



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

TESI DOCTORAL

Estudi de la prevalença d'osteoporosi i dels seus factors de risc en els pacients trasplantats pulmonars a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron

Mireia Barceló Bru



Facultat de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

Tesi Doctoral

Estudi de la prevalença d'osteoporosi i dels seus factors de risc en els pacients trasplantats pulmonars a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron

Tesi doctoral presentada per Mireia Barceló Bru

Programa de Doctorat en Medicina Interna

Directors de la Tesi Doctoral

Dra. Sandra Farietta Varela

Dra. Sara Marsal Barril

Tutor de la Tesi Doctoral

Dr. Vicent Fonollosa Pla

Novembre de 2015



Facultat de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

A l'Àlex,

Agraïments

Desitjo expressar primerament el meu agraïment a les meves directores de tesi, la Dra. Sandra Farietta Varela i la Dra. Sara Marsal Barril, per haver-me ofert la seva direcció i els seus encertats consells durant la realització d'aquest projecte. Vull expressar en especial el meu agraïment a la Dra. Farietta, qui va engegar aquest projecte i des d'un inici l'hem treballat de manera conjunta, sempre disposada a donar-hi un gir més i buscar la solució a les dificultats que han sorgit al llarg d'aquest camí.

No puc oblidar, parlant dels inicis, del Dr. Sans. Un expert en metabolisme ossi i un professional que feia que l'os, un material aparentment inert, cobrés vida. Ell havia iniciat la relació amb el servei de Pneumologia per tal d'estudiar als pacients trasplantats pulmonars. Va ser un gran conseller en el moment d'engegar el projecte i és un referent especialment per mi que he tingut la gran sort d'heretar la seva consulta.

He de mencionar igualment a tots els membres de la Unitat de Reumatologia de l'Hospital Vall d'Hebron, per ajudar-me en la meva formació com a especialista en Reumatologia durant aquests anys. Amb especial afecte pel Salvador Campos i l'Ana García, els quals han estat sempre al meu costat més enllà de l'àmbit professional, tenint cura de molts de nosaltres, sincerament gràcies pel vostre suport.

Agrair també a tots els meus companys de residència, des del primer fins a l'últim, els quals han fet que aquest camí fos més agradable. Entre aquests, fer especial menció al Dr. Basilio Rodríguez i a la Dra. Sandra Farietta, els quals no són únicament companys sinó també amics.

Vull agrair a la meva família, en especial als meus pares Eloi i Mercè, haver-me permès escollir el meu camí a la vida i donar-me totes les facilitats per a fer-ho; a la meva germana Sandra, per fer-me sempre costat fins al punt de fer de correctora de part d'aquesta tesi tot i no tenir res a veure amb l'àmbit sanitari. Mil gràcies!

Als meus amics i amigues, per compartir moments especials en la vida i donar-me suport i animar-me a seguir en els mals moments.

I a l'Àlex, la meva parella, sense qui possiblement aquesta tesi no hagués arribat al seu final. Gràcies per aguantar-me durant tot aquest any d'escriptura, per entendre i respectar la meva professió i el que a vegades implica i per fer-me la vida fàcil durant tot aquest temps.

ÍNDEX

Índex de taules.....	11
Índex de figures.....	13
Índex d'abreviatures.....	15
INTRODUCCIÓ	21
1.- ESTRUCTURA I REMODELAT OSSI	19
1.1.- Cèl·lules de la matriu òssia	19
1.2.- Remodelat ossi	20
1.2.1.- Cicle de renovació òssia	20
1.2.2.- Regulació de la remodelació	21
1.3.-Tipus d'os	23
1.3.1.- Os fibrós i laminar	23
1.3.2.- Os compacte i os esponjós	24
2.- METABOLISME FOSFO-CÀLCIC	24
3.- OSTEOPOROSI	27
3.1.- Concepte	27
3.2.- Classificació	28
3.2.1.- Classificació densitomètrica	28
3.2.2.- Classificació etiològica	28
3.3.- Epidemiologia	29
3.3.1.- Epidemiologia de l'osteoporosi	30
3.3.2.- Epidemiologia de les fractures	31
3.4.- Etiologia de l'osteoporosi	34
3.5.- Factors de risc de baixa massa òssia i de fractures	36
3.5.1.- Factors genètics i constitucionals	36
3.5.2.- Estil de vida i nutrició	39
3.5.3.- Hormones sexuals	40
3.5.4.- Lactància i embaràs	42
3.5.5.- Tractament farmacològic crònic	42
3.5.6.- Patologies que afecten el metabolisme ossi	45
3.5.7.- Pic de massa òssia	50
3.6.- Avaluació diagnòstica	52
3.6.1.- Anamnesi	52
3.6.2.- Anàlisis clíniques	52
3.6.3.- Tècniques d'imatge	54
3.6.4.- Histomorfometria	56
3.6.5.- Densitometria òssia	56
3.7.- Avaluació del risc de fractura	60
3.7.1.- Escales de risc de baixa massa òssia	60
3.7.2.- Escales de risc de fractura osteoporòtica	61
3.8.- Tractament	63
3.8.1.- Mesures no farmacològiques	63
3.8.2.- Mesures farmacològiques	64
4.- OSTEOPOROSI INDUÏDA PER GLUCOCORTICOIDES	76
4.1.- Epidemiologia	77
4.2.- Fisiopatologia	77
4.3.- Risc d'osteoporosi i de fractures induïts per glucocorticoides	81
4.4.- Diagnòstic	82
4.5.- Tractament	82
5.- OSTEOPOROSI EN EL TRASPLANTAMENT PULMONAR	84
5.1.- Osteopatia en candidats a trasplantament pulmonar	84
5.1.1.- Factors de risc pretrasplantament pulmonar	84
5.1.2.- Osteoporosi en les malalties pulmonars	85

