros seis meses.

Estudios a largo plazo demuestran que la pérdida de masa ósea en el cuello de fémur persiste en los 3-10 años tras el trasplante^{57, 58, 59, 60} (Figura 5). Algunos autores lo justifican en parte, por la utilización de la ciclosporina A como tratamiento de la profilaxis de la enfermedad de injerto contra el huésped.

Figura 5. Porcentaje de cambio de la densidad mineral ósea. Modificado de Schulte C et al. Blood. 2004; 103: 3.635-3.643.



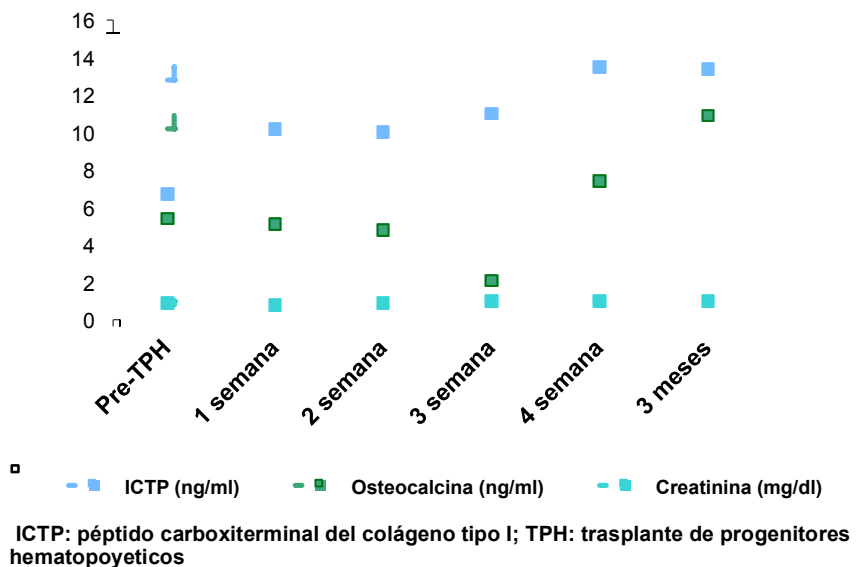
■ ● Composición corporal ○ Columna L2-L4 ▲ Cuello de fémur

Los marcadores de remodelado óseo van a reflejar el desequilibrio que sufre el metabolismo óseo durante todo el proceso. De forma previa al trasplante, se describen valores de fosfatasa alcalina ósea normales y aumentos de los marcadores de resorción (telopéptido aminoterminal, piridinolina y desoxipiridinolina), en concreto en aquellos pacientes que han recibido glucocorticoides. En los seis

En el periodo inmediato pos-trasplante, los marcadores de formación ósea disminuyen y los de resorción aumentan

meses posteriores al trasplante se produce un aumento de la resorción ósea, a la vez que la formación aminora^{38, 39, 54, 55}. Los valores de osteocalcina disminuyen mientras la función del osteoblasto se mantiene inhibida. Esto se explica en parte por el efecto de los glucocorticoides, como consecuencia de la producción de citocinas como la IL-6 y el factor de necrosis tumoral α (TNF- α), que no sólo estimularían la resorción ósea, sino que también inhibirían la formación, y debido al número sustancial de células osteoprogenitoras dañadas (Figura 6)⁶¹.

Figura 6. Cambios de los marcadores de remodelado óseo, antes y después del trasplante. Modificado de Lee WY et al. Osteopor Int. 2002;13: 62-68.



Tras el período de desacoplamiento se produce un aumento de la formación y resorción ósea

Después de un período de desacoplamiento, la resorción y formación ósea aumentan y se produce un incremento de los valores del péptido carboxiterminal del colágeno de tipo I y la osteocalcina. Este estado de alto remodelado podría explicarse por la disminución de

hormonas sexuales y el uso de ciclosporina A. El hipogonadismo aumenta el remodelado óseo, de la misma forma que ocurre en la menopausia, y la ciclosporina A activa tanto a los osteoblastos como a los osteoclastos.

4.3.3. Efecto del trasplante de progenitores hematopoyéticos sobre las citocinas y las células estromales de la médula ósea.

El IGF-I
desciende entre
la primera y
tercera semana
del trasplante y
se normaliza a
los tres meses

El tratamiento mieloablativo y el trasplante de progenitores hematopoyéticos estimulan la secreción precoz de citocinas como la IL-6, IL-7, el TNF- α y el factor estimulador de colonias macrofágicas (M-CSF). Los valores séricos máximos de IL-6, IL-7 y TNF- α coinciden en el tiempo con el mayor incremento de la resorción ósea y predicen el aumento de la pérdida ósea durante los primeros 12 meses postrasplante. En cambio, los factores de crecimiento sérico disminuyen de forma precoz tras el trasplante. El IGF-I y el factor de crecimiento de fibroblastos de tipo 2 (FGF-2) descienden entre la primera y tercera semanas tras el trasplante y vuelven a la normalidad a los tres meses⁶². El IGF-I es el factor de crecimiento más abundante producido por los osteoblastos y es el encargado, entre otros de estimular su diferenciación y maduración. La disfunción gonadal, el daño celular de las células hematopoyéticas y la alteración del estado nutricional tras el trasplante pueden favorecer los valores reducidos de IGF-I en el microambiente óseo, lo que justificaría la disminución de la formación ósea.

Existe una
correlación
entre los
valores bajos
de IGF-I y la
pérdida de
masa ósea en
el cuello del
fémur

Algunos autores han observado en estos pacientes valores bajos de IGF-I coexistentes con los de osteocalcina. Por otro lado, se han correlacionado los valores de IGF-I a los tres meses del trasplante con la disminución de la densidad mineral ósea en cuello de fémur al año de éste, de manera que los pacientes con valores bajos de IGF-I presentaban una pérdida mayor de masa ósea en cuello de fémur. Por lo tanto, la disminución de la densidad mineral en cuello de fémur durante los primeros tres meses podría explicarse en parte por los cambios de IGF-I; posteriormente predominarían otros factores, como el efecto de los glucocorticoides sobre la formación ósea⁶².

Los valores de OPG aumentan y llegan a su máximo a las tres semanas del trasplante

Coincidentes en el tiempo, los valores de OPG, RANK ligando y M-CSF aumentan. Esto se acompaña de incrementos del propéptido carboxiterminal del procolágeno tipo I que continua elevado más allá de los seis meses. El incremento de M-CSF en el período inmediato postrasplante puede favorecer la resorción ósea y, por tanto, la pérdida de masa ósea.

La OPG aumenta como mecanismo de compensación por el incremento de la resorción ósea

Los valores de OPG aumentan hasta alcanzar el pico máximo a las tres semanas del trasplante de progenitores hematopoyéticos y posteriormente se reducen de forma progresiva^{63, 64, 65, 66}. Este hallazgo difiere de lo que ocurre en el trasplante cardiaco o renal, donde la OPG disminuye de forma significativa con el inicio de la inmunodepresión⁶⁷. Una de las explicaciones que se han planteado sobre este

hecho, es que en el trasplante de progenitores hematopoyéticos la OPG aumente como mecanismo de compensación por el incremento de la resorción ósea aunque, estos cambios no se han relacionado con la densidad mineral ósea de los pacientes. Algunos autores han evaluado las concentraciones séricas de OPG y RANK ligando en suero y médula ósea de pacientes que habían recibido un trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico y concluyen que no existe relación entre la OPG sérica y la de médula ósea. La disminución de OPG en médula ósea podría explicarse en parte, por el déficit cualitativo y cuantitativo de los precursores osteoblásticos y, la disminución de los valores de OPG/RANK ligando en el microambiente de la médula ósea condicionaría el aumento de la resorción ósea⁶⁵.

El tratamiento
mieloablatoivo
comporta un
efecto nocivo
sobre el número y
función de los
progenitores
óseos

El hueso y la medula ósea son tejidos que se encuentran anatómica y funcionalmente conectados. El microambiente de la médula ósea es una compleja interconexión entre las células y la matriz extracelular que mantiene el sistema hematopoyético. Las células estromales de la médula ósea pueden diferenciarse en fibroblastos, adipocitos, condrocitos y osteocitos. El tratamiento mieloablatoivo comporta un efecto nocivo en el número y función de los progenitores óseos. La viabilidad de los osteocitos disminuye y las células precursoras son reemplazadas en parte por adipocitos, fibroblastos y células

endoteliales. Los glucocorticoides, las dosis altas de inmunodepresores y la ciclosporina A alteran la diferenciación de los osteoblastos, que persiste en el tiempo en el paciente que recibe un trasplante. Así, en cultivos de médula ósea de pacientes trasplantados se observaba una actividad de fosfatasa alcalina significativamente menor respecto de los controles⁶⁸. Por otro lado, el trasplante de progenitores hematopoyéticos en sí mismo causa una disminución cualitativa y cuantitativa persistente y grave de los precursores osteoblásticos en el estroma. La incapacidad para regenerar células osteogénicas normales puede explicarse en parte por el daño óseo persistente tras el trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico que se correlaciona con la pérdida de masa ósea lumbar y de cuello de fémur⁴⁸.

El trasplante de progenitores hematopoyético en sí mismo causa una disminución de los precursores osteoblásticos

4.3.4 Hipogonadismo

Tras el trasplante de progenitores hematopoyéticos se produce una disfunción gonadal en un 92-99% de los casos; las mujeres desarrollan el hipogonadismo de forma mas frecuente y precoz⁶⁹. La irradiación y la quimioterapia son los principales agentes responsables del fallo gonadal^{50, 70}. La irradiación disminuye la secreción de hormona de crecimiento y puede conducir a la disminución de la producción de IGF-I y al posible hipogonadismo⁷¹. Se han

Tras el trasplante se produce una disfunción gonadal entre un 92-99% de los casos

observado diferencias en los efectos deletéreos sobre la gónada dependiendo de la modalidad de irradiación utilizada⁶⁹. Las dosis elevadas principalmente de busulfan y la ciclofosfamida contribuyen a la disfunción gonadal.

Tanto los osteoblastos como los osteoclastos expresan receptores estrogénicos. Los estrógenos suprimen la activación y formación del osteoclasto, de manera que una deficiencia de estrógenos conlleva un aumento de su actividad. Y por otro lado, incrementan la transcripción de IGF-I y TGF- β e inhiben la transcripción de factores activadores del osteoclasto lo que condiciona un aumento de la formación y una supresión de la resorción. El déficit de estrógenos induce la producción de factores estimuladores del osteoclasto, como el RANKL y la IL-6, por los osteoblastos que conduce a un aumento de la resorción y una disminución de la formación ósea⁷².

La edad es uno de los factores de riesgo más importantes para el mantenimiento de la disfunción gonadal

La edad en que se realiza el trasplante es uno de los factores de riesgo mas importantes para el mantenimiento de la disfunción de la gónada^{50, 70, 73}. El fallo ovárico persiste en el tiempo en la mayoría de las pacientes. En los varones, se produce daño irreversible en la espermatogénesis en más del 80% de los pacientes, sin embargo los valores de testosterona con frecuencia son normales⁵¹. Las concentraciones séricas elevadas de hormona foliculoestimulante (FSH) que presentan los pacientes sugieren una aplasia germinal.

4.3.5 Enfermedad de injerto contra el huésped

La enfermedad de injerto contra el huésped es una causa de morbilidad y mortalidad

La enfermedad de injerto contra el huésped (EICH) es una causa de morbilidad y mortalidad frecuente en los pacientes que reciben un trasplante alogénico de progenitores hematopoyéticos^{74, 75}. Viene determinada por la presentación de aloantígenos a las células dendríticas del huésped que estimulan las células T del donante. Su incidencia se estima en un 50% y ha aumentado en la última década debido a la edad de los pacientes y la utilización tanto de regímenes de acondicionamiento reducidos como de células de sangre periférica.

La enfermedad de injerto contra el huésped es un factor implicado en la pérdida de masa ósea tras el trasplante de progenitores hematopoyéticos

La enfermedad de injerto contra el huésped es un factor implicado en la pérdida de masa ósea tras el trasplante de progenitores hematopoyéticos. Stern y cols evaluaron sus efectos del sobre la densidad mineral ósea en 9 pacientes y observaron una pérdida de masa ósea de un 9,5% de media en los 12 primeros meses con una gran variabilidad individual que se relacionaba con la gravedad de la EICH⁷⁶. Estudios posteriores han corroborado estos resultados; los pacientes con formas más graves, por encima del grado II, presentan una disminución mayor de la masa ósea en columna lumbar respecto aquellos con grado I o menores^{64, 77}. En este proceso parecen estar implicados

tanto el tratamiento inmunosupresor prolongado que se utiliza, como el efecto directo del EICH ^{38, 59, 78, 79}.

4.3.6 Fracturas

No está bien establecido el riesgo de fractura en el trasplante de progenitores hematopoyéticos

El significado clínico que representa la pérdida de masa ósea de estos pacientes en el riesgo de fractura no está bien establecido y la mayoría de los análisis tan solo recogen las fracturas vertebrales clínicas.

Los estudios realizados tras el trasplante de progenitores hematopoyéticos autogénico en el que se han realizado de forma sistemática radiografías de columna lumbar son limitados. Durante el primer año no se describen fracturas y no existen análisis de este supuesto en periodos más prolongados⁴⁶.

Las características diferenciales del trasplante de progenitores hematopoyéticos podrían justificar la baja incidencia de fracturas

En el trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico, Valimaki y cols describieron la incidencia de fracturas vertebrales al año de seguimiento emplazándolas en un 9%⁴³. Las investigaciones a largo plazo varían según las series y la sitúan entre un 4% y un 15%^{42, 60, 80}.

Existen unas características diferenciales en el trasplante de progenitores hematopoyéticos que podrían justificar la baja incidencia de fracturas respecto a los de órgano sólido como son, la edad de los pacientes, la duración de la enfermedad de base hasta el trasplante y la brevedad del tratamiento inmunosupresor.

5 Hipótesis

Investigar la disminución de la masa ósea tras el trasplante de progenitores hematopoyéticos en la población mediterránea y si este cambio comporta un aumento del número de fracturas

El trasplante de órganos ha representado en las últimas décadas un cambio en la esperanza de vida de los pacientes con enfermedades hasta el momento incurables. Si bien la tasa de supervivencia tras un trasplante de órgano sólido es excelente, coexisten diversas circunstancias que afectan al metabolismo óseo y que comportan un aumento del número de fracturas por fragilidad. Entre ellos destacan la inmunodepresión farmacológica, la inmovilización, la enfermedad de base, el hipogonadismo y el riesgo individual de osteoporosis. Existen pocos estudios en población mediterránea acerca de los cambios de la masa ósea y su etiopatogenia en los receptores de un trasplante de progenitores hematopoyéticos. La hipótesis que se plantea en la presente tesis doctoral es investigar la disminución de la masa ósea tras este tipo de trasplante en la población mediterránea y si este cambio comporta un aumento del número de fracturas. Estos pacientes están expuestos a numerosos factores que pueden condicionar la pérdida de masa ósea, como los tratamientos inmunodepresores que se utilizan en el período de inducción y consolidación previos al trasplante, el hipogonadismo, la enfermedad de injerto contra el huésped y los cambios de las células estromales de la médula ósea como consecuencia del trasplante. La pérdida de masa ósea se produce principalmente en los seis

1. Investigar los cambios de la masa ósea tras el trasplante de progenitores hematopoyéticos

2. Definir las diferencias en la pérdida de masa ósea entre el trasplante autogénico y alogénico

3. Valorar los cambios de los marcadores de remodelado óseo

4. Determinar el papel etiopatogénico de la OPG y el IGF-I en la pérdida de masa ósea

5. Establecer la frecuencia de fracturas

primeros meses tras el trasplante. En este período, los marcadores de resorción ósea están aumentados y los de formación disminuidos. Se sugiere que este aumento de la resorción ósea en los primeros meses del trasplante es debido a la dosis de glucocorticoides utilizada y los cambios de las citocinas en la médula ósea. Los factores de crecimiento como el IGF-I producido por el osteoblasto y la OPG, que actúa como receptor señuelo del RANK ligando bloqueando la maduración del osteoclasto e inhibiendo la resorción ósea, podrían influir en dichos cambios.

De acuerdo con estas premisas se pueden establecer las siguientes hipótesis de trabajo:

1.-Tras el trasplante de progenitores hematopoyéticos se produce una pérdida de masa ósea.

2.-Existen diferencias en la enfermedad ósea que presentan los pacientes que reciben un trasplante autogénico y un alogénico.

3.-En el primer año tras el trasplante se producen cambios en los marcadores de remodelado óseo que condicionan la pérdida de masa ósea.

4.-Las variaciones de la OPG y del IGF-I tras el trasplante de progenitores hematopoyéticos pueden tener un papel etiopatogénico en la pérdida de masa ósea.

5.- Los cambios en la densidad mineral ósea tras el trasplante de progenitores hematopoyéticos van a condicionar un aumento en el número de fracturas.

6 Objetivos

Para poder confirmar esta hipótesis se ha elaborado esta Tesis Doctoral con los siguientes objetivos:

1. Determinar cambios en la densidad mineral ósea

1.- Determinar los cambios de la densidad mineral ósea de los pacientes que reciben un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

2. Estudiar las diferencias entre un trasplante autogénico y alogénico

2.-Estudiar si existen diferencias en la variación de la masa ósea entre el trasplante autogénico y el trasplante alogénico.

3. Investigar los cambios de los marcadores de remodelado óseo

3.-Investigar los cambios de los marcadores de resorción y formación tras el trasplante.

4. Correlacionar IGF-I y OPG con la densidad mineral ósea

4.-Determinar la concentración de IGF-I y OPG en estos pacientes y correlacionarla con la densidad mineral ósea.

5. Investigar la frecuencia de fracturas

5.-Investigar la frecuencia de fracturas.

7 Material y métodos

7.1 Diseño del estudio

El estudio se planificó de la siguiente manera:

- Aprobación del estudio por el Comité de Ética del Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
- Inclusión de los pacientes remitidos para la realización de un trasplante de progenitores hematopoyéticos de manera consecutiva una vez informados y tras firmar el consentimiento informado.
- Visita conjunta del hematólogo y el reumatólogo pretrasplante.
- Extracción de las muestras de sangre y recogida de la orina de 24 h y segunda orina del día, antes del trasplante de progenitores hematopoyéticos y a los 3, 6 y 12 meses tras el mismo.
- Congelación de las muestras a -70°C hasta su procesamiento.
- Determinación de la densidad mineral ósea de forma previa al trasplante, y a los 6 y 12 meses, tras el mismo.
- Realización de radiografías de perfil de columna dorsal y lumbar antes y al año del trasplante.
- Análisis estadístico de los resultados.
- Elaboración de las conclusiones

7.2 Sujetos de estudio

Se incluyeron 100 pacientes con enfermedades hematológicas que iban a recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos

Se incluyeron de manera consecutiva y prospectiva 100 pacientes de ambos géneros procedentes de la Unidad de Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos del Servicio de Hematología Clínica del *Institut Català d'Oncologia* del Hospital Germans Trias i Pujol que iban a recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos (autogénico, alogénico con acondicionamiento convencional y de intensidad reducida) con una edad igual o superior a 18 años y que habían firmado previamente el consentimiento informado de enero del 2003 a enero 2006.

Se excluyeron los pacientes con mieloma múltiple y aquellos que presentaban enfermedades con influencia directa en el metabolismo óseo como el hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, insuficiencia hepática o renal con creatinina sérica mayor de 1,3 mg/dL.

Las muestras de sangre y orina del grupo control se obtuvieron de individuos sanos del mismo sexo y edad procedentes del banco de sangre del hospital que previamente habían firmado el consentimiento informado.