5.2.- Osteopatia en el post trasplantament pulmonar	87
5.2.1.- Mecanismes de pèrdua òssia	87
5.2.2.- Efectes dels fàrmacs immunosupressors	89
5.3.- Prevenció i control de l'osteoporosi en el trasplantament pulmonar	92
5.3.1.- Pretrasplantament	92
5.3.2.- Post trasplantament	92
6.- TRASPLANTAMENT PULMONAR	94
JUSTIFICACIÓ i OBJECTIUS.....	99
1.- JUSTIFICACIÓ	101
2.- OBJECTIU PRIMARI	101
3.- OBJECTIUS SECUNDARIS	101
MATERIAL i MÈTODES	103
1.- PACIENTS	105
1.1.- Criteris d'inclusió	105
1.2.- Criteris d'exclusió	105
2.- MÈTODES	107
2.1.- Disseny de l'estudi	107
2.2.- Pla de treball	108
2.3.- Variables clíniques	108
2.4.- Variables analítiques	113
2.5.- Densitometria òssia	114
2.6.- Registre de les dades	116
2.7.- Recodificació de les variables	116
3.- MÈTODE ESTADÍSTIC	117
RESULTATS.....	119
1.- CARACTERÍSTIQUES DELS PACIENTS	121
1.1.- Característiques epidemiològiques	121
1.2.- Malaltia pulmonar	122
2.- PRETRASPLANTAMENT	122
2.1.- Factors de risc de baixa massa òssia i de fractura previs al trasplantament	122
2.2.- Prevalença d'osteoporosi i d'osteopènia pretrasplantament	124
2.3.- Associació dels factors de risc de baixa massa òssia i de fractures amb la presència d'osteoporosi	127
2.4.- Tractament per a l'osteoporosi pretrasplantament	132
3.- CÀLCUL DEL FRAX®	134
4.- POST TRASPLANTAMENT	135
4.1.- Prevalença d'osteoporosi i d'osteopènia post trasplantament	135
4.2.- Prevalença de fractures post trasplantament	137
4.3.- Variació de DMO entre el pre i el post trasplantament	140
4.4.- Canvi de diagnòstic d'osteoporosi i d'osteopènia entre el pre i el post trasplantament	142
4.5.- Tractament per l'osteoporosi post trasplantament	144
4.6.- Evolució densitomètrica	147
4.7.- Tractament amb glucocorticoides i immunosupressors post trasplantament	151
4.8.- Efecte dels glucocorticoides i els immunosupressors en la massa òssia	155
DISCUSSIÓ.....	163
1.- CARACTERÍSTIQUES DELS PACIENTS	166
2.- PRETRASPLANTAMENT	169
2.1.- Distribució dels factors de risc en relació a la patologia pulmonar	169
2.2.- Prevalença d'osteopènia i d'osteoporosi pretrasplantament i diferències entre els grups de patologia pulmonar	173
2.3.- Prevalença de fractures pretrasplantament	178

2.4.- Associació dels factors de risc amb la presència d'osteoporosi i de fractures _____	181
2.5.- Efecte del tractament per a l'osteoporosi en la massa òssia dels pacients pretrasplantament _____	191
2.6.- FRAX® _____	194
3.- POST TRASPLANTAMENT _____	196
3.1.- Prevalença d'osteopènia i d'osteoporosi post trasplantament _____	196
3.2.- Prevalença de fractures post trasplantament _____	200
3.3.- Pèrdua de massa òssia posterior al trasplantament _____	204
3.4.- Efecte del tractament per a l'osteoporosi en la prevenció de la reducció de la massa òssia post trasplantament _____	211
3.5.- Evolució densitomètrica _____	217
3.6.- Influència dels glucocorticoides i els immunosupressors en la pèrdua de massa òssia _____	220
BIBLIOGRAFIA.....	231