7.3 Métodos

7.3.1 Visitas en consultas externas pretrasplante y a los 6 y 12 meses

Se recogieron factores relacionados con el metabolismo óseo

Previamente al trasplante se realizó una visita conjunta del paciente por parte del hematólogo y el reumatólogo en consultas externas. Se le entregó un cuestionario (Tabla 7) donde se recogían factores relacionados con el metabolismo óseo y se inició tratamiento con suplementos de calcio y vitamina D (1000 mg carbonato cálcico con 800 UI de colecalciferol cada 24 horas) tras la realización de la analítica y la densitometría.

Tabla 7. Cuestionario sobre factores de riesgo de osteoporosis

- ✓
- Edad
- Género
- Fecha de nacimiento
- Enfermedad hematológica
- Fecha de trasplante
- Tipo de trasplante
- Talla
- Peso
- Edad de la menarquia
- Edad de la menopausia
- Meses de amenorrea acumulados
- Hábito tabáquico
- Hábito alcohólico
- Ingestión de calcio
- Ejercicio[#]
- Exposición solar
- Fármacos con influencia en la pérdida de masa ósea[§]
- Enfermedades con influencia en la pérdida de masa ósea[§]
- Tratamientos realizados con inhibidores del remodelado óseo[®]
- Fracturas previas de mecanismo osteoporótico
- Fractura de cadera en familiar de primer grado

-

Ejercicio:

1. Activo (2 horas o más de deporte semanal)
2. Habitual sin limitaciones
3. Habitual con limitaciones
4. Incapacidad

& Fármacos con influencia en el metabolismo óseo

1. Glucocorticoides
2. Ciclosporina A
3. Anticomiciales
4. Heparina
5. Hormonas tiroideas

§ Enfermedades con influencia en la pérdida de masa ósea

1. Malabsorción intestinal
2. Diabetes mellitus
3. Artritis reumatoide

@ Tratamientos realizados con inhibidores del remodelado óseo

1. Terapia hormonal sustitutiva
2. Bisfosfonatos
3. Raloxifeno
4. Calcitonina

A los 6 y 12 meses del trasplante de progenitores hematopoyéticos se remitía a los pacientes a consultas externas del Servicio de Reumatología. En estas visitas se recogían las fracturas acontecidas tras el trasplante y se informaba del resultado de la densitometría.

7.3.2 Obtención de las muestras

Se obtuvieron
muestras de sangre
y orina; se
centrifugaron y
congelaron a -70°C

Se obtuvieron muestras de sangre de los 98 pacientes en tubos con citrato por venopunción de vena antecubital y de orina de segunda micción entre las 7 y las 9 horas de la

mañana tras el ayuno nocturno, así como orina de 24 h. Una vez extraídas las muestras de sangre, se centrifugaron y se separó el suero. Tanto la sangre como la orina se congeló a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$ hasta su procesamiento.

7.3.3 Marcadores de remodelado óseo

7.3.3.1 Marcadores de formación ósea

Se determinó el PINP antes del trasplante y a los 3, 6, 12 meses

El propeptido aminoterminal del procolágeno tipo I (PINP) se determinó en el suero de los pacientes por inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (Analizador Modular Analytics E170 de Roche Diagnostics, Mannheim, Alemania); límites de referencia 12-74 ng/mL) antes, y a los 3, 6 y 12 meses del trasplante. El coeficiente de variación intra e interensayo fue de 1,4% y 3,8%, respectivamente.

7.3.3.2 Marcadores de resorción

El NTx se determinó antes del trasplante y a los 3, 6 y 12 meses

El telopéptido aminoterminal del colágeno tipo I (NTx) se determinó en muestras de orina de segunda micción mediante análisis de inmunoabsorción (Osteomark NTx urine; Ostex International Inc, Seattle, WA, EE.UU; límites de referencia: mujeres 5-65 nM ECO/mM creatinina, varones 3-63 nM ECO/mM creatinina) antes, a los 3, 6 y 12 meses del trasplante. El coeficiente de variación intra e interensayo fue de 8,0 y 3,1%, respectivamente.

7.3.4 Determinaciones bioquímicas y hormonales

- Las variables hematológicas se determinaron mediante método Coulter (1956) en un computador automatizado STKR Coulter Counter (Coulter, Hialeah, FU, EEUU).
- Los parámetros bioquímicos, incluyendo calcio, fosfato inorgánico, fosfatasa alcalina y creatinina se determinaron con un analizador automatizado multicanal.
- Las concentraciones de tirotropina (TSH) en suero se determinaron mediante un ensayo quimioluminiscente inmunométrico (Immulate® 2000 Third Generation, Diagnostic Products Corporation, Los Ángeles, CA, EE.UU). Los coeficientes de variación intraensayos fueron de 5,3 y 5,1 % y los interensayo de 5,3 y 5,8% para concentraciones de TSH de 0,32 μ UI/mL y 7,3 μ UI/mL, respectivamente. La sensibilidad del ensayo fue de 0,004 μ IU/mL. Los valores de referencia fueron de 0,4-4,0 μ UI/mL.
- Las concentraciones séricas de hormona paratiroidea (PTH) se determinaron mediante un ensayo quimioluminiscente inmunométrico (Immulate® 2000 Intact PTH, Diagnostic Products Corporation, Los Ángeles, CA, EE.UU). Los coeficientes de variación intraensayos fueron de 5,7 y 4,2 % y los interensayo de 6,3 y 8,8% para concentraciones de PTH de 72 pg/mL y 258 pg/mL, respectivamente. La sensibilidad del ensayo

Se analizaron las concentraciones de TSH, PTH mediante ensayo quimioluminiscente inmunométrico

fue de 3,0 pg/mL. El intervalo de referencia fue de 12-65 pg/mL.

- La concentración de cortisol en orina se determinó en orina recogida durante 24 horas. Se realizó una extracción de la muestra de orina con diclorometano y posterior medición mediante inmunoensayo. De forma resumida, se procedió de la siguiente manera: se mezclaron 600 μ L de orina con 3 ml de diclorometano durante 7 minutos, se separaron las fases por centrifugación, se traspasaron 1,5 mL de la fase de diclorometano a un tubo de vidrio y se llevó a sequedad con una corriente de nitrógeno seco. El residuo seco se reconstituyó con el diluyente de cortisol y se incubó 30 minutos a temperatura ambiente. A continuación la muestra se procesó mediante el inmunoensayo competitivo quimioluminiscente (Immulite® 2000 Cortisol, Diagnostic Products Corporation, Los Ángeles, CA, EE.UU) como si fuese una muestra de suero. Los resultados obtenidos se multiplicaron por la diuresis para obtener la excreción urinaria de cortisol en μ g/24 horas.
- Las concentraciones séricas de las gonadotropinas, folitropina (FSH) y lutropina (LH) se determinaron mediante ensayos quimioluminiscentes inmunométricos (Immulite® 2000 LH y FSH, Diagnostic Products Corporation, Los Angeles, CA, EEUU). Para la FSH los coeficientes de variación intraensayo fueron de 2,9 y 3,2

Las concentraciones de FSH, LH se determinaron mediante ensayos quimioluminiscentes inmunométricos

Las concentraciones séricas de estradiol se determinaron en mujeres mediante un inmunoensayo competitivo quimioluminiscente

%, y los interensayo de 4,1 y 4,1% para concentraciones de 6,8 mUI/mL y 22 mUI/mL, respectivamente. La sensibilidad del ensayo fue de 0,1 mUI/mL. El intervalo de referencia para varones era de 0,7-11 mUI/mL, para mujeres en fase folicular de 2,8-11,3 mUI/ml, y para mujeres posmenopáusicas de 21,7-153 mUI/ml. Para la LH los coeficientes de variación intraensayo fueron de 3,0 y 3,6%, y los interensayo de 6,6 y 6,7% para concentraciones de 1,0 mUI/mL y 8,7 mUI/mL, respectivamente. La sensibilidad del ensayo fue de 0,05 mUI/mL. El intervalo de referencia para varones era de 0,8-7,6 mUI/mL, para mujeres en fase folicular de 1,1-11,6 mUI/mL, y para mujeres posmenopáusicas de 11,3-39,8 mUI/mL.

La testosterona se determinó en varones mediante radioinmunoensayo competitivo

Las concentraciones séricas de estradiol se determinaron en mujeres mediante un inmunoensayo competitivo quimioluminiscente (Immulite® 2000 Estradiol, Diagnostic Products Corporation, Los Ángeles, CA, EE.UU). Los coeficientes de variación intraensayo fueron de 7,8 y 4,3%, y los interensayo de 11 y 6,7% para concentraciones de estradiol de 180 y 460 pg/mL, respectivamente. La sensibilidad del ensayo fue de 15 pg/mL. El intervalo de referencia para mujeres en fase folicular fue de 15-160 pg/mL y para posmenopáusicas <30 pg/mL.

- Las concentraciones séricas de testosterona se determinaron en los varones mediante un radioinmunoensayo competitivo (Coat-a-Count Total Testosterona, Diagnostic Products Corporation, Los Ángeles, CA, EE.UU). Los coeficientes de variación intraensayos fueron de 7,5 y 5,7% y los interensayo de 11 y 6,7% para concentraciones de testosterona de 76 y 401 ng/dL, respectivamente. La sensibilidad del ensayo fue de 4 ng/dL. El intervalo de referencia para varones de menos de 50 años era de 262-1593 ng/dL y para varones de más de 50 años de 181-758 ng/dL.
- Las concentraciones séricas de proteína transportadora de hormonas sexuales (SHBG) se determinaron en varones mediante un ensayo quimioluminiscente inmunométrico (Immulite® 2000 SHBG, Diagnostic Products Corporation, Los Ángeles, CA, EE.UU). Los coeficientes de variación intraensayos fueron de 2,5 y 5,3%, y los interensayo de 5,2 y 6,6% para concentraciones de SHBG de 21 nmol/L y 80 nmol/L, respectivamente. La sensibilidad del ensayo fue de 0,2 nmol/L. El intervalo de referencia para varones era de 13-71 nmol/L.
- Las concentraciones séricas de factor de crecimiento insulínico tipo I (IGF-I) se determinaron mediante un radioinmunoensayo competitivo con separación mediante doble anticuerpo (Nichols Institute

Las concentraciones séricas de proteína transportadora de hormonas sexuales (SHBG) se determinaron en varones mediante un ensayo quimioluminiscente inmunométrico

Las concentraciones de factor de crecimiento insulinoide tipo 1 se realizaron mediante radioinmunoensayo competitivo con separación mediante doble anticuerpo

radioinmunoensayo competitivo con separación mediante doble anticuerpo (Nichols Institute Diagnostis, San Juan Capistrano, CA, EE.UU). Para separar el IGF-I de sus proteínas trasportadoras, las muestras fueron sometidas previamente a un proceso de precipitación con ácido-etanol que incluye varios pasos de centrifugación y una dilución final de la muestra de 1:225. Los coeficientes de variación intraensayos fueron de 6,3 y 4,9%, y los interensayo de 12,3 y 6,8% para concentraciones de IGF-I de 100 µg/L y 177,2 µg/L, respectivamente. La sensibilidad del ensayo era de 13,5 µg/L.

El calcio y fosfato en orina de 24 h se determinó mediante del método colorimétrico fosfomolibdato

- El calcio en orina de 24 horas se determinó mediante el método colorimétrico O-cresolftaleína complexona (Modular Analytics D/P, Hitachi, Roche Diagnostics).
- El fosfato en orina de 24 h se determinó mediante el método colorimétrico fosfomolibdato lectura a 340 nm (Modular Analytics D/P, Hitachi, Roche Diagnostics).
- Las determinaciones de 1,25 dihidroxivitamina D se han realizado en suero mediante un radioinmunoanálisis (RIA) competitivo (1,25-dihydroxyvitamin D 125I RIA kit; DiaSorin Stillwater, Minnesota 55082.0285, U.S.A.) El ensayo 1,25-(OH)₂-D incluye una extracción preliminar y la subsiguiente purificación de los metabolitos de la vitamina D del suero mediante cartuchos C₁₈-OH . Tras

la extracción, la muestra se somete a un ensayo competitivo RIA. El coeficiente de variación intraensayo es de 6,8 y 7,7% a concentraciones de 25,8 pg/mL y 41,3 pg/mL. El coeficiente de variación interensayo es de 14,6% y 11,1% para las mismas concentraciones. El intervalo de referencia para 1,25 dihidroxivitamina D es de 25,1-66,1 pg/mL.

La determinación de las concentraciones séricas de 25 hidroxivitamina D y 1,25 dihidroxivitamina D se han realizado mediante un radioinmunoanálisis (RIA) competitivo

- Las determinación de las concentraciones séricas de 25 hidroxivitamina D se han realizado mediante un radioinmunoanálisis (RIA) competitivo, (25-dihydroxyvitamin D 125I RIA kit; DiaSorin Stillwater, Minnesota 55082.0285, USA). El coeficiente de variación intraensayo es de 5,5 y 2,9% a concentraciones de 7,2 ng/mL y 35 ng/mL. EL coeficiente de variación interensayo es de 12,9 y 6,3% para las mismas concentraciones.

Los valores normales para 25 hidroxivitamina D son: deficiencia: <10 ng/ml; insuficiencia: 10-30 ng/mL; suficiencia: 30 -100 ng/mL y toxicidad: > 100 ng/mL.

- La TSH y el cortisol se determinaron antes del trasplante y el resto de parámetros antes y a los 6 y 12 meses despues.

7.3.5 Osteoprotegerina

Se determinó la concentración de osteoprotegerina en suero por enzimoimunoanálisis (ImmunDiagnostik,

Se determinó la concentración de osteoprotegerina en suero por enzimoimmunoanálisis

Bensheim, Alemania; intervalo de referencia: grupo de edad ≤ 50 años: varones 2,06-6,14 pmol/L, mujeres 2,08-5,04 pmol/L; grupo de edad > 50 años: 2,58-6,26 pmol/L). Las mediciones se realizaron antes del trasplante y a los 6 y 12 meses después. El coeficiente de variación intra e interensayo fue de 2,4 y 7,9%, respectivamente.

7.4 Densidad mineral ósea

La densidad mineral ósea se midió mediante absorciometría radiológica de doble energía con un densitómetro central Lunar Prodigy

La densidad mineral ósea se midió mediante absorciometría radiológica de doble energía (DEXA) con un densitómetro central Lunar Prodigy (GE-Lunar Prodigy, Madison, WI, EE.UU) en columna lumbar (L2-L4), cuello de fémur y cadera total. Todas las determinaciones fueron realizadas y analizadas utilizando los datos de referencia del fabricante. El equipo se calibraba de forma diaria y automática y una vez a la semana se examinó la precisión con un modelo normalizado (fantoma). El coeficiente de variación del densitómetro se situaba *in vitro* en 0,5% y en torno al 1-2% para las exploraciones *in vivo*. La dosis de radiación que recibía el paciente por cada exploración era de 0,5-1 μ Sv.

Los resultados de las mediciones se expresaron en forma de valores absolutos y relativos, en relación a una población de referencia. Los datos absolutos que se miden son: el área, o superficie proyectada por el hueso explorado (en dos dimensiones), que se expresa en cm^2 ; el contenido

mineral óseo o masa ósea, que se expresa en gramos o miligramos de hidroxapatita; y la densidad mineral ósea en g/cm^2 , que es el parámetro más conocido, y que constituye una falsa densidad, ya que se trata de una densidad en relación a una superficie y no a un volumen. Los valores relativos son la puntuación T (número de desviaciones estándar (DE) de la densidad mineral ósea respecto a una población entre 20-40 años del mismo sexo) y la puntuación Z (número de DE respecto a una población del mismo sexo y edad (Figura 7) . De acuerdo con los criterios de clasificación de la Organización Mundial de la Salud se definió normalidad para un valor de $T \geq 1$, osteopenia para T entre $-1,0$ y $-2,5$ y osteoporosis si $T \leq -2,5$.

Se definió normalidad para un valor de $T \geq 1$, osteopenia para T entre $-1,0$ y $-2,5$ y osteoporosis si $T \leq -2,5$

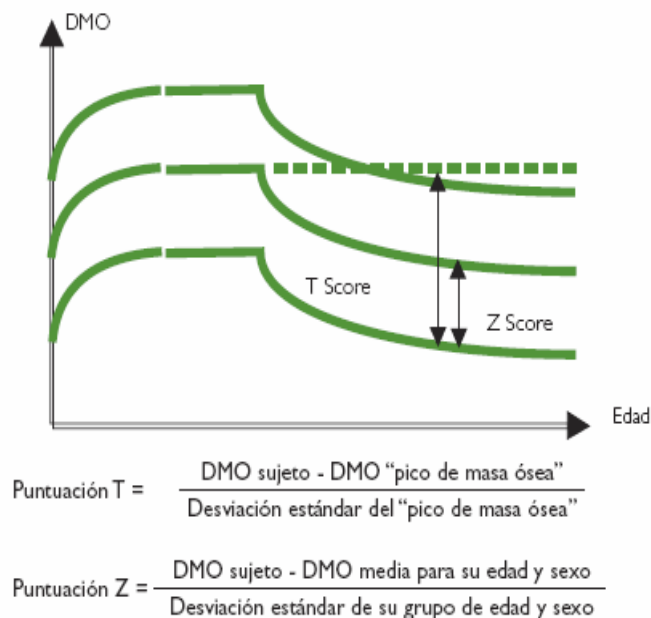


Figura 7. Representación gráfica y cálculo de las puntuaciones T y Z

Las mediciones y el análisis de la imagen las realizaron dos técnicos entrenados que utilizaron un

procedimiento normalizado tanto para la exploración como para el análisis de las imágenes antes del trasplante y a los 6 y 12 meses de éste⁸¹. Se analizó el fémur izquierdo en todos los casos excepto en aquellos que existía una enfermedad previa en dicha localización, en cuyo caso se exploró el contralateral. Las vértebras fracturadas se excluyeron del análisis para no confundir el resultado.

7.5 Fracturas vertebrales

Se realizaron radiografías de columna dorsal centrada en T7 y lumbar en L2 en proyección lateral antes y a los 12 meses del trasplante. El disparo generaba una energía de 55-70 Kev, con un tiempo de exposición de 0,5-3 segundos y una distancia foco-placa de 1,2 metros.

La presencia de fracturas vertebrales se valoró mediante el método semicuantitativo Genant

Para valorar la presencia de fracturas vertebrales se utilizó el método semicuantitativo de Genant⁸². El estudio se extendía de T4 a L4 y valoraba la altura de la columna anterior, media y posterior. Las vértebras se clasifican en normales (grado 0); ligera deformidad para una reducción de la altura anterior, media o posterior de un 20-25% y una disminución del área vertebral estimada de un 10-20% (grado 1); moderada deformidad, cuando la altura anterior, media o posterior disminuyó en un 25-45% y el área vertebral estimada se redujo un 20-40% (grado 2) y una deformidad grave, para pérdidas de altura o de área que superasen el 40%. De forma adicional el grado 0,5 se asignó

a aquellas vértebras que se situaban entre la puntuación 0 y 1 (Tabla 8).

Tabla 8. Grados de fracturas según índice de deformidad de Genant

Grado	Deformidad	Altura vértebra
Grado 0	Normal	Conservada
Grado 1	Mínima	Pérdida 20-25%
Grado 2	Moderada	Pérdida 25-40%
Grado 3	Grave	Pérdida > 40%

La reducción porcentual de la altura vertebral se obtenía comparando la longitud de la pared posterior con la anterior o media en caso de vértebra en cuña o bicóncava y con la vértebra adyacente en caso de fractura vertebral completa (Figura 8).