Índex de taules

Taula 1. Característiques diferencials dels dos tipus d'osteoporosi	29
Taula 2. Prevalença d'osteopènia i d'osteoporosi a la població femenina espanyola	30
Taula 3. Incidència de la fractura de fèmur a Espanya.....	33
Taula 4. Indicacions dels principals fàrmacs comercialitzats per al tractament de l'osteoporosi	76
Taula 5. Evidència de la reducció de fractures en els fàrmacs indicats per la FDA.	76
Taula 6. Recodificació de les variables clíniques.....	116
Taula 7. Recodificació de les variables analítiques.	117
Taula 8. Característiques epidemiològiques dels pacients trasplantats pulmonars	121
Taula 9. Malaltia pulmonar i la seva distribució per grups.	122
Taula 10. Factors de risc de baixa massa òssia i de fractures en el total dels pacients i en cada grup de patologia pulmonar.....	123
Taula 11. DMO i T-score a columna lumbar pretrasplantament.....	126
Taula 12. DMO i T-score a coll femoral pretrasplantament	126
Taula 13. DMO i T-score a fèmur total pretrasplantament.....	126
Taula 14. DMO i T-score pretrasplantament segons els grups de patologia pulmonar.....	127
Taula 15. Associació dels factors de risc amb la T-score pretrasplantament en cada regió valorada de la DXA.....	128
Taula 16. Associació dels factors de risc amb osteoporosi pretrasplantament	129
Taula 17. Associació dels factors de risc amb osteoporosi pretrasplantament en el grup MPOC	130
Taula 18. Associació dels factors de risc amb osteoporosi pretrasplantament en el grup MPID	130
Taula 19. Associació dels factors de risc amb osteoporosi pretrasplantament en el grup Altres patologies	131
Taula 20. Associació dels factors de risc amb la presència de fractures pretrasplantament ...	132
Taula 21. Tractament per osteoporosi pretrasplantament	133
Taula 22. Tractament per osteoporosi pretrasplantament en els grups de patologia pulmonar	133
Taula 23. Càlcul del FRAX® en el total dels pacients i per grups	134
Taula 24. Diagnòstic segons el període de realització de la DXA	136
Taula 25. DMO i T-score post trasplantament i segons els grups de patologia pulmonar	137
Taula 26. Prevalença de fractures post trasplantament.....	138
Taula 27. DMO i T-score segons les fractures post trasplantament.....	138
Taula 28. Associació dels factors de risc amb la presència de fractures post trasplantament.	139
Taula 29. Variació de DMO en cada regió post trasplantament	140
Taula 30. Canvi de diagnòstic en el post trasplantament	143
Taula 31. Tractament per osteoporosi post trasplantament	144
Taula 32. Tractament per osteoporosi post trasplantament en els grups de patologia pulmonar	145
Taula 33. DMO i T-score post trasplantament segons el tractament per osteoporosi.....	145
Taula 34. DMO i T-score en la DXA de seguiment post trasplantament	147
Taula 35. Variació de DMO en cada regió en el seguiment	148
Taula 36. Tractament per osteoporosi en el seguiment.....	149
Taula 37. Canvi de diagnòstic en el seguiment	149
Taula 38. Dosi acumulada de prednisona.....	152
Taula 39. Tractament immunosupressor	152
Taula 40. Dosis acumulades de glucocorticoides i immunosupressors.....	153
Taula 41. Dosis acumulades de glucocorticoides i d'immunosupressors segons el període de realització de la DXA post trasplantament	153

Taula 42. DMO i T-score en pacients tractats amb ciclosporina A	154
Taula 43. Diagnòstic i variació de DMO en pacients tractats amb ciclosporina A	155
Taula 44. Dosis acumulades de prednisona i immunosupressors segons la variació de DMO	158
Taula 45. Dosis acumulades de prednisona i immunosupressors segons variació de DMO en els diferents grups de patologia pulmonar	159
Taula 46. Dosis acumulades de prednisona entre els grups de patologia pulmonar en relació a la variació de DMO	160
Taula 47. Dosis acumulades de tacrolimus entre els grups de patologia pulmonar en relació a la variació de DMO	160
Taula 48. Dosis acumulades de micofenolat sòdic entre els grups de patologia pulmonar en relació la variació de DMO	161
Taula 49. Dosis acumulades de fàrmacs segons el diagnòstic d'osteopènia i d'osteoporosi ..	161
Taula 50. Comparació entre les dosis acumulades de fàrmacs i el diagnòstic d'osteopènia i d'osteoporosi.	161
Taula 51. Estudis relacionats amb el trasplantament pulmonar	166
Taula 52. Característiques dels pacients pretrasplantament en els estudis de referència	168
Taula 53. Prevalença d'osteoporosi i osteopènia pretrasplantament	174
Taula 54. Prevalença d'osteoporosi i osteopènia segons la regió estudiada	176
Taula 55. Prevalença de fractures pretrasplantament	179
Taula 56. Prevalença d'osteoporosi i d'osteopènia post trasplantament	198
Taula 57. Prevalença d'osteoporosi i d'osteopènia post trasplantament segons la regió	199
Taula 58. Prevalença de fractures post trasplantament.....	201