La reducción porcentual de la altura vertebral se obtenía comparando la longitud de la pared posterior con la anterior o media

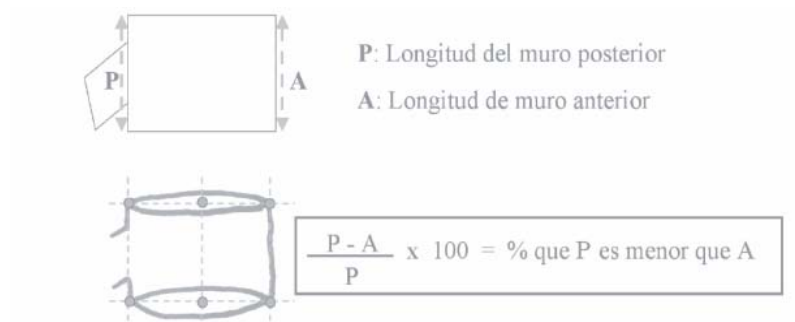


Figura 8. Representación gráfica método semicuantitativo Genant

7.6 Estudio estadístico

Se realizó un análisis descriptivo de las variables epidemiológicas y clínicas de la serie global.

De los datos epidemiológicos y clínicos, se utilizaron la edad, el género y el tipo de trasplante (autogénico o alogénico) para estratificar los pacientes con el objetivo de identificar subgrupos de interés pronóstico.

Para evaluar el impacto pronóstico sobre la densidad mineral ósea se exploraron de forma univariante las variables explicativas, utilizando la pruebas ji-cuadrado (χ^2) o la exacta de Fisher para las variables categóricas y la t de Student o la U de Mann-Whitney para las variables cuantitativas. Posteriormente, las variables con asociación pronóstica del análisis univariante, se incluyeron en un modelo multivariante de regresión logística.

Para comparar los valores de variables cuantitativas de grupos independientes se utilizó la prueba U de Mann-Whitney.

Para valorar el cambio de la densidad mineral ósea basal respecto al valor a los 6 y 12 meses del trasplante, se realizó una comparación de medias para muestras apareadas mediante la prueba de los rangos con signo de Wilcoxon. También se utilizó esta prueba para estudiar el cambio de las variables NTX, PINP y OPG en diferentes momentos. En todos los casos, se analizó el cambio para la serie global y según el tipo de trasplante.

Para cuantificar el grado de relación existente entre dos variables cuantitativas se utilizó el coeficiente de correlación *rho* de Spearman.

El análisis estadístico se llevó a cabo con el *software* SPSS v.15.0.

La supervivencia global se definió como el tiempo entre la fecha de trasplante y la fecha de último control, donde el hecho de interés fue la muerte. La mortalidad no debida a recaída se definió como el tiempo entre la fecha de trasplante y la fecha de último control, pero en este caso, el hecho de interés fue sólo toda muerte no relacionada con la recaída o progresión de la enfermedad. Por último, la incidencia de recaída se definió como el tiempo entre la fecha de trasplante y la fecha de recaída, en caso de que el paciente recayera, o la fecha de último control, en caso de que el paciente no recayera, así pues el hecho de interés fue la recaída.

La estimación de las curvas de supervivencia global se llevó a cabo mediante el método de Kaplan-Meier. Para la estimación de la mortalidad no debida a recaída y la incidencia de recaída, considerando ambos hechos como riesgos competitivos, se utilizó el método de Fine-Gray.

7.7 Limitaciones

El seguimiento previsto para cada paciente incluido en el estudio era de un año. El estudio se inició en enero 2002 y finalizó en agosto del 2006 dadas las dificultades para seleccionar y realizar el seguimiento de estos pacientes como consecuencia del fallecimientos de algunos de ellos y

las pérdidas de seguimiento. Por ello que no se dispone de los resultados clínicos, radiológicos, analíticos y de densitometría de todos los pacientes.

8 Resultados

8.1 Datos epidemiológicos

Se incluyeron 100 pacientes; 53 recibieron un trasplante de progenitores hematopoyéticos autogénico y 47 alogénico

Se incluyeron 100 pacientes con una media de edad \pm desviación estándar (DE) de 44 ± 12 años; Cincuenta y cuatro eran varones (54%), con una media de edad de $45,95 \pm 12,11$ y 45 mujeres (46%) con una media de edad de $43,39 \pm 12,64$ años. El índice de masa corporal de la serie era de $25,42 \pm 5,53$ Kg/m²; $25,78 \pm 6,82$ Kg/m² en las mujeres y $25,11 \pm 3,66$ Kg/m² para los varones.

Los pacientes presentaban las siguientes hemopatías: 32 (33%) leucemia aguda mieloblástica, 22 (23%) linfoma no hodgkiniano, 17 (17%) linfoma de Hodgkin, 10 (10%) leucemia aguda linfoblástica, 6 (6%) leucemia linfática crónica, 5 (5%) leucemia mieloide crónica, 4 (4%) síndrome mielodisplásico, 4 (4%) miscelánea (1 histiocitosis de células de Langerhans, 1 síndrome de Sézary, 2 amiloidosis primaria). Cincuenta y tres (53%) recibieron un trasplante de progenitores hematopoyéticos autogénico y 47 (47%) un trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico (Tabla 9). La mediana de tiempo entre el diagnóstico y el trasplante fue de 9,55 meses (mínimo 0,13 y máximo 102,63).

En el momento del trasplante 58 pacientes se hallaban en remisión completa (RC) de su hemopatía (42

como primera RC y 16 como segunda RC), mientras que 42 pacientes tenían enfermedad activa (25 en respuesta parcial y 17 con enfermedad en fase crónica, estable o progresiva).

Tabla 9. Enfermedades hematológicas y tipo de TPH

Enfermedad hematológica	TPH alogénico (n)	TPH cordón (n)	TPH autogénico (n)
Leucemia aguda mieloblástica	15	2	15
Linfoma no hodgkiniano	8		14
Linfoma de Hodgkin	3		14
Leucemia aguda linfoblástica	8	1	1
Leucemia linfática crónica	2		4
Leucemia mieloide crónica	3		2
Síndrome mielodisplásico	2	1	1
Histiocitosis de Langerhans	1		
Micosis Fungoide	1		
Amiloidosis primaria			2

TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos

La pauta de acondicionamiento consistió en: ciclofosfamida e irradiación corporal total en 42 pacientes, pauta BEAM (carmustina-BCNU-, etopósido, citarabina y melfalán) en 30 pacientes, fludarabina y melfalán en 12 pacientes, fludarabina y busulfán en 6 pacientes, timoglobulina, tiotepa, fludarabina y busulfán en 4 pacientes, timoglobulina, tiotepa, ciclofosfamida y busulfán en 1 paciente, ciclofosfamida y busulfán en 3 pacientes, y melfalán en 2 pacientes.

La densidad ósea fue menor cuanto mayor era el tiempo de amenorrea

Las mujeres tenían en la visita previa al trasplante un período fértil de $27,70 \pm 11$ años. Al estratificar por edad, todas las que tenían 45 años o más presentaban amenorrea. De las menores de 45 años ($n=19$), 17 no menstruaban desde hacía una media de 13 ± 16 meses. Al correlacionar los valores de densidad mineral ósea y los meses de

amenorrea no hubo diferencias estadísticamente significativas. No obstante, la masa ósea fue menor cuanto mayor era el tiempo de amenorrea.

Veintisiete pacientes eran fumadores, con una media de paquetes-año de 355 ± 218 , y nueve pacientes (9%) consumían más de 60 gramos de alcohol al día.

Respecto a la ingestión de calcio, 7 (7,1%) de los pacientes tomaban menos de 250 mg/día, 36 (36,7%) entre 250 y 500 mg/día, 45 (45,9%) entre 500-1000 mg/día y 10 (10,2%) más de 1000 mg/día.

En relación al ejercicio, 28 (28,8%) pertenecían al grupo activo, 65 (66,3%) al grupo habitual sin limitaciones y 5 (5,1%) al grupo habitual con limitaciones.

En dos pacientes (2%) se recogió el antecedente de fractura por fragilidad y en 16 (16,3%) de fractura de fémur en un familiar de primer grado (Tabla 10).

En un 16.3% se recogió el antecedente de fractura de fémur en un familiar de 1er grado

Tabla 10. Variables pretrasplante y factores que afectan la densidad mineral ósea

		media	DE
Período fértil, años (n=43)		27,70	11,18
Tabaco, paquetes-año (n=27)		355,57	218
		(n)	%
Alcohol	Sí	9	9,1%
	No	89	91%
Ingesta de calcio (n=98)	<250 mg/día	7	7,1%
	250-500 mg/día	36	36,1%
	500-1000 mg/día	45	45,9%
	>1000 mg/día	10	10,2%
Ejercicio (n=98)	Activo	28	28,8%
	Habitual sin limitaciones	65	66,6%
	Habitual con limitaciones	5	5,1%
Antecedente fractura	Sí	2	2%
	No	96	86,7%
Fractura cadera familiar	Sí	16	16,3%
	No	82	83,6%

8.2 Valoración pretrasplante del estado hormonal y bioquímico.

En la Tabla 11 se representan las variables bioquímicas y hormonales de los pacientes antes del trasplante.

Todos ellos tenían una función renal normal (creatinina menor de 1,3 mg/dL). De forma global no se observaron alteraciones en los valores de calcio y fosfato inorgánico sérico, calcio y fosfato en orina de 24 horas ni en las determinaciones de hormona paratiroidea. No obstante, 15 de 90 de los pacientes (17%) presentaban valores de hormona paratiroidea por encima de 62 pg/mL, la media era

Un 55% presentaban concentraciones de vitamina D menor de 30 ng/ml

de $78,91 \pm 18,22$ pg/mL; 40 de 73 (55%) mostraron concentraciones séricas de 25-OH vit D menor de 30 ng/mL, 24 en el grupo autogénico y 16 en el alogénico. Los valores de TSH estaban discretamente elevados, principalmente en el grupo que iba a recibir un trasplante de progenitores alogénico.

Los valores séricos de gonadotropinas (FSH y LH) se encontraban elevados en las mujeres menores de 50 años así como la FSH en varones de la misma edad, expresando un cierto estado de hipogonadismo. No obstante, los valores de estradiol en mujeres, y de testosterona y SHBG en varones se encontraban dentro de la normalidad.

Tabla 11. Variables bioquímicas y hormonales pretrasplante

	N	media	DE	Valores normales
Calcio sérico, mmol/l	90	2,31	0,13	2,20-2,70
Fósforo sérico, mmol/l	88	1,32	0,39	0,70-1,70
Calcio orina, mmol/24h	85	4,00	2,77	1,30-6
Fosfato orina, mmol/24h	83	23,27	9,54	12-42
Cortisol orina, µg/24h	79	35,99	26,02	36-137
Paratirina, pg/ml	90	42,95	22,49	12-65
Tirotropina, µUI/mL	92	4,94	25,37	0,4-4,0
FSH, mUI/ml, varones < 50 a	30	16,10	11,22	0,7-11
FSH, mUI/ml, varones ≥ 50 a	22	16,44	10,14	0,7-11
LH, mUI/ml, varones < 50 a	30	6,10	347	0,8-7.6
LH, mUI/ml, varones ≥ 50 a	22	7,53	6,41	0,8-7.6
FSH, mUI/ml, mujeres < 50 a	29	66,71	32,05	2,8-11,3
FSH, mUI/ml, mujeres ≥ 50 a	13	79,29	32,43	21,7-153
LH, mUI/ml, mujeres < 50 a	29	33,34	17,43	1,1-11,6
LH, mUI/ml, mujeres ≥ 50 a	13	33,41	15,76	11,3-39,8
Estradiol, pg/ml mujeres <50 a	29	25,59	12,72	15-160
Estradiol, pg/ml mujeres ≥50 a	11	21,36	3,11	<30
Testosterona, ng/dl, < 50 a	29	619,13	283,85	262-1593
Testosterona, ng/dl, ≥50 a	22	488,54	199,60	181-758
SHBG, nmol/L	52	49,38	22,75	13-71
25 OH vitamina D, ng/ml	73	29,49	20,59	12-80
1,25 OH vitamina D, pg/ml	73	31,91	14,69	18-78

*Los valores de referencia para FSH, LH, estradiol y testosterona varían en función de la edad fértil; FSH: hormona foliculoestimulante; LH: hormona luteinizante; SHBG: proteína transportadora de hormonas sexuales; DE: desviación estándar; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos

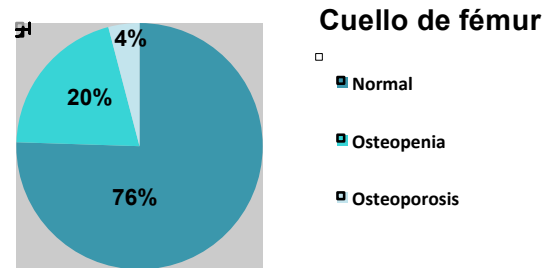
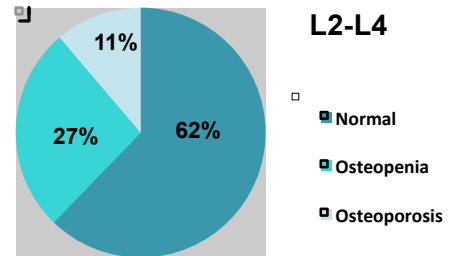
8.3 Valores de densidad mineral ósea pretrasplante

Un porcentaje elevado de pacientes presentaban una masa ósea normal pretrasplante

Los pacientes presentaban antes del trasplante una densidad mineral ósea media de $1,139 \pm 0,179 \text{ g/cm}^2$ en L2-L4 y $0,971 \pm 0,131 \text{ g/cm}^2$ en cuello de fémur. Siguiendo los criterios diagnósticos de la OMS, en columna lumbar (L2-L4) 61 (62,2%) de los pacientes tenían un valor de T normal ($T \geq -1$), 26 (26,5%) presentaban un valor de T de osteopenia (T entre -1 y $-2,5$) y 11 (11,2%) de osteoporosis ($T \leq -2,5$). En

cuello de fémur, 74 (76%) tenían un valor de T normal, 20 (20%) de osteopenia y 4 (4,0%) de osteoporosis (Figura 9).

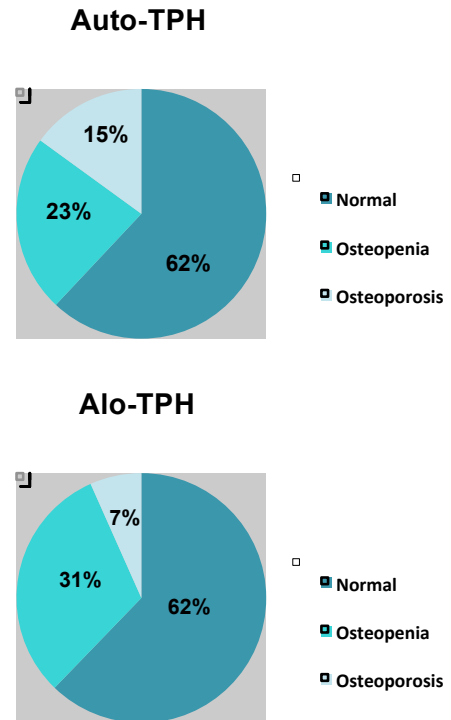
Figura 9.
Densidad mineral
ósea
pretrasplante
global



Un 38% de los pacientes que recibían un trasplante alogénico o autogénico presentaban una densidad mineral ósea baja

Los pacientes del grupo de trasplante de progenitores hematopoyéticos autogénico tenían una densidad mineral en L2-L4 de $1,130 \pm 0,188 \text{ g/cm}^2$ y en cuello de fémur de $0,974 \pm 0,134 \text{ g/cm}^2$, mientras que en el grupo de trasplante de progenitores hematopoyético alogénico era de $1,150 \pm 0,169 \text{ g/cm}^2$ en columna lumbar y de $0,966 \pm 0,128 \text{ g/cm}^2$ en cuello de fémur. Un 62,3% de los que recibieron un trasplante autogénico tenían una densidad ósea normal en L2-L4, un 22,6% osteopenia y un 15,1% osteoporosis. Los del grupo de trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico presentaban una densidad mineral normal en L2-L4 del 62,2%, un 31,1% osteopenia y un 6,7% osteoporosis.

Figura 10.
Densidad mineral ósea en columna lumbar desglosada según el tipo de trasplante



Se realizó un estudio univariante para valorar los factores que pudieran influir en la densidad mineral ósea de los pacientes en el periodo pretrasplante y que incluyó: Índice de masa corporal, edad, género, hábito tabáquico, alcohol, ejercicio, antecedentes en familiar de primer grado de fractura de fémur, ingestión de calcio, calcemia y fosfatemia, calciuria y fosfaturia, cortisol en orina de 24 horas, TSH, hormona paratiroidea, 25-OH vitamina D3, valores de LH, FSH, estradiol, testosterona, SHBG, IGF-I, tipo de enfermedad hematológica y tiempo entre el diagnóstico y el trasplante. La densidad mineral ósea fue analizada diferenciando el segmento L2-L4 y el cuello de fémur. Al considerar la muestra en global se obtuvieron

diferencias estadísticamente significativas entre los que presentaban una masa ósea normal o baja en columna lumbar en relación a la edad ($p < 0,001$) y el alcohol ($p=0,014$) y en cuello de fémur dependiendo de la edad ($p=0,017$) y al tipo de TPH, de manera que el 17% del grupo autogénico presentaban una masa ósea baja respecto a un 32% de los alogénicos, aunque en este último punto sin llegar a la significación estadística ($p=0,070$). Al examinar por separado los TPH alogénicos, hubieron diferencias significativas en el segmento L2-L4 respecto a la edad ($p=0,013$), y los valores de TSH ($p=0,030$) mientras que en cuello de fémur hubo una tendencia en relación con la edad ($p=0,089$) y los niveles de TSH ($p=0,062$) que no alcanzó la significación estadística. Al estimar los TPH autogénicos, en columna lumbar, hubieron diferencias respecto a la edad ($p=0,007$), el género ($p=0,035$), el alcohol ($p=0,009$), la testosterona ($p=0,016$), el SHBG ($p=0,043$) y la 25 OH vitamina D3 ($p=0,043$). Mientras que en cuello de fémur se relacionaba con la edad ($p=0,011$) y los valores de 25-OH vit D3 ($p=0,002$) y hubo una cierta tendencia con el tiempo hasta el trasplante ($p=0,055$).

La edad se relacionó con la masa ósea pretrasplante en las dos modalidades de trasplante

En el TPH autogénico la densidad mineral ósea en cuello de fémur se relacionó con el tiempo entre el diagnóstico y el trasplante

En el estudio multivariante, al considerar la serie de forma global, se observó una asociación independiente entre las variables edad e ingesta alcohol en columna lumbar y, edad y tipo de TPH en cuello de fémur (Tabla 12).

Tabla 12 Modelo de regresión logística multivariante para predecir la pérdida de masa ósea en la serie global

	Coefficiente	OR (IC 95%)	P
L2-L4			
Edad	0,058	1,060 (1,014;1,108)	0,010
Ingesta alcohol	1,867	6,469 (1,118;37,423)	0,037
Cuello fémur			
Edad	0,057	1,059 (1,013;1,107)	0,011
Tipo de TPH	1,090	2,974 (1,081;8,181)	0,035

El tipo de TPH se relacionó con la pérdida de masa ósea en cuello de fémur

En el grupo de trasplante de autogénico, la edad (0,091; OR 1,095 (IC 95% 1,006-1,191) p=0,035) y el tiempo entre el diagnóstico y el TPH (0,036;OR 1,037(1,004;1,071) p=0,026) y en el alogénico la edad (0,066; OR 1,068 (1,006;1,1919) p=0,035) se relacionaron con la pérdida de masa ósea en cuello de fémur.

8.4 Valoración pretrasplante de los marcadores de remodelado óseo, IFG-I y OPG

En la Tabla 13 se exponen los resultados de los marcadores de remodelado óseo, así como de las concentraciones séricas de IGF-I y OPG de la serie en global.