Índex de figures

Figura 1. Remodelat ossi.....	21
Figura 2. Efectes i interaccions dels factors paracrins amb les cèl·lules en el micro ambient ossi.	23
Figura 3. Prevalença de les fractures vertebrals determinada en l'estudi EVOS.	32
Figura 4. Relació entre l'edat i el tipus de fractura.	32
Figura 5. Factors de risc de fractura.....	36
Figura 6. Efecte dels estrògens en la resorció òssia.....	41
Figura 7. Evolució de la massa òssia.....	51
Figura 8. Puntuació de les deformitats vertebrals segons el mètode de Genant.	55
Figura 9. Estructura dels bifosfonats.....	69
Figura 10. Mecanisme de senyal dels glucocorticoides.....	78
Figura 11. Efectes de l'excés de glucocorticoides sobre les cèl·lules òssies mesenquimatoses.	79
Figura 12. Mecanisme de pèrdua òssia en el post trasplantament.....	88
Figura 13. Activitat de trasplantament pulmonar a Espanya de 1993 a 2014	95
Figura 14. Percentatge de pacients trasplantats pulmonars segons el seu diagnòstic de base	96
Figura 15. Diagrama de selecció dels pacients trasplantats pulmonars.	106
Figura 17. Diagnòstic d'osteoporosi o d'osteopènia pretrasplantament	125
Figura 18. Diagnòstic d'osteoporosi i d'osteopènia pretrasplantament per grups de patologia pulmonar.....	125
Figura 19. Diagnòstic d'osteoporosi i d'osteopènia post trasplantament.	135
Figura 20. Diagnòstic d'osteoporosi o d'osteopènia post trasplantament per grups de patologia pulmonar.....	125
Figura 21. Variació de DMO segons el període de realització de la DXA.	140
Figura 22. Variació de DMO en cada regió post trasplantament en el total de pacients	141
Figura 23. Variació de DMO entre el pre i el post trasplantament.....	131
Figura 24. Nombre de pacients amb osteoporosi i osteopènia abans i després del trasplantament.....	143
Figura 25. Variació de DMO entre el pre i el post trasplantament en pacients tractats i no tractats per osteoporosi.....	146
Figura 26. Variació de DMO en el post trasplantament en pacients tractats i no tractats per osteoporosi segons el grup de patologia pulmonar	146
Figura 27. Diagnòstic d'osteoporosi o d'osteopènia en el seguiment post trasplantament	148
Figura 28. Percentatge de variació de DMO en la DXA de seguiment segons el període de realització.	149
Figura 29. Evolució dels valors de T-score per a cada localització durant tot el període de seguiment.....	150
Figura 30. Variació de DMO de les dues DXAs posteriors al trasplantament	151
Figura 31. Diagnòstic d'osteoporosi i d'osteopènia en els pacients tractats amb tacrolimus i micofenolat sòdic.....	156
Figura 32. Variació de DMO en cada regió post trasplantament en els pacients tractats amb tacrolimus i micofenolat sòdic	156
Figura 33. Variació de DMO en els pacients tractats amb tacrolimus i micofenolat sòdic.	157

Índex d'abreviatures

- . ACTH: hormona adrenocorticotropa
- . ADN: àcid desoxiribonucleic
- . ANCA: anticossos anticitoplàsmia dels neutròfils
- . ANOVA: anàlisi de la variància
- . AP-1: proteïna activadora 1
- . AR: gen del receptor androgènic
- . ATP: adenosin trifosfat
- . BMP: proteïnes morfogenètiques de l'os
- . COL1A1: gen del col·lagen tipus I α 1
- . CsA: ciclosporina A
- . CTX: Telopèptid carboxiterminal de la cadena alfa 1 del col·lagen 1
- . CYP19: gen de l'aromatasa
- . DE: Desviació Estàndard
- . DM: dermatomiositis
- . DMO: Densitat Mineral Òssia
- . Dpir: deoxipiridinolina
- . DXA: densitometria dual per rajos X ó absorciometria radiològica de doble energia
- . EMA: Agència Europea del Medicament
- . ER: gen del receptor estrogènic
- . FA: fosfatasa alcalina
- . FAo: fosfatasa alcalina òssia
- . FART 5b: Fosfatasa àcida resistent al tartrat 5b
- . FDA: Food and Drug Administration
- . FEV1: volum espiratori forçat
- . FGF: factor de creixement fibroblàstic
- . FK: tacrolimus
- . FQ: fibrosi quística
- . GH: hormona del creixement
- . GM-CSF: factor estimulator de colònies monòcits-macròfags
- . GnRH: agonistes de l'hormona alliberadora de gonadotrofines
- . GRE: element de resposta de glucocorticoides
- . GTP: guanosin trifosfat
- . HLA: antígens leucocitaris humans
- . HTP: hipertensió pulmonar
- . IC: interval de confiança
- . ICTP: Telopèptid carboxiterminal del col·lagen 1 amb ponts de piridinolina
- . IGF I i II: factors de creixement similars a la insulina
- . IL: interleucina
- . IMC: índex de massa corporal
- . LAM: limfangioleiomiomatosi
- . LIF: factor inhibidor de la leucèmia
- . LT4: L-tiroxina
- . M-CSF: factor estimulator de colònies macrofàgiques
- . MF: micofenolat mofetil
- . MPID: malalties pulmonars intersticials difuses
- . MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica
- . MTX: metotrexat
- . NF- κ B: factor nuclear κ B
- . NIH: Institut Nacional de Salut Americà
- . NIU: pneumònia intersticial usual
- . NOF: National Osteoporosis Foundation
- . NTX: Telopèptid aminoterminal del col·lagen 1 amb ponts de piridinolina
- . OC: osteocalcina
- . OMS: Organització Mundial de la Salut
- . OPG: Osteoprotegerina
- . PDGF: factor de creixement derivat de les plaquetes
- . PICP: Propèptid carboxiterminal del procol·lagen 1
- . PINP: Propèptid aminoterminal del procol·lagen 1
- . Pir: Piridinolina