Tabla 13. Marcadores de remodelado óseo, IGF-I y OPG pretrasplante

	n	Media	DE	Valores normales
IGF-I, ng/mL	88	167,80	78,72	93-192
PINP, ng/mL	79	101,97	71,04	12-74
N-telopéptido, nMECO/mMc	78	84,11	64,77	*
N-telopéptido, nMECO/mMc mujeres	35	104,32	83,62	5-65
N-telopéptido, nMECO/mMc varones	43	67,67	37,61	3-63
OPG, pmol/L	83	4,75	2,29	#
OPG, pmol/L mujeres < 50 años	24	4,99	2,91	2,08-5,04
OPG, pmol/L varones < 50 años	29	4,60	1,78	2,06-6,14
OPG, pmol/L ≥ 50 años	30	4,69	2,23	2,58-6,26

*Los valores de referencia para N-telopéptido varían en función del sexo. #Los valores de referencia para OPG varían en función del sexo y la edad; IGF-1: factor de crecimiento insulínico tipo 1; PINP: propeptido amino terminal del procolágeno tipo 1; OPG: osteoprotegerina.

Los valores de IGF-1 y OPG eran normales antes del trasplante

El marcador de resorción ósea (telopéptido aminoterminal del colágeno tipo 1) y el de formación (propéptido aminoterminal del procolágeno tipo 1) estaban aumentados en la visita pretrasplante indicando un aumento del remodelado óseo. En cambio, las concentraciones séricas de IGF-1 y OPG, se encontraban dentro de la normalidad.

Hubo diferencias significativas en los valores de PINP de las mujeres según el tipo de trasplante. Las mujeres que recibieron un trasplante alogénico presentaban valores más elevados que las receptoras de un trasplante autogénico ($p=0,043$).

8.5 Cambios en los parámetros bioquímicos y hormonales a los 6 y 12 meses del trasplante

A los 6 meses los valores de gonadotrofinas se incrementaron tanto en hombres como en mujeres

Como puede apreciarse en la Tabla 14, a los 6 meses del trasplante la concentración de gonadotrofinas aumentó respecto al período pretrasplante. Los valores de FSH y LH se incrementaron en ambos géneros de forma independiente a la edad, con excepción de las concentraciones de FSH en las mujeres mayores de 50 años. En cambio, los valores de estradiol, SHBG y testosterona no presentaron alteraciones.

Tabla 14. Variables bioquímicas y hormonales a los 6 meses del trasplante

	n	Media	DE	Valores normales
PTH, pg/ml	70	46,51	29,65	12-65
FSH, mUI/mL, hombres < 50 años	19	20,88	9,95	0,7-11
FSH, mUI/mL, hombres ≥ 50 años	17	26,67	11,29	0,7-11
LH, mUI/mL, hombres < 50 años	19	8,75	4,16	0,8-7,6
LH, mUI/mL, hombres ≥ 50 años	17	10,31	7,80	0,8-7,6
FSH, mUI/mL, mujeres < 50 años	21	93,02	33,38	2,8-11,3
FSH, mUI/mL, mujeres ≥ 50 años	12	83,19	33,01	21,7-153
LH, mUI/mL, mujeres < 50 años	21	43,50	5,09	1,1-11,6
LH, mUI/mL, mujeres ≥ 50 años	12	41,94	23,64	11,3-39,8
Estradiol, pg/mL, mujeres < 50 años	22	22,45	5,59	15-160
Estradiol, pg/mL, mujeres ≥ 50 años	11	20,45	1,04	<30
				262-1593
Testosterona, ng/dl, < 50 años	19	464,14	342,73	
Testosterona, ng/dl, ≥ 50 años	17	422,35	135,27	181-758
SHBG, nmol/L	36	55,20	29,71	13-71
25-OH vitamina D, ng/ml	58	26,17	19,46	12-80
1,25-OH vitamina D, pg/ml	58	35,59	18,21	18-78

PTH: hormona paratiroidea; FSH: hormona foliculoestimulante; LH: hormona luteinizante; SHBG: proteína transportadora de hormonas sexuales.

A los 6 meses, un 71% de los pacientes presentaban una 25-OH vit D < 30 ng/ml

Con respecto a la vitamina D, 41 de los 58 pacientes (71%) presentaban una 25-OH vit D por debajo de 30, 18 del grupo autogénico y 23 del alogénico.

Diecisiete pacientes de 70 (60%) tenían una PTH por encima de los valores de la normalidad.

A los 12 meses un 60% presentaban valores deficientes de 25 OH vit D

A los 12 meses (Tabla 15), la FSH persistía elevada de forma independiente al género en los menores de 50 años mientras que la LH se normalizó tanto en los varones menores de 50 años como en la población femenina. Las concentraciones de gonadotrofinas disminuyeron respecto al pretrasplante, normalizándose en el caso de las mujeres. La 25-OH vit D era deficiente en 27 de los 45 pacientes (60%), 15 del grupo autogénico y 12 del alogénico. La hormona paratiroidea se encontraba por encima de la normalidad en 12 de los 53 pacientes (23%).

Tabla 15. Variables hormonales y bioquímicas a los 12 meses del trasplante

	N	Media	DE	Valores normales
PTH, pg/mL	53	43,59	23,73	12-65
FSH, mUI/mL, varones < 50 años	13	23,98	12,77	0,7-11
FSH, mUI/mL, varones ≥ 50 años	13	24,64	10,29	0,7-11
LH, mUI/mL, varones < 50 años	13	7,04	3,18	0,8-7,6
LH, mUI/mL, varones ≥ 50 años	13	9,88	9,40	0,8-7,6
FSH, mUI/mL, mujeres < 50 años	15	67,77	34,18	2,8-11,3
FSH, mUI/mL, mujeres ≥ 50 años	10	85,03	28,35	21,7-153
LH, mUI/mL, mujeres < 50 años	15	7,04	3,18	1,1-11,6
LH, mUI/mL, mujeres ≥ 50 años	10	9,88	9,40	11,3-39,8
Estradiol, pg/mL, mujeres <50 años	10	23,80	10,29	15-160
Estradiol, pg/mL, mujeres ≥50 años	4	19,50	7,59	<30
Testosterona, ng/dl < 50 años	14	484,89	198,71	262-1593
Testosterona, ng/dl ≥50 años	15	436,40	199,29	181-758
SHBG, nmol/L	28	49,78	28,39	13-71
25-OH vitamina D, ng/ml	45	30,84	21,99	12-80
1,25-(OH) ₂ vitamina D, ng/ml	40	37,97	17,90	18-78

PTH: paratirina; FSH: hormona foliculoestimulante; LH: hormona luteinizante; SHBG: proteína transportadora de hormonas sexuales;

8.6 Cambios de la densidad mineral ósea a los 6 y 12 meses del trasplante

El análisis de la muestra en su totalidad puso de manifiesto que los pacientes presentaban una disminución de la densidad mineral ósea a los 6 y 12 meses del trasplante, tanto en columna lumbar como en cuello de fémur. El porcentaje de cambio a los 6 meses fue del -4,09% en L2-L4 ($p < 0,001$) y del -5,12% en cuello de fémur ($p < 0,001$). A los 12 meses dicho porcentaje era del -2,48% en columna lumbar ($p = 0,001$) y del -6,72% en cuello de fémur ($p < 0,001$) (Tabla 16).

Tabla 16. Cambios de la densidad mineral ósea a los 6 y 12 meses

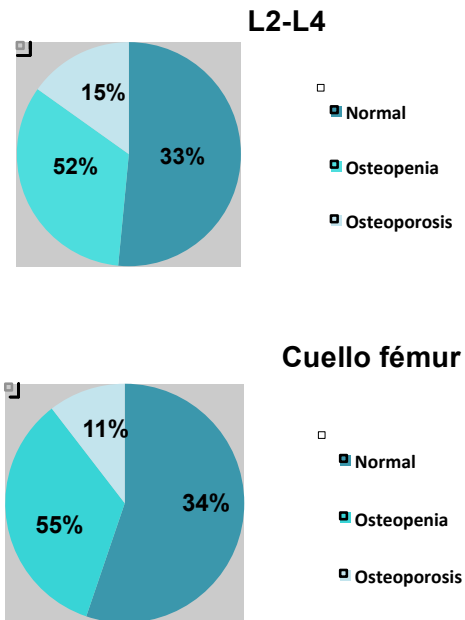
DMO	Basal vs 6 meses	N	p	Basal vs 12 meses	N	P
L2-L4	1,132 vs 1,086	86	<0,001	1,124 vs 1,096	67	<0,001
c.fémur	0,964 vs 0,914	87	<0,001	0,962 vs 0,898	68	<0,001

c.fémur: cuello de fémur; DMO: densidad mineral ósea

Un 48% de los pacientes presentaban una masa ósea baja a los 12 meses del trasplante

Siguiendo los criterios diagnósticos de la OMS, un 51,52% presentaban en L2-L4 una densidad mineral ósea normal, un 33,33% osteopenia y un 15,15% osteoporosis. En cuello de fémur, un 55,22% tenían una densidad mineral ósea normal, un 34,33% osteopenia y un 10,45% osteoporosis (Figura 11).

Figura 11. Densidad mineral ósea a los 12 meses del trasplante



Posteriormente se analizó el cambio de densidad mineral ósea según el tipo de trasplante de progenitores

A los 6 meses se produjo una pérdida de masa ósea en cuello de fémur del -4.77% en los trasplantados autogénicos y -5.53% en los alogénicos

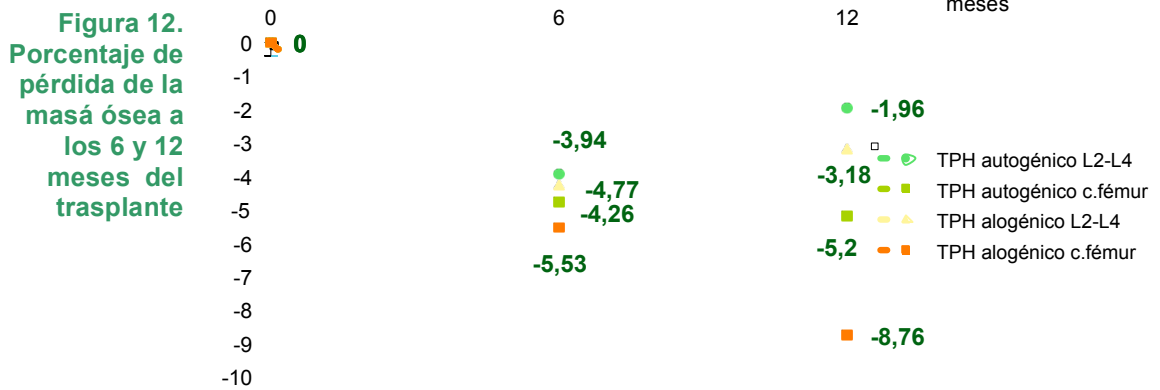
A los 12 meses se produjo una pérdida de masa ósea en cuello de fémur del -5,20% en los trasplantados autogénicos y -8,76% en los alogénicos

hematopoyéticos. Se produjo una pérdida de densidad mineral ósea tanto en columna lumbar como en cuello de fémur en los pacientes que recibieron cualquiera de las dos modalidades de trasplante (autogénico y alogénico). El porcentaje de cambio a los 6 meses en los pacientes que recibieron un trasplante de progenitores hematopoyético autogénico fue del -3,94% ($p<0,001$) en columna lumbar y del -4,77% ($p<0,001$) en cuello de fémur. En los que recibieron un transplante alogénico la pérdida era de un -4,26% ($p<0,001$) en columna lumbar y de un -5,53% ($p<0,001$) en cuello de fémur. A los 12 meses, la pérdida en columna lumbar fue del -1,96% ($p=0,020$) en el grupo de trasplante de progenitores hematopoyético autogénico y del -3,18% ($p=0,027$) en el de alogénico, mientras que en cuello de fémur la pérdida de la densidad mineral ósea era del -5,20% ($p<0,001$) en los trasplantes autogénicos y del -8,76% ($p<0,001$) en los alogénicos (Tabla 17) y (Figura 12).

Tabla 17. Cambio de la densidad mineral ósea según el tipo de TPH

DMO (g/cm ²)	Basal vs 6 m	N	P	Basal vs 12 m	n	P
Total (L2-L4)	1,133 vs 1,088	83	<0,001	1,127 vs 1,105	65	0,002
Total (c. de fémur)	0,968 vs 0,918	84	<0,001	0,967 vs 0,905	66	<0,001
TPH autogénico (L2-L4)	1,121 vs 1,077	46	<0,001	1,116 vs 1,094	39	0,020
TPH autogénico (c. fémur)	0,965 vs 0,919	46	<0,001	0,962 vs 0,912	39	<0,001
TPH alogénico (L2-L4)	1,148 vs 1,102	37	<0,001	1,143 vs 1,121	26	0,0052
TPH alogénico (c. fémur)	0,971 vs 0,916	38	<0,001	0,974 vs 0,895	27	<0,001

c.fémur:cuello de fémur;TPH:trasplante de progenitores hematopoyéticos



c. de fémur: cuello de fémur;TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; DMO: densidad mineral ósea

Se observaron diferencias significativas en el cambio de la densidad mineral ósea entre las dos modalidades de trasplante

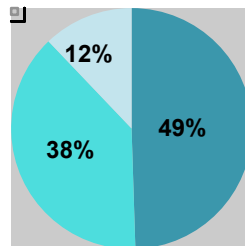
Al comparar el cambio de la densidad mineral ósea del periodo pretrasplante a los 12 meses de los pacientes que reciben un TPH alogénico respecto de los autogénicos se observaron diferencias significativas en cuello de fémur (p=0,044).

Aplicando los criterios diagnósticos de la OMS y analizado, en el segmento L2-L4, a los 12 meses según el tipo de trasplante, el grupo de pacientes que recibieron un

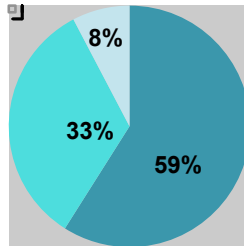
trasplante de progenitores hematopoyético autogénico presentaba una masa ósea normal en un 48,72% de los casos, un 38,46% valores de osteopenia y un 12,82% del osteoporosis. En cuello de fémur dichos porcentajes fueron 58,97, 33,33 y 7,69%, respectivamente. En el grupo de trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico, en columna lumbar la masa ósea era normal en un 55,56% de los casos, un 25,93% presentaban una osteopenia y un 18,52% una osteoporosis. En cuello de fémur dichos valores eran de 50,0, 35,71 y 14,29%, respectivamente (Figura 13).

Auto-TPH

L2-L4



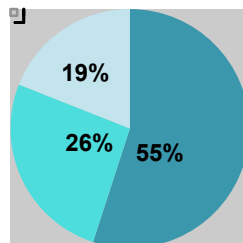
Cuello fémur



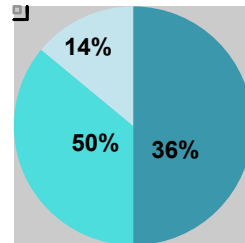
- Normal
- Osteopenia
- Osteoporosis

Alo-TPH

L2-L4



Cuello fémur



- Normal
- Osteopenia
- Osteoporosis

Figura 13. Valores de la densidad mineral ósea analizado a los 12 meses según el tipo de trasplante.

Se realizó un estudio univariante para valorar los factores que pudieran influir en la densidad mineral ósea de los pacientes en el periodo pretrasplante y que incluyó: índice de masa corporal, edad, género, hábito tabáquico, alcohol, ejercicio, antecedentes en familiar de primer grado de fractura de fémur, ingestión de calcio, calcemia y fosfatemia, calciuria y fosfaturia, cortisol en orina de 24 horas, TSH, hormona paratiroidea, 25-OH-vitamina D3, valores de LH, FSH, estradiol, testosterona, SHBG y el IGF-I, tipo de enfermedad hematológica y tiempo entre el diagnóstico y el trasplante. Analizando la muestra en global se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas a los 12 meses entre los que presentaban una masa ósea normal o baja en relación a la edad tanto en columna lumbar ($p=0,033$) como en cuello de fémur ($p=0,014$) y la ingestión de calcio en cuello de fémur ($p=0,022$). Al considerar los trasplantados de progenitores hematopoyéticos autogénicos presentaban una masa ósea baja en cuello de fémur en relación con la edad ($p=0,011$). En el grupo alogénico hubo diferencias estadísticamente significativas entre los que presentaban una masa ósea normal o baja en columna lumbar respecto a los valores bajos de cortisol en orina de 24 h a los 12 meses ($p=0,044$) y los valores bajos de IGF-1 ($p=0,056$) y en cuello de fémur en relación con la ingestión de menos de 500 mg de calcio ($p=0,039$) y los valores bajos de IGF-1 ($p=0,074$). En el

estudio multivariante, tan solo la edad se relacionó con la pérdida de masa ósea.

8.7 Cambios de los marcadores de remodelado óseo

8.7.1 Telopéptido aminoterminal del colágeno tipo 1

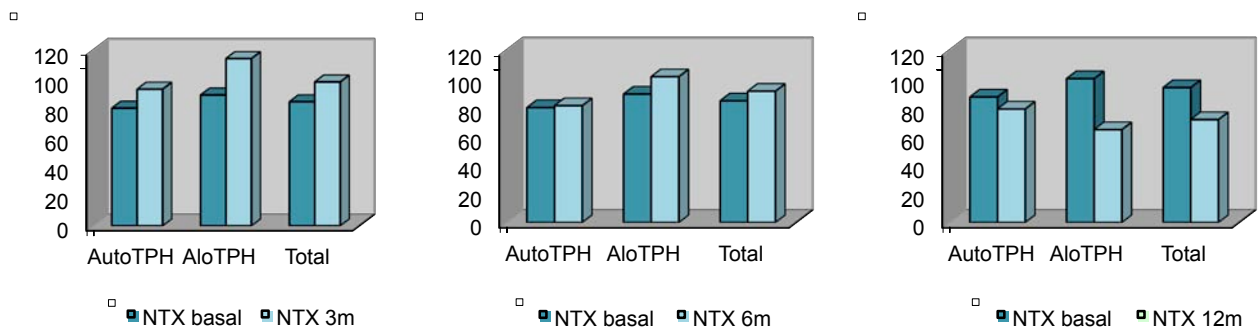
El NTX aumentó a los 3 y 6 meses en el grupo alogénico

A pesar de que no se observaron cambios significativos en los parámetros de telopéptido aminoterminal, existía un aumento de sus valores a los 3 y 6 meses del trasplante, fundamentalmente en aquellos pacientes receptores de un TPH alogénico (Tabla 18 y Figura 14). Esto sugiere que el remodelado óseo en este período de tiempo está aumentado.

Tabla 18. Concentraciones urinarias de telopéptido aminoterminal (nMECO/mM) a los 3, 6 y 12 m

NTX	Basal vs 3 m	N	p	Basal vs 6 m	n	P	Basal vs 12 m	N	P
Global	84,99 vs 98,55	60	0,230	84,94 vs 91,64	52	0,494	94,19 vs 71,85	39	0,105
TPH autogénico	80,64 vs 83,62	31	0,704	80,23 vs 81,55	26	0,852	87,64 vs 79,22	19	0,373
TPH alogénico	89,64 vs 114,52	29	0,259	89,65 vs 101,74	26	0,515	100,42 vs 64,82	20	0,166

TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos; NTX: telopéptido aminoterminal



NTX: telopéptido aminoterminal

Figura 14. Valores de NTX basales y a los 3, 6, 12 meses del trasplante representado de forma global y desglosado según el tipo de trasplante

8.7.2 Propeptido aminoterminal del procolágeno tipo 1

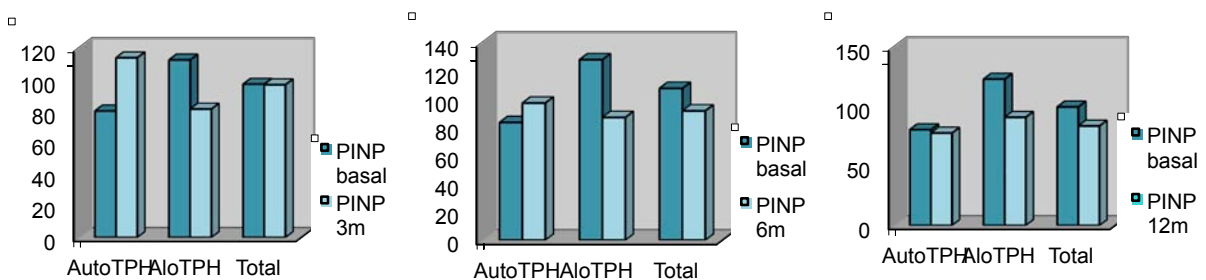
El PINP disminuyo a los 3,6 y 12 meses en el alo-TPH, lo que reflejaba una disminución de la formación ósea

En la serie global los valores de PINP disminuyeron un 16,08% a los 12 meses del trasplante ($p=0,034$). Al analizar los pacientes del grupo de trasplante de progenitores hematopoyéticos autogénico se observó un aumento significativo de los valores de PINP a los 3 meses ($p=0,001$) pero no a los 6 ni a los 12 meses (Tabla 19). Respecto al grupo de trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico, se observó una disminución del P1NP a los 3 meses [25,77%; ($p=0,034$)], a los 6 meses [32,09%; ($p=0,028$)] y a los 12 meses [26,07%; ($p=0,048$)] (Figura 15). Esto sugiere una disminución de la formación ósea en este período.

Tabla 19. Concentraciones séricas de propéptido aminoterminal del procolágeno tipo 1 (ng/mL) a los 3, 6 y 12 meses de forma global y según el tipo de trasplante de TPH

P1NP	Basal vs 3 m	N	P	Basal vs 6 m	N	P	Basal vs 12 m	N	P
Global	99,72 vs 83,69	59	0,768	107,58 vs 91,54	57	0,292	99,72 vs 83,69	40	0,034
TPH-auto	80,01 vs 113,84	28	0,001	83,30 vs 97,09	26	0,238	80,62 vs 77,72	22	0,322
TPH-alo	112,47 vs 81,23	31	0,034	127,95 vs 86,89	31	0,021	123,07 vs 90,98	18	0,048

TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos;



PINP: propéptido aminoterminal del procolágeno tipo 1

Figura 15. Valores de P1NP basal y a los 3, 6 y 12 meses en los pacientes que reciben un trasplante autógeno, alogénico y de forma global

8.7.3 Osteoprotegerina

Los valores de OPG aumentaron a los 6 meses del trasplante de progenitores hematopoyéticos

Los valores de OPG aumentaron de forma significativa a los 6 meses del trasplante. Dicho aumento se observó tanto en el grupo de pacientes que recibieron un TPH autogénico como en el grupo alogénico (Tabla 20 y Figura 16).

Tabla 20. Valores séricos de osteoprotegerina (OPG) en la serie global y desglosados según el tipo de TPH

OPG (pmol/l)	Basal vs 6 meses	N	P
Global	4,72 vs 5,57	66	0,001
TPH autogénico	4,33 vs 5,35	32	0,016
TPH alogénico	5,08 vs 5,78	34	0,015

OPG: osteoprotegerina; TPH: trasplante de progenitores hematopoyéticos.

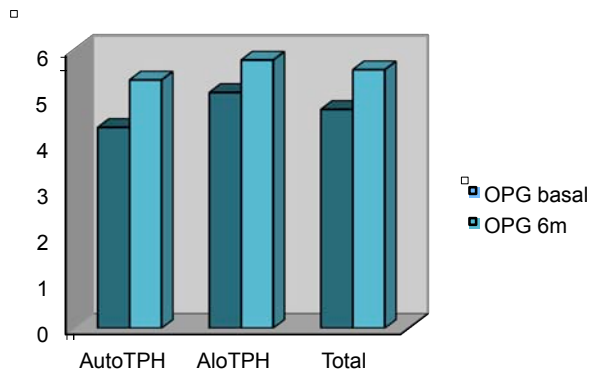


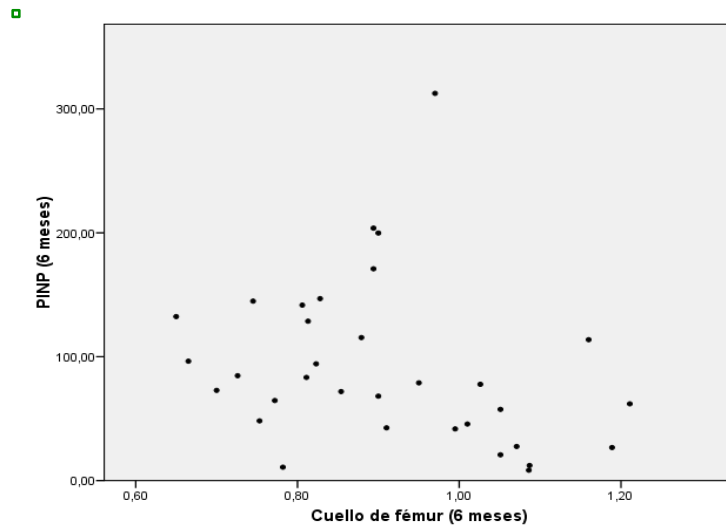
Figura 16. Valores de OPG basales y a los 6 meses en los pacientes que reciben un TPH autogénico y de forma global.

Hubo una correlación negativa entre el PINP y la densidad mineral ósea en cuello de fémur a los 6 meses

8.7.4 Correlaciones de los valores de osteoprotegerina, IGF-1, marcadores de remodelado óseo (NTX y PINP) y densidad mineral ósea.

Al analizar los valores de PINP no hubo correlación con los valores de densidad mineral ósea tanto en la muestra global como en el grupo que recibía un trasplante alogénico o autogénico (Figura 17).

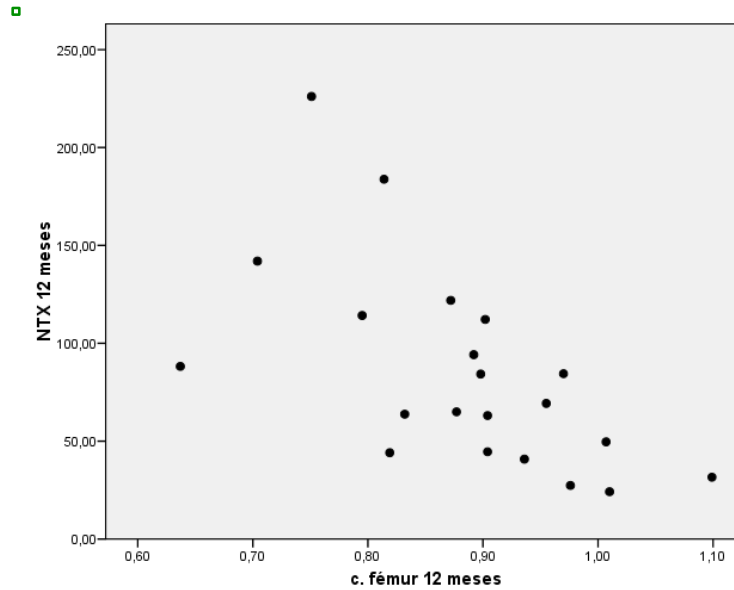
Figura 17. Correlación del PINP respecto a la densidad mineral ósea a los 6 meses en cuello de fémur en el grupo alogénico



PINP: propéptido aminoterminal del procolágeno tipo 1

Tampoco hubo correlación entre los valores de densidad mineral ósea y la osteoprotegerina. Al examinar el NTX se observó a los 6 meses una correlación negativa con los valores de densidad mineral ósea en cuello de fémur en la muestra global [$r=-0.337$ ($p=0.012$)] y a los 12 meses en el grupo de trasplante de progenitores hematopoyético autogénico [$r=-0.726$ ($p<0.001$)] (Figura 18).

Figura 18.
Correlación
del NTX
respecto a
la densidad
mineral
ósea a los
12 meses
en cuello
de fémur en
el grupo
autogénico.



NTX: telopéptido aminoterminal; c. fémur: cuello de fémur

No hubo
correlación
entre los
valores de
IGF-1 y la
densidad
mineral
ósea a los 6
y 12 meses

En el grupo alogénico, no hubo correlación entre los valores de IGF-1 a los 6 meses y la densidad mineral ósea a los 12 meses así como tampoco entre la OPG y el IGF con los valores de PINP y el NTX a los 6 meses.

8.7.5 Glucocorticoides y metabolismo óseo

Se observó
una correlación
negativa entre
la dosis
acumulada de
glucocorticoide
s y la densidad
mineral ósea

Se recogió de forma retrospectiva la dosis acumulada de prednisona durante el primer año, de 32 de los pacientes que habían recibido un trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico. La dosis acumulada de prednisona (mg), media \pm desviación estándar, en el primer año postrasplante fue de $5505,66 \pm 5539,13$ mg. Al correlacionar la dosis acumulada de glucocorticoides con la pérdida de densidad mineral ósea en columna lumbar y cuello de fémur, se observó una correlación negativa, sin

llegar a la significación estadística en el segmento L2-L4 (Tabla 21).

Tabla 21. Correlación de la dosis acumulada (mg) de prednisona y la pérdida de masa ósea a los 12 meses

	Coefficiente correlación	P
L2-L4	-0,358	0,111
Cuello fémur	-0,342	0,119

No se observó correlación entre la dosis media acumulada de prednisona y los valores de NTX, P1NP,OPG e IGF1 a los 12 meses.

8.7.6 Enfermedad de injerto contra el huésped.

Se valoró retrospectivamente el desarrollo de enfermedad de injerto contra el huésped (EICH) en 31 de los 47 pacientes que habían recibido un trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico. Para su tratamiento se utilizó prednisona, ciclosporina A y micofenolato. Del global de pacientes, 16 (52%) la presentaron, 10 (32%) en su forma aguda y 12 (39%) crónica (Tabla 22 y Tabla 23); todos ellos habían recibido una mayor cantidad de glucocorticoides que los que no la habían desarrollado.

Tabla 22. Dosis media de prednisona acumulada en relación a la presencia o ausencia de enfermedad de injerto contra el huésped aguda

EICH aguda	Sí	No	P
N	10	21	
media (DE)	9147,30 ±5956,94	2957,90 ±3585,39	0,013

EICH: enfermedad de injerto contra el huésped; DE: desviación estándar

Tabla 23. Dosis media de prednisona acumulada en relación a la presencia o ausencia de enfermedad de injerto contra el huésped crónica

EICH crónico	Sí	No	P
N	12	19	
media (DE)	9955,08 ±6130,87	2476,84 ±2455,74	0,002

EICH: enfermedad de injerto contra el huésped; DE: desviación estándar

A los 12 meses, los pacientes con EICH crónico presentaban mayor disminución de la densidad ósea

Al relacionar la presencia de EICH aguda o crónica con la pérdida de masa ósea a los 12 meses del trasplante, tanto en columna lumbar como en cuello de fémur, se observó que los pacientes que habían desarrollado, la forma crónica, presentaban una disminución mayor de la densidad mineral ósea en el segmento L2-L4 que los pacientes que no la habían presentado (Tabla 24 y Tabla 25).

Tabla 24. Pérdida de masa ósea y enfermedad de injerto contra el huésped aguda

EICH aguda	Sí	No	P
N	6	16	
L2-L4, media (DE)	-0,035±0,083	-0,041±0,095	0,680
c.fémur, media (DE)	-0,097±0,054	-0,070±0,068	0,238

EICH: enfermedad de injerto contra el huésped; DE: desviación estándar; c.fémur: cuello de fémur

Tabla 25. Pérdida de masa ósea y enfermedad de injerto contra el huésped crónica

EICH crónica	Sí	No	P
N	8	13	
L2-L4, media (DE)	-0,094±0,107	-0,006±0,061	0,020
c.fémur, media (DE)	-0,100±0,100	-0,064±0,046	0,275

EICH: enfermedad de injerto contra el huésped; DE:desviación estándar; c.fémur: cuello de fémur

Al estratificar la muestra entre los que la habían sufrido y los que no, se observaban los mismos resultados (Tabla 26).

Tabla 26. Concentraciones de 1,25-(OH)₂ vit D3 pretrasplante y enfermedad de injerto contra el huésped

EICH	Sí	No	P
N	10	11	
L2-L4, media (DE)	-0,0783(0,111)	-0,0109(0,058)	0,049
c.fémur	-0,080(0,085)	-0,061(0,050)	0,577

EICH: enfermedad de injerto contra el huésped; c.fémur:cuello de fémur

En términos de mediana los pacientes que presentaban enfermedad de injerto contra el huésped mostraban pretrasplante valores bajos de 1,25-(OH)₂ vit D3 aunque los resultados no alcanzaron significación estadística (Tabla 27).

Tabla 27. Concentraciones de 1,25-(OH)₂ vit D3 pretrasplante y enfermedad de injerto contra el huesped

EICH	Sí	No	P
N	14	11	
Media (DE)	36,06 (12,70)	35,79(14,06)	0,827
Mediana (ex)	33,85(22,50-74,30)	35 (21,30-60,50)	0,695

EICH: enfermedad de injerto contra el huésped; DE: desviación estándar; ex:extremo

8.7.7 Investigar el porcentaje de fracturas vertebrales

Se evaluaron 87 radiografías de columna dorsal y lumbar antes del trasplante. Diez de los pacientes presentaban una disminución de la altura vertebral (mayor de un 20%) en las vértebras torácicas en la visita basal. En 38 se realizó una radiografía a los 12 meses. Tan solo dos pacientes presentaron fracturas vertebrales nuevas. Se trataba de un paciente varón que recibió un trasplante de progenitores hematopoyéticos autogénico y una mujer del grupo de trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico. No se observaron fracturas clínicas en otras localizaciones. Por lo tanto, el porcentaje de fracturas vertebrales de la serie es de un 5,2%.

9 Estudio de supervivencia

9.1 Supervivencia global

La probabilidad de supervivencia de la serie global a los 12 años es del 47% con un intervalo de confianza del 95% de 32-62% (Figura 19).

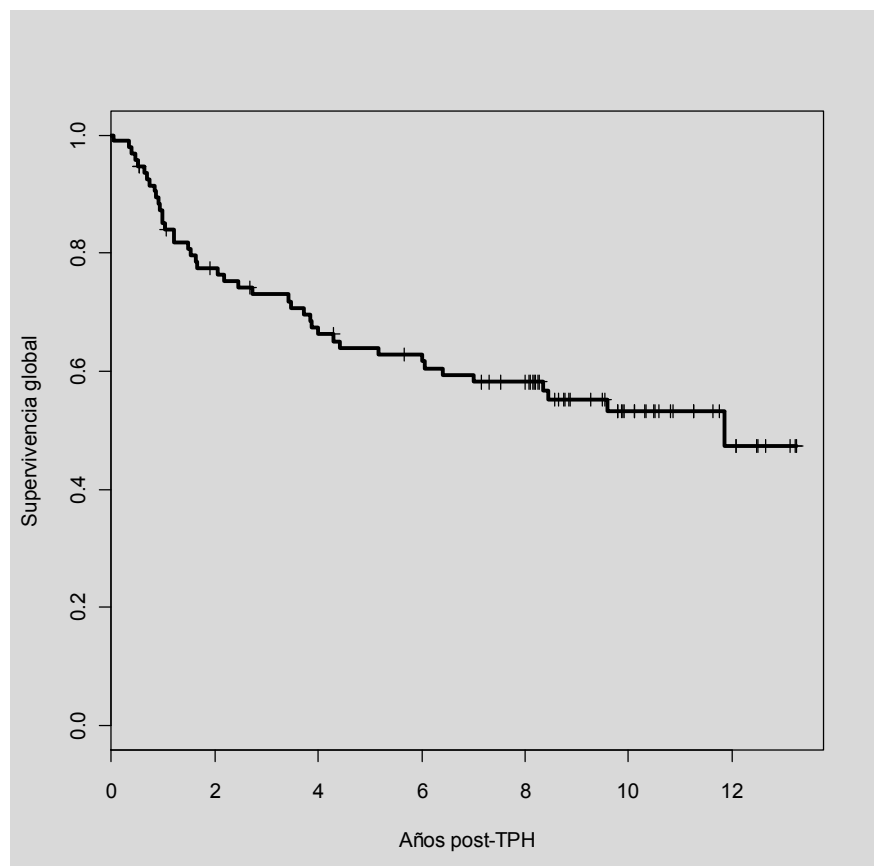


Figura 19. Supervivencia de la serie de progenitores hematopoyéticos en global.

9.2 Supervivencia en el trasplante de progenitores hematopoyéticos autogénico

La probabilidad de supervivencia de los receptores de un trasplante de progenitores hematopoyéticos autogénicos

a los 12 años fue del 43%, con un intervalo de confianza del 95% de 24 – 62% (Figura 20).

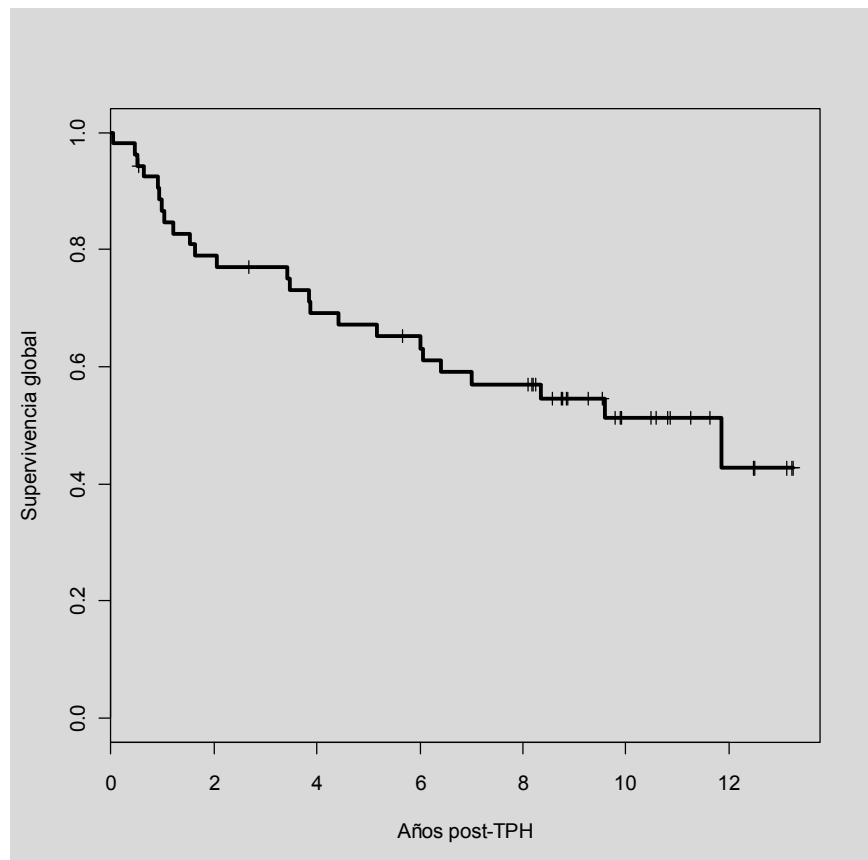


Figura 20. Supervivencia de los trasplantados de progenitores hematopoyéticos autogénicos

9.3 Supervivencia en el trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico

La probabilidad de supervivencia de los receptores de un trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico a los 12 años fue del 56%, con un intervalo de confianza del 95% de 40 – 72% (Figura 21).