- . PM: polimiositis
- . PTH: paratohormona
- . RANK: receptor d'activació del factor nuclear
- . RANKL: Lligand del receptor activador del factor nuclear $\kappa\beta$
- . RMN: ressonància magnètica nuclear
- . RP: raó de prevalença
- . RR: risc relatiu
- . SERM: moduladors selectius dels receptors d'estrògens
- . TAC: tomografia axial computeritzada
- . TGF β : factor transformant β
- . THS: teràpia hormonal substitutiva
- . TNF: factor de necrosis tumoral
- . TSH: hormona estimulant del tiroides
- . UI: unitats internacionals
- . VHB: virus hepatitis B
- . VIH: virus de la immunodeficiència humana
- . VDR: gen receptor de la vitamina D
- . 11- β HSD1: 11 β -hidroxiesteroid deshidrogenasa tipus 1
- . 11- β HSD2: 11 β -hidroxiesteroid deshidrogenasa tipus

INTRODUCCIÓ

1.- ESTRUCTURA I REMODELAT OSSÍ

L'os és un teixit connectiu que consisteix essencialment en una matriu extracel·lular mineralitzada i cèl·lules especialitzades: osteoblasts, osteòcits i osteoclasts. El principal component orgànic de la matriu és el col·lagen tipus I, que suposa aproximadament el 90%, mentre que el 10% restant està compost per una sèrie de proteïnes no estructurals de mida menor, entre les que està l'osteocalcina, l'osteonectina, algunes fosfoproteïnes, sialoproteïnes, factors de creixement i proteïnes sèriques. La fase inorgànica està composta per minúsculs cristalls d'un mineral de caràcter alcalí, la hidroxiapatita $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$. Aquests cristalls s'incrusten entre les fibres de col·lagen per a formar un material que reuneix les característiques adients de rigidesa, flexibilitat i resistència¹.

1.1.- Cèl·lules de la matriu òssia

- **Osteoblasts**

Els osteoblasts són cèl·lules òssies de forma cuboïdal, que contenen un nucli rodó localitzat a la base de la cèl·lula i procedeixen de la diferenciació de cèl·lules mesenquimals de la capa interna del periosti i de l'estroma de la medul·la òssia. Existeixen determinats factors locals que indueixen la proliferació i la diferenciació d'aquestes cèl·lules a preosteoblasts, que finalment es diferenciaran a osteoblasts madurs¹. Es caracteritzen per una elevada activitat en la síntesi i la secreció dels components orgànics de la matriu òssia i a més de sintetitzar proteïnes, l'osteoblast dirigeix la mineralització òssia. El teixit ossi no mineralitzat es denomina "osteòide" i està format per capes que es van sintetitzant des de la profunditat a la superfície. Posteriorment a un període de maduració, l'osteòide també es mineralitza des de les capes més profundes a les superficials.

Els osteoblasts expressen el lligand del receptor activador del factor nuclear $\kappa\beta$ (*Receptor Activator for Nuclear Factor $\kappa\beta$ Ligand*, RANKL), membre de la superfamília dels lligands del factor de necrosi tumoral, i la osteoprotegerina (*Osteoprotegerin*, OPG). Ambdós són factors clau en la modulació de la osteoclastogènesi, però amb un paper antagonic: el RANKL la indueix i la OPG la inhibeix².

Els osteoblasts es disposen formant grups en contacte directe amb la superfície òssia i entre ells s'estableixen unions "gap", en les que les proteïnes d'enllaç denominades connexines formen petits canals intercel·lulars que permeten el pas d'ions i de petites molècules.

- **Osteòcits**

L'osteòcit es constitueix quan l'osteoblast està completament rodejat de matriu òssia mineralitzada. Entre la formació de la matriu orgànica no mineralitzada (osteòide) i la seva posterior mineralització transcorre un període de maduració que, en l'ésser humà, és d'aproximadament 10 dies. L'osteòide representa menys de l'1% del volum total de la matriu òssia.

Cada osteòcit ocupa una llacuna òssia i té un elevat nombre de processos citoplasmàtics que ocupen els conductes de la matriu òssia denominats conductes

calçòfors. S'estableix una xarxa de connexions entre els osteòcits que també s'estén als osteoblasts periòstics i endòstics, però no als osteoclasts. Aquestes connexions, permeten la transmissió de nutrients i com els osteòcits són considerats cèl·lules mecanosensorials de l'os, és crític per a la resposta de l'osteoblast a l'estímul físic³.

- **Osteoclasts**

Els osteoclasts són cèl·lules multi nucleades, mòbils i amb capacitat de resorció òssia. Se situen aïllats o en grups reduïts sobre les superfícies òssies i dins de les cavitats (llacunes de Howship) que resulten de la seva pròpia activitat de resorció.

La formació dels osteoclasts s'inicia amb l'atracció de precursors osteoclàstics, membres de la família dels monòcits/macròfags, al lloc de la resorció òssia. Després de la fusió dels preosteoclasts, l'osteoclast està en disposició d'adherir-se a la superfície òssia. És una cèl·lula catabòlica, abundant en lisosomes i mitocondries que està selectivament polaritzada cap a la vora de la membrana plasmàtica en contacte amb l'os. Així, a la zona d'unió de la cèl·lula a la matriu, el citoplasma de l'osteoclast disposa d'un anell de microfilaments d'actina i la membrana de l'osteoclast, enfrontada a l'os, adopta una forma fistonejada. La membrana de l'osteoclast bombeja ions H^+ mitjançant l'acció d'una ATPasa específica i es produeix l'abocament del contingut dels lisosomes, suposant una gran acidificació i una elevada concentració d'enzims en el compartiment, facilitant així la resorció òssia⁴.

1.2.- Remodelat ossi

Es coneix com a remodelat ossi el fenomen continu de renovació al que està sotmès l'os. Les seves principals funcions són el manteniment i l'adequació de les característiques mecàniques de l'os i l'atenció dels requeriments de l'homeòstasi mineral de l'organisme. Les "unitats de remodelat" constitueixen el substrat funcional de tal fenomen i estan integrades per osteoclasts i osteoblasts, junt amb les cèl·lules derivades d'aquests, els osteòcits. Les unitats de remodelat renoven a l'any un 3-4% de l'os cortical i un 25-30% del trabecular.

1.2.1.- Cicle de renovació òssia

En el cicle de renovació òssia hem de diferenciar quatre fases (figura 1): l'activació (arribada dels osteoclasts), la resorció (destrucció d'os pels osteoclasts), la inversió (neteja de la cavitat per cèl·lules d'estirp macrofàgica) i la formació (reposició pels osteoblasts de l'os destruït)⁵.

L'*activació* es produeix com a conseqüència de la intervenció d'una sèrie de senyals, entre elles, canvis endocrinològics, paracrins, canvis en les forces mecàniques locals i canvis en la mateixa estructura òssia secundària a un dany. S'inicia l'activació amb el reclutament dels precursors dels osteoclasts des de la circulació, posteriorment aquests precursors proliferen, es diferencien i es fusionen per formar grans cèl·lules multi nucleades que constitueixen els osteoclasts madurs. Els osteoclasts s'uneixen a l'os mitjançant una estructura anular, rica en filaments d'actina, que es desenvolupa en la seva membrana. L'anell unit a l'os segella un espai al qual s'aboquen els protons (H^+) i els enzims proteolítics de l'osteoclast, com la cathepsina K.

El fenomen de *resorció* comença quan els protons i els enzims proteolítics comencen a actuar, primer uns retirant el material i posteriorment els últims, digerint la matriu.

Després del fenomen de resorció, la superfície queda lliure de cèl·lules, excepte per la presència d'unes poques cèl·lules mononuclears que netegen aquesta superfície. És la fase d'*inversió*, durant la qual probablement s'estableixen senyals que recluten osteoblasts. El resultat és el fenomen d'"acoblament" entre l'acció dels osteoclasts i la dels osteoblasts.

Finalment, els osteoblasts dipositen os nou. Té lloc així la quarta fase, de *formació*, en la que s'han de diferenciar dos moments: el de la síntesi del teixit ossi nou sense mineralitzar, osteoide, i el de la seva mineralització. Els osteoblasts a mesura que formen os queden en part enterrats en ell transformant-se en osteòcits.

La resorció es desenvolupa durant unes tres setmanes i la formació durant uns tres o quatre mesos.