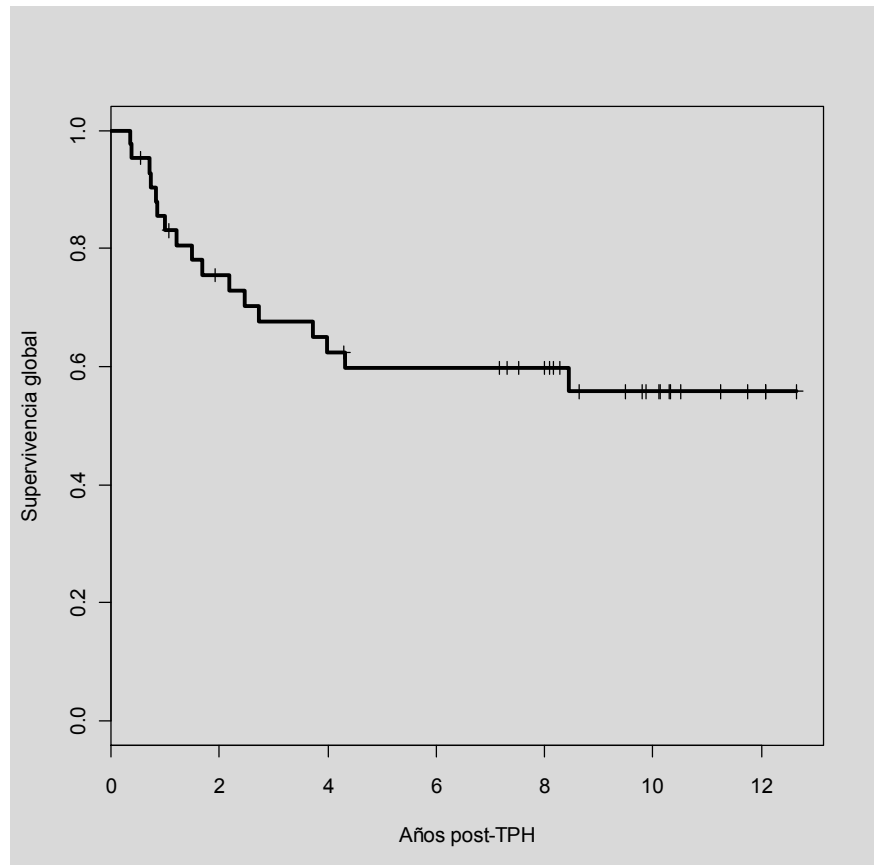


Figura 21. Supervivencia de los trasplantados hematopoyéticos alogénicos

9.4 Mortalidad no debida a recaída e incidencia de recaída teniendo en cuenta riesgos competitivos

9.4.1 Serie global

La probabilidad de mortalidad no debida a recaída de la serie global a los 12 años es del 18%, con un intervalo de confianza del 95% de 10 – 26. La incidencia de recaída de la serie global a los 12 años fue del 42%, con un intervalo de confianza del 95% de 32– 52% (Figura 22).

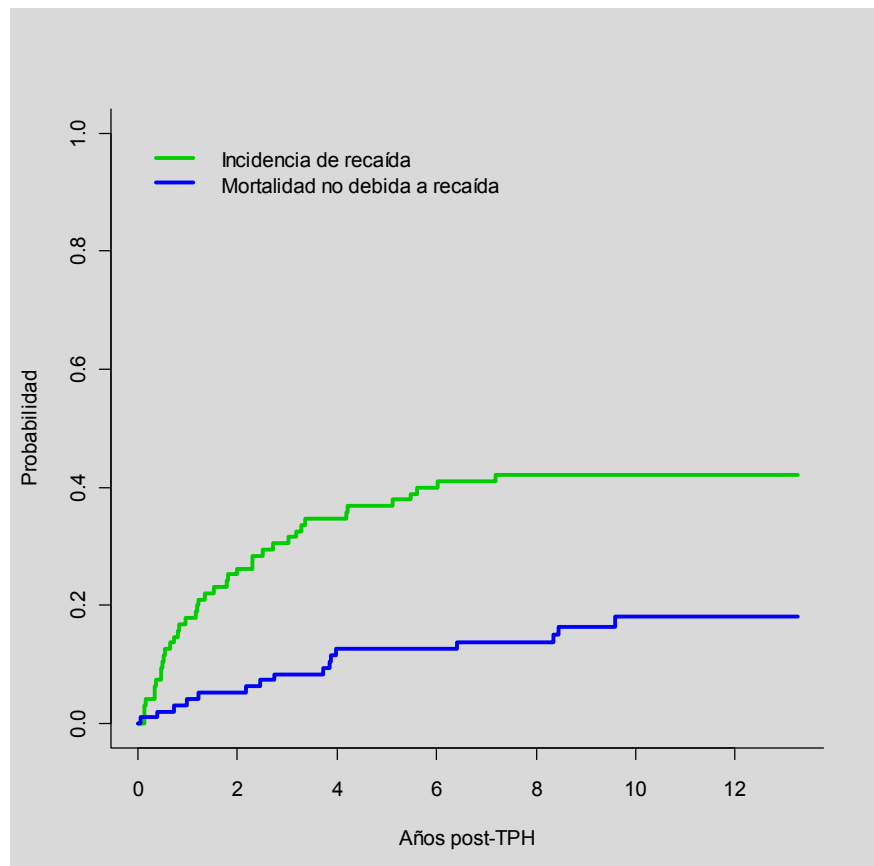


Figura 22. Mortalidad de la serie de progenitores hematopoyéticos en global

9.4.2. Trasplante de progenitores hematopoyéticos autogénico

La probabilidad de mortalidad no debida a recaída en los trasplantes de progenitores hematopoyéticos autogénicos a los 12 años fue del 13%, con un intervalo de confianza del 95% de 3–23%. La incidencia de recaída de la serie global a los 12 años es del 53%, con un intervalo de confianza del 95% de 39-67% (Figura 23).

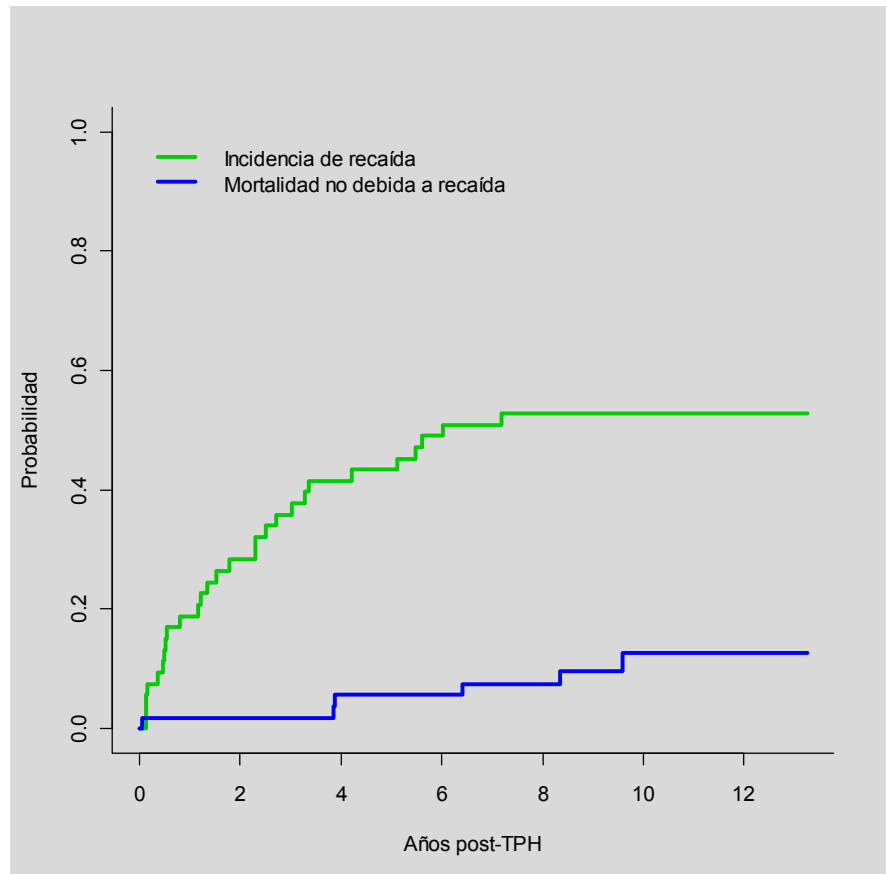


Figura 23. Mortalidad del trasplante de progenitores hematopoyéticos autogénico

9.4.3. Trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico

La probabilidad de mortalidad no debida a recaída en los trasplantes de progenitores hematopoyéticos alogénicos a los 12 años fue del 25%, con un intervalo de confianza del 95% de 11 – 39%. La incidencia de recaída de la serie global a los 12 años fue del 29%, con un intervalo de confianza del 95% de 15 – 43% (Figura 24).

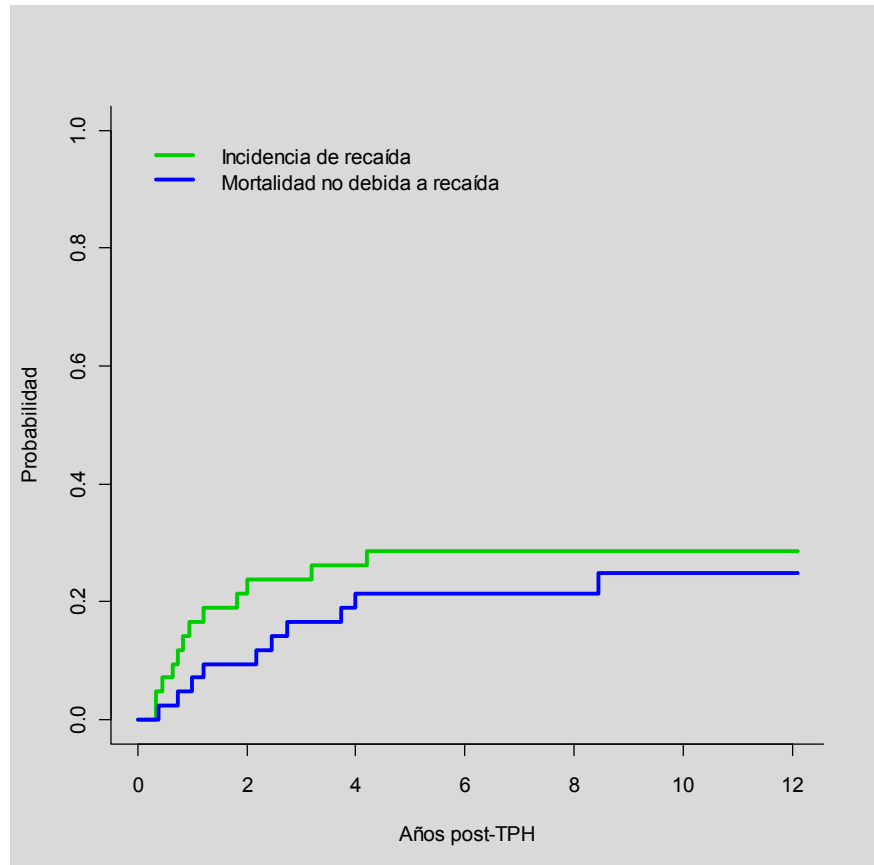


Figura 24. Mortalidad del trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico

10 Discusión

Los pacientes que van a recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos presentan en más de la mitad de los casos una masa ósea normal

El tipo de enfermedad no condiciona las diferencias en la masa ósea en este período

Tal y como ha quedado reflejado en esta tesis, en más de la mitad de los casos, los pacientes que van a recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos presentan una masa ósea normal previamente al procedimiento, con independencia del tipo de trasplante de progenitores hematopoyéticos que van a recibir. Esto lo diferencia de los trasplantes de órgano sólido donde la prevalencia de osteoporosis antes del trasplante es muy elevada. La edad de los pacientes, el hecho de que muchas de las mujeres no hayan llegado a la menopausia y la corta duración de la enfermedad son factores que pueden condicionar este hecho. Diversas causas se han implicado en los cambios de la densidad mineral ósea en el periodo pretrasplante. Algunos autores han sugerido que la enfermedad hematológica condiciona diferencias en la masa ósea en este período. Dejando el mieloma aparte, donde se produce una osteoporosis muy marcada como consecuencia de una actividad osteoclástica muy acusada, se ha sugerido que los pacientes con formas de leucemia aguda y linfoma no hodgkiniano presentan una masa ósea menor que aquellos que sufren una leucemia mielocítica crónica o un síndrome mielodisplásico³⁹. Estos datos no se han confirmado en este

estudio. El tratamiento con quimioterapia, glucocorticoides y la irradiación, que por las características de la enfermedad suele ser más intenso en el trasplante de progenitores hematopoyéticos autogénico podría explicar las diferencias pretrasplante en la masa ósea entre ambos grupos descritas en otros estudios^{38, 46}. Aunque en este estudio se ha ratificado este hecho, fueron los pacientes que iban a recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico los que presentaron una tendencia a tener una menor masa ósea en cuello de fémur, aunque sin llegar a la significación estadística. Probablemente, los diferentes protocolos de tratamiento justificarían estas discrepancias. De los factores que se han analizado considerando la serie de forma global, la edad se relacionó con la masa ósea baja en el período pretrasplante tanto en columna lumbar como en cuello de fémur, hecho ya descrito en la literatura^{45, 48}. También el consumo de alcohol se vinculó con las alteraciones de la densidad mineral ósea en columna lumbar. El tiempo entre el diagnóstico de la enfermedad y el trasplante, se relacionó con la pérdida de masa ósea en cuello de fémur en el grupo de trasplante autogénico así como los valores de SHBG lo que sugería cierto estado de hipogonadismo.

Los pacientes que iban a recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico presentaban una masa ósea menor en cuello de fémur

El tiempo entre el diagnóstico de la enfermedad y el trasplante se relacionó con la pérdida de masa ósea en cuello de fémur en el grupo alogénico

Tras el trasplante, se produce una pérdida de masa ósea más marcada y dilatada en el grupo alogénico, mientras que en el trasplante de progenitores hematopoyéticos autogénico la disminución de la masa ósea

en columna lumbar suele ser menor y transitoria retornando a los valores basales rápidamente^{46, 91}. En cuello de fémur es más profunda y prolongada en las dos modalidades de trasplante. Estas diferencias entre ambos podrían justificarse por la alteración del sistema inmune en todo este proceso. En primer lugar, en el trasplante alogénico se produce una mayor liberación de citocinas y de forma más prolongada. En segundo lugar, la mitad de los pacientes presentan enfermedad de injerto contra el huésped y, por último, el régimen con inmunodepresores para el tratamiento de esta complicación^{83, 84}.

El daño óseo que presentan los pacientes que reciben un trasplante de progenitores hematopoyéticos está relacionado con la alteración de su sistema inmune

Una de las fortalezas de este estudio ha sido caracterizar la pérdida de masa ósea tras el trasplante de progenitores hematopoyéticos autogénico. Los pacientes suelen ser menos jóvenes que los que reciben un trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico, reciben prednisona y quimioterapia durante la inducción pero no requieren tratamiento tras el trasplante; y esto explicaría en parte las diferencias en la pérdida de densidad mineral ósea posterior al procedimiento respecto del grupo alogénico. Como ya se ha comentado, los valores de densidad mineral ósea antes del trasplante suelen ser más bajos que en el grupo alogénico y están relacionados con la enfermedad de base, la quimioterapia, los glucocorticoides y el hipogonadismo. En esta cohorte se produjo una pérdida de masa ósea de forma precoz en los primeros 6 meses, tanto

en columna lumbar como en cuello de fémur que se recuperó parcialmente en el segmento L2-L4 a los 12 meses. Aplicando los criterios de la OMS, al cabo de un año, un 38% presentaba una osteopenia y un 13% una osteoporosis. Estos resultados son comparables a los de Schimmer y cols⁴⁵: en su estudio transversal de 64 supervivientes tras un trasplante de progenitores hematopoyéticos autogénico evaluados a los 4,2 años de media comprobaron que un 46% de los casos presentaban osteopenia en cuello de fémur y un 8% osteoporosis. Como en esta cohorte, la edad fue el único factor que se relacionó con dicha pérdida. Gandhi y cols⁴⁶ en un estudio prospectivo con 38 pacientes que recibieron un trasplante de progenitores hematopoyéticos autogénico observaron una pérdida de masa ósea en cuello de fémur y trocánter en los primeros 6 meses, que persistió a los 12 y retornó a los valores pretrasplante a los 24 meses. La etiopatogenia de la pérdida de masa ósea tras el trasplante en este grupo de pacientes no está del todo aclarada. Los factores posiblemente implicados son la edad del paciente, la inactividad, el déficit nutricional, el hipogonadismo y la toxicidad directa sobre las células óseas. Estos factores actúan al mismo tiempo por lo que es difícil determinar su preponderancia.

Entre los factores implicados en la pérdida de masa ósea tras el trasplante de progenitores hematopoyéticos autogénico se encuentran la edad, la inactividad, el déficit nutricional, el hipogonadismo y la toxicidad directa sobre las células óseas

En el trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico, como se dijo anteriormente, la pérdida de masa

ósea es más marcada, en los primeros 6 meses y en cuello de fémur. La disminución de la densidad mineral ósea durante el primer año en este grupo de pacientes varía según los diferentes estudios y se sitúa entre un 3 y un 7% en columna lumbar y entre un 5 y un 11% en cuello de fémur^{38, 39, 43, 51, 53, 54, 55, 56}. El patrón del metabolismo óseo observado, difiere del de los trasplantes de órgano sólido, tanto en la magnitud del remodelado óseo como en la secuencia de los cambios, y es el resultado de un aumento excesivo y precoz de la resorción ósea y una disminución profunda de la formación ósea como consecuencia de los fármacos administrados de forma previa y tras el trasplante. El grado de inmunodepresión, la edad y la dosis acumulada de glucocorticoides se han descrito como factores de riesgo independientes para el establecimiento de la osteoporosis^{38, 85}. Otros fármacos inmunodepresores, como la ciclosporina A y el tacrolimus parecen participar en menor grado sobre el daño óseo.

La gravedad de la enfermedad y el proceso inflamatorio se han relacionado con la pérdida de masa ósea tras el trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico

Diversos autores han observado una importante reducción del número y función de los precursores osteoblásticos en la médula ósea, con la consiguiente incapacidad para regenerar células osteogénicas normales lo que explicaría el daño óseo persistente tras el trasplante alogénico^{48, 55} reflejado en la persistencia de los valores bajos de densidad mineral ósea mas allá del primer año³⁹.

Los glucocorticoides se han relacionado con la pérdida de masa ósea tras el trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico

Está bien establecida la relación entre los glucocorticoides y la pérdida de masa ósea y las fracturas. Ebeling y cols demostraron en un grupo de trasplantados de progenitores hematopoyéticos alogénico una estrecha relación entre la dosis acumulada de glucocorticoides y la pérdida de masa ósea en columna lumbar y cuello de fémur en el primer año tras el trasplante³⁸. Este hecho ha sido confirmado posteriormente por otros autores^{39, 77}. No obstante, parece ser que los glucocorticoides no son los únicos causantes de la pérdida de la masa ósea en estos pacientes. Algunos autores han sugerido la coexistencia de varios factores independientes entre ellos, la gravedad de la enfermedad o el proceso inflamatorio³⁹. Esto justificaría el por qué otros estudios prospectivos no han demostrado una clara relación entre la dosis de glucocorticoides y la disminución de la masa ósea. En este estudio que se recogió de forma retrospectiva la dosis acumulada de glucocorticoides tras el trasplante en 31 pacientes del grupo alogénico con enfermedad de injerto contra el huésped y se observó una correlación negativa con la pérdida de masa ósea en columna lumbar, que se acercó a la significación estadística.