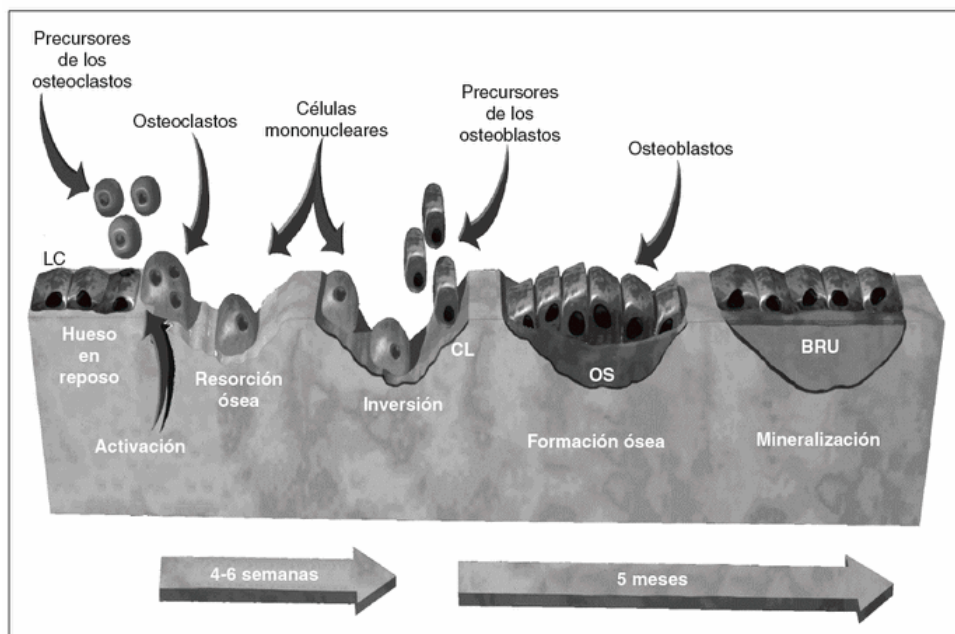


Figura 1. Remodelat ossi. De Mellivowsky i cols⁶.

1.2.2.- Regulació de la remodelació

El procés de remodelació òssia requereix una regulació on l'activació dels osteoclasts i l'acoblament dels osteoblasts en són els punts clau. Els factors que regulen l'activació i l'actuació de les unitats de remodelat són diversos i es coneixen només parcialment. Existeixen factors de caràcter mecànic però els més coneguts són els de caràcter humoral que actuen de forma sistèmica (factors hormonals) o bé de forma local (factors auto i paracrins). Els factors hormonals estan constituïts principalment per les hormones calcitropes (hormona paratiroidal (PTH), calcitriol o 1,25-dihidroxitamina D₃ (1,25(OH)₂D₃) i calcitonina), les hormones sexuals, l'hormona tiroïdal, els glucocorticoides, l'hormona de creixement i la leptina.

La PTH i el calcitriol estimulen als osteoclasts i per tant, activen el cicle de renovació òssia. La calcitonina se sap que inhibeix l'acció dels osteoclasts però es desconeix la transcendència de la seva actuació.

En relació a les hormones sexuals coneixem que l'absència d'estrògens dóna lloc a un increment dels osteoclasts i secundàriament dels osteoblasts, amb un increment del recanvi ossi.

Els factors locals reguladors de la remodelació òssia són molt nombrosos i constitueixen un entramat funcional en què uns determinen o modifiquen l'acció d'altres. En el desenvolupament dels osteoclasts s'han implicat citocines, com les interleucines 1, 3, 6 i 11 i factors estimuladors de colònies, com el factor de necrosis tumoral (*Tumor Necrosis Factor*, TNF), el factor estimulador de colònies monòcits-macròfags (*Granulocyte-Macrophage Colony-Stimulating Factor*, GM-CSF), el factor estimulador de colònies macrofàgiques (*Macrophage Colony-Stimulating Factor*, M-CSF) i el factor inhibidor de la leucèmia (*Leukemia Inhibitory Factor*, LIF), entre altres. Entre els factors estimuladors dels osteoblasts hi trobem, el factor transformant β (*Transforming Growth Factor β* , TGF- β), les proteïnes morfogenètiques de l'os (*Bone Morphogenetic Proteins*, BMP), el factor de creixement fibroblàstic (*Fibroblast Growth Factor*, FGF), el factor de creixement derivat de les plaquetes (*Platelet-Derived Growth Factor*, PDGF) i els factors de creixement similars a la insulina (*Insulin-like Growth Factor*, IGF I i II)^{7,8}.