La enfermedad del injerto contra el huésped es una complicación frecuente en este grupo de pacientes, descrita como factor de riesgo independiente de la merma de la masa ósea y relacionada principalmente con la gravedad y

duración del proceso^{64, 86}. Su tratamiento se basa en glucocorticoides, ciclosporina A y micofenolato mofetilo. En esta cohorte, la presencia o ausencia de enfermedad de injerto contra el huésped se relacionó con una mayor disminución de la densidad mineral ósea en el segmento L2-L4 en los pacientes que habían presentado esta complicación.

En la patogenicidad de la osteoporosis de estos pacientes destaca el desacoplamiento entre la resorción y formación

Como ya se ha apuntado anteriormente, en la patogenicidad de la osteoporosis de estos pacientes destaca el desacoplamiento entre la resorción ósea y la formación, resultado de un aumento de la actividad osteoclástica y una disminución de la formación ósea, tal como queda reflejado por los marcadores de remodelado óseo. Los de resorción ósea, como el telopéptido carboxi y aminoterminal del colágeno aumentan ya desde el período pretrasplante hasta llegar a un máximo a las 4 semanas y disminuyen progresivamente normalizándose al año^{39, 49, 54, 55}. Los de formación como la osteocalcina, el propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I y la fosfatasa alcalina ósea disminuyen desde las 3 semanas tras el trasplante y vuelven a la normalidad a los 3 meses^{43, 54, 55}. Esta desconexión es el resultado de múltiples factores. En este estudio, tanto los marcadores de formación como los de resorción estaban aumentados en el período pretrasplante, lo que indicaba un estado de remodelado óseo aumentado, mientras que tras el trasplante, el marcador de resorción, telopéptido amino

terminal aumentó a los 3 y 6 meses en los pacientes receptores de un trasplante de progenitores alogénico aunque sin llegar a la significación estadística, mientras que el de formación, el propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I disminuyó a los 3, 6 y 12 meses. Algunos autores han descrito correlaciones negativas entre los marcadores de formación ósea como la osteocalcina y la fosfatasa alcalina ósea y de resorción, como el telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo 1, con la densidad mineral ósea^{53, 47}. En los pacientes analizados se observó una correlación negativa a los 6 meses entre el propéptido aminoterminal del procolágeno tipo I y la masa ósea en cuello de fémur en el grupo alogénico y con el telopéptido aminoterminal a los 12 meses en el grupo autogénico.

Algunos autores han descrito una correlación negativa entre la osteocalcina y la fosfatasa alcalina ósea y la densidad mineral ósea

El desarrollo y la función de los osteoclastos y osteoblastos está regulado por diversas hormonas, factores de crecimiento y citocinas, que son susceptibles de presentar cambios tras el trasplante de progenitores hematopoyéticos. El IGF-1, la TGF- β se encuentran en elevadas concentraciones en la matriz ósea y estimulan tanto la replicación como la síntesis de colágeno y matriz ósea por el osteoblasto. La TGF- β inhibe la función del osteoclasto y promueve su apoptosis. La liberación de TGF- β almacenada en la matriz ósea durante la resorción actúa inhibiendo la resorción ósea e induce la formación. Los

tratamientos que se utilizan en los pacientes trasplantados interfieren en este mecanismo regulador.

Los valores de IGF-1 a las 3 semanas y los 3 meses del trasplante predecían la pérdida de masa ósea en cuello de fémur

La disminución precoz en la producción de factores de crecimiento es otro de los factores que contribuye a la pérdida de masa ósea postrasplante⁶³. Se ha descrito una disminución del IGF-1 sérico y del factor de crecimiento fibroblástico tipo II durante las 3 primeras semanas tras el trasplante, que retornan a la normalidad a los 3 meses. Concretamente, el IGF-1 se ha correlacionado negativamente con los valores de osteocalcina. Los valores de IGF-1 a las 3 semanas y los 3 meses predecían la pérdida de masa ósea en cuello de fémur a los 12 meses del trasplante⁶². En esta cohorte, los valores de IGF-1 se mantuvieron dentro de la normalidad en todo momento. Probablemente porque el IGF-I suele estar elevado en los tres primeros meses y posteriormente se normaliza. No se observó tampoco correlación entre la densidad mineral ósea y el IGF-I, aunque hay que tener en cuenta que el tamaño de la muestra era pequeño.

El cambio rápido y profundo de las citocinas después del trasplante se ha involucrado como un factor destacado en la pérdida de masa ósea. La liberación de ciertas citocinas activa al osteoclasto y disminuye tanto el número como altera la función de los precursores del osteoblasto. Tras el trasplante de progenitores hematopoyético alogénico se produce una liberación de MCF-1, IL-6, IL-7 y TNF- α ⁶⁴ y

un desequilibrio entre RANK-L y OPG que contribuye a la patogenia de la osteoporosis. La OPG aumenta tras el trasplante de progenitores hematopoyéticos, alcanza su punto máximo a las tres semanas⁶² y persiste elevada a los 6 y 12 meses como mecanismo compensatorio para limitar la pérdida de masa ósea rápida^{65, 66, 87} y se correlaciona con el marcador de resorción, el telopéptido carboxiterminal del colágeno tipo I pero no con los de formación⁶². Ricci P y cols. evaluaron la OPG y el RANKL en suero y médula ósea de pacientes a los que se había realizado un trasplante de progenitores hematopoyéticos hacía 12-72 meses y observaron elevaciones de la OPG en suero pero no en médula ósea. Sugerían que la OPG podría aumentar en tejidos extraóseos como consecuencia del aumento de citocinas inflamatorias⁶⁵. En la presente serie, se observó un aumento de la OPG a los 6 meses pero no hubo correlación ni con la densidad mineral ósea ni con los marcadores de resorción o formación.

La OPG
aumenta tras el
trasplante
como
mecanismo de
compensación
para limitar la
pérdida de
masa ósea
rápida

Un 55% de los pacientes mostraron en el período pretrasplante concentraciones bajas de 25-OH-vitamina D. A los 6 y 12 meses del trasplante este porcentaje aumentó a un 71% y 60%, respectivamente, a pesar de recibir suplementos de calcio y vitamina D. Este déficit se asociaba con valores de hormona paratiroidea elevados tanto en el periodo pretrasplante como posteriormente, datos ya descritos por otros autores^{39, 50, 76, 88, 89}, lo cual sugiere que la

Tras el
trasplante los
pacientes
presentan un
déficit de 25-OH
vitamina D

deficiencia de 25-OH-vitamina D en estos pacientes no es un hecho aislado sino que forma parte de un proceso sistémico más amplio. La inmovilización tras la hospitalización, la afectación gastrointestinal secundaria a la enfermedad de injerto contra el huésped, la alteración de la función renal o hepática, la utilización de glucocorticosteroides y la recomendación de protegerse de los rayos ultravioletas son algunos de los factores que podrían contribuir a esta merma. Por todos es conocida, la relación entre el déficit de vitamina D y la pérdida de masa ósea; no obstante, no hubo correlación entre los valores de calcidiol y la densidad mineral ósea, lo que pone de manifiesto de nuevo que la pérdida de masa ósea en estos pacientes es la suma de múltiples factores. Por otro lado, la vitamina D está implicada en la diferenciación de las células progenitoras hematopoyéticas y en la regulación de la respuesta inmune por lo que los requisitos en este periodo podrían verse aumentados. Estudios preclínicos han sugerido que la 1,25-(OH)₂ vitamina D inhibe la maduración de las células dendríticas, esenciales en la estimulación de los linfocitos T del donante, mediadoras de la enfermedad de injerto contra el huésped. En este sentido estudios previos han propuesto que la 1,25 (OH)₂ vitamina D podría tener un papel en su prevención⁹⁰. En esta cohorte, los pacientes con enfermedad de injerto contra el huésped presentan valores más bajos de

La 1,25-(OH)₂
vitamina D
podría tener
un papel en la
prevención de
la EICH

1,25-(OH)₂ vitamina D aunque los resultados no han alcanzado la significación estadística.

El hipogonadismo es una complicación frecuente tras el tratamiento ablativo con quimioterapia y/o radioterapia por efecto directo sobre las gónadas y como consecuencia de un desequilibrio del eje hipotálamo-pituitario-gonadal; va a depender de la dosis y duración del tratamiento. La edad es el factor predictivo más importante para la recuperación de la gónada. En esta cohorte, un porcentaje muy elevado de los pacientes presentaban un cierto estado de hipogonadismo antes del trasplante, como se refleja por la presencia de amenorrea en la mayoría de las pacientes y los valores elevados de gonadotrofinas, que se incrementaron en los meses posteriores al trasplante, principalmente en las mujeres y los menores de 50 años, y disminuyeron a partir del año. A los 12 meses, las concentraciones de FSH persistían elevadas en los menores de 50 años, aunque el incremento fue más marcado en las mujeres. Esto indica que los pacientes que reciben un trasplante de progenitores hematopoyéticos presentan una disfunción gonadal que se intensifica en los primeros meses tras éste, de mayor grado e irreversibilidad en las mujeres respecto a los varones, hecho que ya ha sido reportado por otros autores⁶⁹. A pesar de que no hubo correlación entre las concentraciones de gonadotrofinas y la pérdida de masa ósea, el hipogonadismo

Los pacientes que reciben un trasplante de progenitores hematopoyéticos presentan una disfunción gonadal que se intensifica en los primeros meses tras éste, de mayor grado e irreversibilidad en las mujeres respecto a los varones

que presentan estos pacientes probablemente tenga un papel relevante en este hecho.

Existen muy pocas evidencias sobre la incidencia de fracturas tras el trasplante de progenitores hematopoyéticos y se sitúa según los autores entre un 4 y un 15%^{42, 60, 80}. Durante el seguimiento del estudio tuvieron lugar dos fracturas vertebrales, una en el grupo alogénico y otra en el autogénico, lo que sugiere que las fracturas ocurren en un porcentaje reducido de los pacientes. La edad, la duración de la enfermedad de base hasta el trasplante y la brevedad del tratamiento inmunosupresor podrían justificar este hecho.

Los suplementos de calcio y vitamina D y el tratamiento hormonal sustitutivo no parecen prevenir la pérdida de masa ósea en estos pacientes⁹¹. Por otro lado, el tratamiento hormonal sustitutivo no es sencillo tras el trasplante de progenitores hematopoyéticos alogénico puesto que un porcentaje elevado presentan enfermedad de injerto contra el huésped, lo que condiciona una alteración de la función hepática en muchos casos y, por lo tanto, su contraindicación. Se ha evaluado el tratamiento antiresortivo con bisfosfonatos orales, como el risedronato, que aumenta la densidad mineral ósea un 5,8% en columna lumbar y previene la pérdida de masa ósea en cuello de fémur en un 1,2%⁹¹; no obstante, la afectación gastrointestinal de la enfermedad del injerto contra el huésped disminuye la absorción y la inmovilización o la disfagia lo dificulta. Los

bisfosfonatos endovenosos como el ácido zoledrónico han demostrado ser eficaces para prevenir la pérdida de masa ósea tanto en columna lumbar como en cuello de fémur aunque la frecuencia y la duración del tratamiento no está del todo clara. En pacientes que han recibido un trasplante de progenitores hematopoyéticos se ha ensayado la administración de 4 mg de ácido zoledrónico en intervalos de tres meses a un año, cuyo objetivo es la prevención de la pérdida de masa ósea pero no de las fracturas^{77, 92, 93, 94, 95}

11 Conclusiones

1.- Un 38% de los pacientes que reciben un trasplante de progenitores hematopoyéticos presentan, una masa ósea baja antes del trasplante.

2.- Anterior al trasplante, más de la mitad de los casos tienen un déficit de vitamina D que se acompaña en un 17% de un hiperparatiroidismo secundario.

3.-Todas las mujeres presentan amenorrea en el momento del trasplante y los valores de LH y FSH están elevados, lo que refleja cierto estado de hipogonadismo.

4.- El remodelado óseo está aumentado de forma previa al trasplante, como lo refleja el aumento del telopéptido aminoterminal y el propéptido aminoterminal tipo 1.

5.- Tras el trasplante, se produce una pérdida de masa ósea tanto en el trasplante de progenitores hematopoyéticos autogénico como en el alogénico.

6.- La pérdida de masa ósea difiere según el tipo de trasplante y el tipo de hueso afectado; es más acusada en el trasplante alogénico y en el hueso cortical.

7.- Tras el trasplante alogénico se produce una disminución del propéptido aminoterminal del procolágeno tipo 1, lo que refleja una disminución de la formación ósea durante el primer año del trasplante. Por otra parte, el marcador de resorción ósea, el telopéptido aminoterminal del colágeno tipo I aumenta, lo que aún, sin ser significativo, indica un cierto incremento de la resorción ósea.

8.- Los valores de osteoprotegerina aumentan durante los primeros 6 meses tras el trasplante.

9.- Los pacientes que desarrollan EICH crónica presentan una pérdida mayor de densidad mineral ósea en el segmento L2-L4 respecto a los que no la desarrollan.

10.- La dosis acumulada de glucocorticoides recibida tras el trasplante se relaciona negativamente con la pérdida de masa ósea en el grupo alogénico.

11.- El porcentaje de fracturas en el primer año tras el trasplante es de un 5,2%.

12 Perspectivas

Con el incremento de la supervivencia tras el trasplante de progenitores hematopoyéticos, las complicaciones a largo plazo adquieren una mayor dimensión. Con esta tesis se ha pretendido ampliar el conocimiento sobre un aspecto muy concreto que sufren estos pacientes como son los cambios del metabolismo óseo tras el trasplante y su consecuencia, las fracturas. La fisiopatología de la pérdida de masa ósea es multifactorial; la heterogeneidad y los diferentes objetivos de los estudios hace difícil en muchos casos extraer conclusiones por lo que serían necesarios ensayos homogéneos y multicéntricos que incluyeran un mayor número de pacientes.

Quedan muchos otros aspectos por abordar como la incidencia y prevalencia de fracturas a largo plazo, decidir el momento mas adecuado para iniciar un tratamiento preventivo, conocer más a fondo la duración y cadencia de administración de los bisfosfonatos y ensayar con los nuevos tratamientos que se utilizan en el tratamiento de la osteoporosis. Todo ello, encaminado a disminuir la morbilidad y aumentar la calidad de vida a largo plazo de los pacientes.

13 Anexos

13.1 Relación de figuras

Figura 1. Ciclo de remodelado de la trabécula.....	15
Figura 2. Maduración de las células progenitoras hematopoyéticas.....	17
Figura 3. Mecanismo de pérdida de masa ósea postrasplante: Fase precoz (A) y fase tardía (B) ..	23
Figura 4. Cambio de la densidad mineral ósea en el TPH autogénico.	38
Figura 5. Porcentaje de cambio de la densidad mineral ósea	40
Figura 6. Cambios de los marcadores de remodelado óseo, antes y después del TPH	41
Figura 7. Representación gráfica y cálculo de las puntuaciones T y Z.....	65
Figura 8. Representación gráfica método semicuantitativo Genant.....	67
Figura 9. Densidad mineral ósea pretrasplante global	77
Figura 10. Densidad mineral ósea en columna lumbar desglosada según el tipo de trasplante	78
Figura 11. Densidad mineral a los 12 meses del trasplante	85
Figura 12. Porcentaje de pérdida de la masa ósea a los 6 y 12 meses del trasplante.....	87
Figura 13. Valores de la densidad mineral ósea analizado a los 12 meses según el tipo de trasplante	88

Figura 14. Valores de NTx basales y a los 3, 6 y 12 meses del trasplante representado de forma global y desglosado según el tipo de trasplante.....	90
Figura 15. Valores de P1NP basal y a los 3, 6 y 12 meses en los pacientes que reciben un trasplante autógeno, alogénico y de forma global.....	91
Figura 16. Valores de OPG basales y a los 6 meses en los pacientes que reciben un TPH autógeno, alogénico y de forma global.	92
Figura 17. Correlación del PINP respecto a la densidad	93
Figura 18. Correlación del NTx respecto a la densidad.....	94
Figura 19. Supervivencia de la serie de progenitores hematopoyéticos en global.....	99
Figura 20. Supervivencia de los trasplantados de progenitores hematopoyéticos autógenos.....	100
Figura 21. Supervivencia de los trasplantados hematopoyéticos alogénicos.....	101
Figura 22. Mortalidad de la serie de progenitores hematopoyéticos en global.....	102
Figura 23. Mortalidad del trasplante de progenitores hematopoyético autógeno	103
Figura 24. Mortalidad del trasplante de progenitores hematopoyético alogénico.....	104

13.2 Relación de tablas

Tabla 1. Factores de riesgo de fractura osteoporótica.....	14
Tabla 2. Factores que modulan la expresión del sistema OPG/RANKL.....	20
Tabla 3. Prevalencia de osteoporosis y fracturas tras el trasplante de órgano sólido.....	21
Tabla 4. Enfermedades susceptibles de tratarse con un trasplante de progenitores hematopoyéticos.....	26
Tabla 5. Complicaciones del trasplante de progenitores hematopoyéticos.....	30
Tabla 6. Cambios de la densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar y cuello de fémur a los 12 meses del trasplante.....	39
Tabla 7. Cuestionario sobre factores de riesgo de osteoporosis.....	55
Tabla 8. Grados de fracturas según índice de deformidad de Genant.....	67
Tabla 9. Enfermedades hematológicas y tipo de TPH.....	72
Tabla 10. Variables pretrasplante y factores que afectan la densidad mineral ósea.....	74
Tabla 11. Variables bioquímicas y hormonales pretrasplante	76
Tabla 12. Modelo de regresión logística multivariante para predecir la pérdida de masa ósea en la serie global.....	80
Tabla 13. Marcadores de remodelado óseo, IGF I y OPG pretrasplante.....	81
Tabla 14. Variables bioquímicas y hormonales a los 6 meses del trasplante.....	82

Tabla 15. Variables hormonales y bioquímicas a los 12 meses del trasplante	84
Tabla 16. Cambios de la densidad mineral ósea a los 6 y 12 meses.....	85
Tabla 17. Cambio de la densidad mineral ósea según el tipo de TPH	87
Tabla 18. Concentraciones urinarias de telopéptido aminoterminal a los 3,6 y 12 meses.....	90
Tabla 19. Concentraciones séricas de propéptido aminoterminal del procolágeno tipo 1 (ng/mL) a los 3,6 y 12 meses de forma global y según el tipo de trasplante de TPH	91
Tabla 20. Valores séricos de osteoprotegerina (OPG) en la serie global y según el tipo de TPH.....	92
Tabla 21. Correlación de la dosis acumulada (mg) de prednisona y la pérdida de masa ósea a los 12 meses.....	95
Tabla 22. Dosis media de prednisona acumulada en relación a la presencia o ausencia de enfermedad de injerto contra el huésped aguda	96
Tabla 23. Dosis media de prednisona acumulada en relación a la presencia o ausencia de enfermedad de injerto contra el huésped crónica	96
Tabla 24. Pérdida de masa ósea y enfermedad de injerto contra el huésped aguda.....	96
Tabla 25. Pérdida de masa ósea y enfermedad de injerto contra el huésped crónica	97
Tabla 26. Pérdida de masa ósea y enfermedad de injerto contra el huésped.....	97
Tabla 27. Concentraciones de 1,25 OH vit D3 pretrasplante y enfermedad de injerto contra el huésped.....	98

14 Bibliografía

1. World Health Organization. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. Technical report series 843. Geneva: WHO 1994.
2. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. JAMA. 2001; 285: 785-795.
3. Seeman E, Delmas PD. Bone Quality-The Material and Structural Basis of Bone Strength and Fragility. N Engl J Med. 2006; 354 : 2.250-2.261.
4. Brown JP, José RG, for the Scientific Advisory Council of the Osteoporosis Society of Canada 2002. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis in Canada CMAJ 2002; 167(suppl 10): S1-S34.
5. Grupo de trabajo de la Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral (SEIOMM). Osteoporosis posmenopáusica. Guía de práctica clínica. Rev Clin Esp. 2008; 208 (supl 1): S1-S24.
6. Naves M, Díaz-Lopez JB, Gómez C, Rodríguez-Rebollar A, Rodríguez-García M, Cannata-Andía JB. The effect of vertebral fracture as a risk factor for osteoporotic fracture and mortality in Spanish population. Osteoporosis Int. 2003;14: 520-524.
7. Baek WY, Kim JE. Transcriptional regulation of bone formation. Front Biosci. 2011; 3: 126-135.
8. Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP. Mechanisms of Anabolic Therapies for Osteoporosis. N Engl J Med. 2007; 357: 905-916.
9. Monroe DG, McGee-Lawrence M, Oursler MJ, Westendorf JJ. Uptodate on wnt signaling in bone cell biology and bone disease. Gene. 2012; 492: 1-18.
10. Janda CY, Waghray D, Levin AM, Thomas C, García KC. Structural basis of Wnt recognition by Frizzled. Science. 2012; 337: 59-64.

-
11. Grazzero E, Canalis E. Skeletal actions of insulin-like growth factors. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2006; 1: 47-56.
 12. Miyakoshi N, Kasukawa Y, Linkhart TA, Bailink DJ, Mohan S. Evidence that anabolic effect of PTH on bone require IGF-I in growing mice. *Endocrinology.* 2001; 142: 4.349-4.356.
 13. Pivonka P, Komarova SV. Mathematical modeling in bone biology: From intracellular signaling to tissue mechanics. *Bone.* 2010; 47: 181-189.
 14. Udagawa N, Takahashi N, Yasuda H, Mizuno A, Itoh K, Ueno Y et al. Osteoprotegerin produced by osteoblast is an important regulator in osteoclast development and function. *Endocrinology.* 2000; 141: 3.478-3.484.
 15. Asagirim M, Takayanagi H. The molecular understanding of osteoclast differentiation. *Bone.* 2007;40: 251-264.
 16. Kearns AE, Khosla S, Kostenuik PJ. Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand and osteoprotegerin regulation of bone remodeling in health and disease. *Endocr Rev.* 2008; 29: 155-192.
 17. Wright HL, Mc Carthy HS, Middleton J, Marshall MJ. RANK, RANK L and osteoprotegerin in bone biology and disease. *Curr Rev Musculoesklet Med.* 2009; 2: 56-65.
 18. Boyle WJ, Scott Simonet W, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature.* 2003; 423: 337-342.
 19. Yano K, Tsuda E, Washida N, Kobayashi F, Goto M, Harada A et al. Immunological characterization of circulating osteoprotegerin/osteoclastogenesis inhibitory factor: increased serum concentrations in postmenopausal women with osteoporosis. *J Bone Miner Res.* 1999; 14: 518-527.
 20. Raggatt LJ, Partridge NC. Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling. *J Biol Chem.* 2010; 285: 25.103-25.108.
 21. Monegal A, Navasa M, Guañabens N, Peris P, Pons F, Martinez de Osaba MJ et al. Osteoporosis and bone mineral metabolism disorders in cirrhotic patients referred for orthotopic liver transplantation. *Calcif Tissue Int.* 1997 Feb; 60(2): 148-154.
 22. Glendenning P, Kent GN, Adler BD, Matz L, Watson I, O' Driscoll GJ. High prevalence of osteoporosis in cardiac

transplant recipients and discordance between biochemical turnover markers and bone histomorphometry. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999; 50(3): 347-355.

23. Shane E and Epstein S. Transplantation osteoporosis. *Transplant Rev*. 2001;15: 11-32.

24. Ebeling PR. Approach to the patient with transplantation-related bone loss. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 95(5): 1.483-1.490.

25. Cohen A, Shane E Osteoporosis after solid organ transplantation and bone marrow transplantation. *Osteoporos Int*. 2003; 14: 617-630.

26. Transplantation Bone Disease induced by Non-Steroid Immunosuppressants. Epstein S, Inzerillo MA, Zaidi M. In: Compston J, Shane E editors. *Bone Disease of Organ Transplantation*. USA: Elsevier Academic Press; 2005: 61-72.

27. Guardiola J, Xiol X, Xallie R, Nolla JM, Roig-Escofet D, Jaurrieta E et al. Influence of the vitamin D receptor gene polymorphism on bone loss in men after liver transplantation. *Ann Intern Med*. 1999; 131: 752-755.

28. Monegal A, Navasa M, Guañabens N, Peris P, Pons F, Martínez de Osaba MJ, Ordi J, Rimola A, Rodés J, Muñoz-Gómez J. Bone disease after liver transplantation: a long-term prospective study of bone mass changes, hormonal status and histomorphometric characteristics. *Osteoporos Int*. 2001; 12 (6): 484-492.

29. Shane E, Rivas M, McMahon DJ, Staron RB, Silverberg SJ, Seibel MJ, Mancini D, Michler RE, Aaronson K, Addesso V, Lo SH. Bone loss and turnover after cardiac transplantation. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997; 82(5): 1.497-1.506.

30. Spira A, Gutiérrez C, Chaparro C, Hutcheon MA, Chan CK. Osteoporosis and lung transplantation: a prospective study. *Chest*. 2000; 117: 476-481.

31. Crarke BL, Leidig-Bruckner G. Fracture Prevalence and Incidence in Solid Organ Transplant Recipients. In: Compston J and Shane E editors. *Bone Disease of Organ Transplantation*. USA:Elsevier Academic Press;2005:113-158.

-
32. Guañabens N. Osteoporosis y trasplante de órganos sólidos. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 772-773.
33. Kulak CAM, Shane E. Transplantation osteoporosis: biochemical correlates of pathogenesis and treatment. In: Seibel MJ, Robbins SP, Bilezikin JP (eds). *Dynamics of bone and cartilage metabolism*, 2nd Edition. San Diego: Academic Press; 2006.
34. Morris HA, Need AG, O'Loughlin PD, Horowitz M, Bridges A, Nordin BE. Malabsorción de calcio en corticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int.* 1990; 46 (5): 305-308.
35. Suzuki Y, Ychikawa Y, Saito E, Homma M. Importance of increased urinary calcium excretion in the development of secondary hyperparathyroidism of patients under glucocorticoid therapy. *Metabolism.* 1983; 32 (2): 151-156.
36. Giustina A, Bussi AR, Jacobello C, Wehrenberg WB. Effects of recombinant human growth hormone (GH) on bone and intermediary metabolism in patients receiving chronic glucocorticoid treatment with suppressed endogenous GH response to GH-releasing hormone. *J Clin Endocrinol Metab.* 1995; 80: 122-129.
37. Haematopoietic Stem Cell Transplantation. En: *The EBMT Handbook*, 6ª ed. Genoa: forum service editore, 2012.
38. Ebeling P, Thomas D, Erbas B, Hopper JL, Szer J, Grigg AP. Mechanisms of bone loss following allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation. *J Bone Miner Res.* 1999; 14: 342-350.
39. Schulte C, Beelen WD, Schaefer UW, Mann K. Bone loss in long-term survivors after transplantation of hematopoietic stem cells: a prospective study. *Osteopor Int.* 2000; 11: 344-353.
40. Cohen A, Shane E. Osteoporosis after solid organ and bone marrow transplantation. *Osteopor Int.* 2003; 14: 617-630.
41. Kersch-Schindl K, Mitterbauer M, Fureder W, Kudlacek S, Grampp S and Bieglmayer C. Bone metabolism in patients more than five years after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2004; 34: 491-496.
42. Letizia C, Celi M, Jori AP, Verrelli C, Caliumi C, Diacinti D et al. Bone mass, bone metabolism, and prevalence of

spinal fractures in recipients of allogeneic bone marrow transplantation for leukemia. *Ann Ital Med Int.* 2004; 19: 175-183.

43. Valimaki MJ, Kinnunen K, Volin L, Tahtela R, Loyttyneimi E, Laitinen K et al. A prospective study of bone loss and turnover after allogeneic bone marrow transplantation: effect of calcium supplementation with or without calcitonin. *Bone Marrow Transplant.* 1999; 23: 355-361.

44. Stern JM, Sullivan KM, Ott SM, Seikel K, Fink JC Longton G et al. Bone density loss after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective study. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2001; 7: 257-264.

45. Schimmer AD, Mah K, Bordeleau L, Cheung A, Ali V, Falconer M et al. Decreased bone mineral density is common after autologous blood or marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation.* 2001; 28: 387-391.

46. Ghandhi MK, Lekamwasam S, Inman I, Kaptoge S, Sizer L, Love S et al. Significant and persistent loss of bone mineral density in the femoral neck after haematopoietic stem cell transplantation. Long-term follow-up of a prospective study. *Br J Haematol.* 2003; 121: 462-468.

47. Kauppila M, Irjala K, Koskinen P, Pulkki K, Sonninen P, Viikari J et al. Bone mineral density after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1999; 24: 885-889.

48. Tauchmanova L, Serio B, del Puente A, Risitano AM, Esposito A, De Rosa G et al. Long-lasting bone damage detected by dual-energy x-ray absorptiometry, phalangeal osteosonogrammetry and in vitro growth of marrow stromal cells after allogeneic stem cell transplantation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 5.058-5.065.

49. Castañeda S, Carmona L, Carvajal I, Arranz R, Díaz A, García-Vadillo. Reduction of bone Mass in Women after Bone Marrow Transplantation. *Calcif Tissue Int.* 1997; 60: 343-347.

50. Kelly PJ, Atkinson K, Ward RL, Sambrook PN, Biggs JC, Eximan JA. Reduced bone mineral density in men and women with allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation.* 1990; 50: 881-883.

51. Massenkeil G, Fiene C, Rosan O, Michael R, Reisinger W, Arnold R. Loss of bone mass and vitamin D deficiency

after hematopoietic stem cell transplantation: standard prophylactic measures fail to prevent osteoporosis. *Leukemia*. 2001; 15: 1701-1705.

52. Kashyap A, Kandeel F, Yamauchi D, Palmer JM, Niland JC, Molina A et al. Effect of allogeneic bone marrow transplantation on recipient bone mineral density: A prospective study. *Blood Marrow Transplant*. 2000; 6: 344-351.

53. Buchs N, Helg C, Collao C, Chapuis B, Slosman D, Bonjour J-P, Rizzoli R. Allogeneic Bone Marrow Transplantation is Associated with a Preferential Femoral Neck Bone Loss. *Osteoporos Int*. 2001; 12: 880-886.

54. Kang MI, Lee WY, Oh KW, Han JH, Song KH; Cha BY et al. The short-term changes of bone mineral metabolism following bone marrow transplantation. *Bone*. 2000; 26: 275-279.

55. Lee WY, Cho SW, Oh ES, Oh KW, Lee JM, Ion KH et al. The effect of bone marrow transplantation on the osteoblastic differentiation of human bone marrow stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 320-335.

56. Stern JM, Sullivan KM, Ott SM, Steidel K, Fink JC, Longton G et al. Bone density loss after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: a prospective study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2001; 7: 257-264.

57. Kananen K, Volin L, Tahtela R, Laitinen K, Ruutu T, Valimaki MJ. Recovery of bone mass and normalization of bone turnover in long-term survivors of allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2002; 29: 33-39.

58. Schulte CS, Beelen D. Bone loss following hematopoietic stem cell transplantation: a long-term follow-up. *Blood*. 2004;103: 3.635-3.643.

59. Serio B, Pezzullo L, Fontana R, Annunziata S, Rosamilio R, Sessa M et al. Accelerated bone mass secence after hematopoietic stem cell transplantation. *Transl Med UniSa*. 2013; 5: 7-13.

60. Kerschan-Schindl K, Mitterbauer M, Fureder W, Kudlacek S, Grampp S, Bieglmayer C et al. Bone metabolism in patients more tan five years after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2004; 34: 491-496.

-
61. Lee WY, Kang MI, Oh ES, Oh KW, Han JH, Cha BY et al. The role of cytokines in the changes in bone turnover following bone marrow transplantation. *Osteoporos Int.* 2002; 13(1): 62-68.
62. Baek KH, Lee WY, Oh KW, Kim HS, Han JH, Kang MI et al. Changes in the serum Growth Factors and Osteoprotegerin after bone marrow transplantation: Impact on bone and mineral metabolism. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89 (3): 1.246-1.254.
63. Baek KH, Oh KW, Lee WY, Tae HJ, Rhee EJ, Han JH et al. Changes in the serum sex steroids, IL-7 and RANKL-OPG system after bone marrow transplantation: influences on bone and mineral metabolism. *Bone.* 2006; 39 (6): 1.352-1.360.
64. Lee WY, Baek KB, Rhee EJ, Tae HJ, Oh KW, Kang MI et al. Impact of circulating bone-resorbing cytokines on the subsequent bone loss following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2004; 34: 89-94.
65. Ricci P, Tauchmanova L, de Simone G, Carella C, Mazziotti G, Musella T et al. Imbalance of the osteoprotegerin/RANK-L system in bone marrow microenvironment after allogeneic hemopoietic stem cell transplantation. *Transplantation.* 2006; 82: 1.449-1.456.
66. Kananen K, Volin L, Laitinen K, Ruutu T, Valimäki MJ. Serum osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANK-L) concentrations in allogeneic stem cell transplant-recipients: a role in bone loss? *Osteopor Int.* 2006;17:724-730.
67. Fahrleitner A, Preiner G, Leber G, Tscheliessnigg KH, Pischinger-Sölkner C, Obermayer-Pietsch B et al. Serum osteoprotegerin is a major determinant of bone density development and prevalent vertebral fracture status following cardiac transplantation. *Bone.* 2003; 32: 96-106.
68. Lee WY, Cho SW, Oh ES, Oh KW, Lee JM, Yoon KH et al. The effect of bone marrow transplantation on the osteoblastic differentiation of human bone marrow stromal cells. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 329-335.
69. Mertens AC, Ramsay NK, Kouris S, Neglia JP. Patterns of gonadal dysfunction following bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1998; 22: 345-350.

-
70. Weilbaecher KN. Mechanisms of osteoporosis after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2000; 6: 165-174
71. Bakker B, Massa G, Rijn AV, Mearadji A, Kamp HV, Niemer-Tucker M et al. Effects of total-body irradiation on growth, thyroid and pituitary gland in rhesus monkeys. *Radiother Oncol.* 1999; 51: 187-192.
72. Rogers A, Eastell R. Circulating osteoprotegerin (OPG) and receptor activator for NF kappa B ligand (RANKL): Clinical utility in metabolic bone disease assessment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005; 90: 6.323-6.331.
73. Keilholz U, Max R, Scheibenbogen C, Wüster C, Körbling M, Haas R. Endocrine function and bone metabolism 5 years after autologous bone marrow/blood-derived progenitor cell transplantation. *Cancer.* 1997; 79: 1617-1.622.
74. Abou-Mourad YR, Lau BC, Barnett MJ, Forrest DL, Hogge DL, Nantel SH et al. Long-term outcome after allo-SCT: close follow-up on a large cohort treated with myeloablative regimens. *Bone Marrow Transplantation.* 2010; 45: 295-302.
75. Wolff D, Bertz H, Greinix H, Lawitschka A, Halter J, Holler E. Dtsch The treatment of Chronic Graft-versus-host disease. *Dtsch Arztebl Int.* 2011; 108: 732-740.
76. Stern JM, Chesnut III CH, Bruemmer B, Sullivan KM, Lenssen PS, Aker SN et al. Bone density loss during treatment of chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant.* 1996; 17: 395-400.
77. Chae YS, Kim JG, Moon JH, Kim SN, Lee SJ, Kim YJ et al. Pilot study on the use of zoledronic acid to prevent bone loss in allo-SCT recipients. *Bone Marrow Transplant.* 2009; 44: 35-41.
78. Savani BN, Donohue T, Kozanas E, Shenoy A, Singh AK, Childs RW et al. Increased risk of bone loss without fracture risk in long-term survivors after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2007; 13: 517-520.
79. Scott Baker K, Gurney JG, Ness KK, Bhatia R, Forman SJ, Francisco L et al. Late effects in survivors of chronic myeloid leukemia treated with hematopoietic cell transplantation: results from the Bone Marrow Transplant Survivor Study. *Blood.* 2004; 104: 1.898-1.906.

-
80. Petryk A, Polgreen LE, Zhang L, Hodges JS, Dengel DR, Hoffmeister PA et al. Bone mineral deficits in recipients of hematopoietic cell transplantation: the impact of Young age at transplant. *Bone Marrow Transplant.* 2014; 49: 258-263.
81. Blank RD, Malone DG, Christian RC, Vallarta-Ast NL, Krueger DC, Drezner MK et al. Patient variables impact lumbar spine dual energy X-ray absorptiometry precision. *Osteoporos Int.* 2006; 17: 768-74.
82. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res.* 1993 Sep; 8: 1137-48.
83. Lee SJ, Vogelsang G, Flowers ME. Chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2003; 9:215-233.
84. Ferrara J, Levine JE. Graft-versus-host disease in the 21st Century: new perspectives on and old problema. *Semin Hematol.* 2006; 43: 1-2.
85. Savani BN, Donohue T, Kozanas E, Shenoy A, Singh AK, Childs RW et al. Increased Risk of bone loss without fracture risk in long-term survivors after allogeneic Stem Cell Transplantation. *Biol Blood Marrow Trasplant.* 2007; 13: 517-520.
86. Socie G, Mary JY, Esperou H, Robert DV, Aractingi S, Ribaud P et al. Health and functional status of adult recipients 1 year alter allogeneic haematopoietic stem cell transasplantation *Br J Haematol.* 2001; 113: 194-201.
87. Khosla S, Arrighi HM, Melton LJ, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Dunstan C et al. Correlates of osteoprotegerin levels in women and men. *Osteopor Int.* 2002; 13: 394-399.
88. Joseph RW, Alousi A, Konda B, Komanduri K, Neumann J, Trvino C et al. High incidence of vitamin D deficiency in patients undergoing allogeneic stem cell transplantation *Am J Hematol.* 2011; 86: 954-956.
89. Sproat L, Bolwell B, Rybicki L, Dean R, Sobecks R, Pohlman B, et al. Vitamin D level after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2011; 17: 1.079-1.083.
90. Rosenblatt J, Bissonnette A, Ahmad R, Wu Z, Vasir B, Stevenson K et al. Immunomodulatory effects of vitamin D:

implications for GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2010; 45: 1.463-1.468.

91. Tauchmanova L, De Simone G, Musella T, Orio F, Ricci P, Nappi C et al. Effects of various antireabsortive treatments on bone mineral density in hypogonadal young women after allogeneic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2006; 37: 81-88

92. Tauchmanova L, Ricci P, Serio B, Lombardi G, Colao A, Rotoli B. Short-term zoledronic acid treatment increases bone mineral density and marrow clonogenic fibroblast progenitors after allogeneic stem cell transplantation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90: 627-634.

93. Heidewig Hautmann A, Elad S, Lawitschka A, Greinix H, Bert H, Halter J. Metabolic bone diseases in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: report from the consensus conference on clinical practice in chronic graft-versus-host disease. *Transplant International*. 2011; 24: 867-879.

94. Hari P, Defor TE, Vesole DH, Bredeson CN, Burns LJ. Intermittent zoledronic acid prevents bone loss in adults after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bil Blood Marrow Transplant*. 2013; 19: 1361-1367.

95. Ganguly S, Divine CL, Aljitawi OS, Abhyankar S, McQuirk JP, Graves L. Prophylactic use of zoledronic acid to prevent early bone loss is safe and feasible in patients with acute myeloid leukemia undergoing allogeneic stem cell transplantation. *Clin Transplant*. 2012; 26: 447-453.