En la regulació del fenomen de remodelat és de gran importància el sistema RANK-RANKL-OPG⁹. El *Receptor for Activation of Nuclear Factor* (RANK) és un receptor dels osteoclasts, al que s'hi uneix el RANKL present a la membrana de les cèl·lules del llegat osteoblast/estroma medullar. Com a conseqüència d'aquesta unió, els precursors dels osteoclasts es diferencien, s'incrementa l'activitat dels osteoclasts madurs i s'inhibeix la seva apoptosi. La OPG és produïda pels osteoblasts i té la capacitat d'unir-se al RANKL impedit així la unió d'aquest amb el RANK. Amb aquesta unió, es bloqueja l'estimulació del RANK i la formació de l'osteoclast impedit la resorció òssia. La major part dels factors estimuladors o inhibidors de la resorció òssia actuen sobre la cèl·lula de llegat osteoblast/estroma, fent que el quocient RANKL/OPG es desviï a favor del numerador (substàncies resortives) o del denominador (substàncies antiresortives).

Els efectes i la interacció d'aquests factors es detallen en la figura 2.

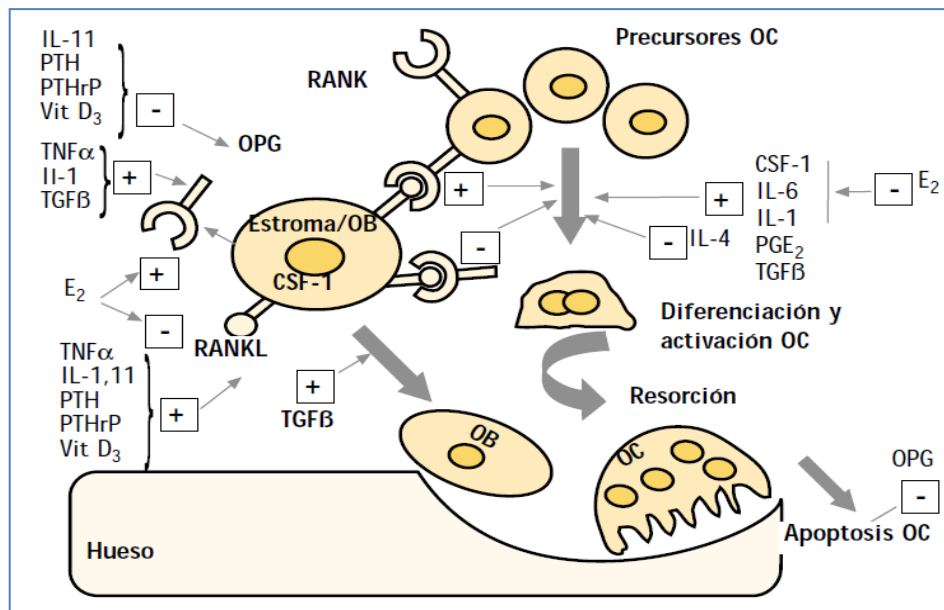


Figura 2. Efectes i interaccions dels factors paracrins amb les cèl·lules en el microambient ossi.¹⁰

L'increment del recanvi ossi s'acostuma a produir a expenses d'un increment en el nombre d'unitats de remodelat o d'un increment en l'activitat de les mateixes. En general, ambdós fenòmens es produeixen junts i la situació resultant es qualifica d'"alt recanvi ossi". L'increment de recanvi té repercussions desfavorables. Per una part, l'augment del nombre d'espais sense os per estar en renovació, la qual cosa té especial transcendència mecànica en l'os trabecular. Per altra, l'acceleració del recanvi pot arribar a determinar la perforació de la densitat de l'entramat trabecular i una pèrdua de punts de contacte entre trabècules, fet que incrementa exponencialment la falta de resistència de l'os. La disminució del recanvi ossi també té uns efectes negatius, ja que facilita l'acumulació de modificacions tissulars que es tradueixen en un deteriorament de la qualitat òssia.

1.3.-Tipus d'os

Segons la disposició de les fibres de col·lagen en l'os podem diferenciar dos tipus de teixit ossi, un de madur o laminar i un altre d'immadur o fibrós. Per altra banda, l'os també s'organitza de manera diferent en les diàfisis dels ossos llargs, formades per un teixit ossi compacte i pel contrari, les epífisis d'aquests ossos estan formades per un teixit ossi esponjós.

1.3.1.- Os fibrós i laminar

L'os està constituït per una matriu orgànica que conté tant fibres de col·lagen com material interfibril·lar, sobre la que es diposita el mineral ossi compost principalment pels cristalls d'hidroxiapatita. La disposició de les fibres de col·lagen és la que ens permet diferenciar els dos tipus de teixit ossi, un immadur o *fibrós* i l'altre madur o *laminar*.

Un os en formar-se de manera ràpida, ja sigui durant el desenvolupament, en la reparació de fractures òssies o en el desenvolupament de tumors ossis, està constituït per fibres que adopten una disposició erràtica i poc compacta amb una matriu ràpidament mineralitzada. Aquest os *fibrós*, és un teixit temporal que en condicions normals es reabsorbeix ràpidament i és substituït per os madur de millors propietats biomecàniques¹¹.

L'os madur o *laminar* es caracteritza en canvi, perquè en ell les fibres col·làgenes es disposen en la mateixa direcció, configurant làmines òssies disposant-se en cilindres concèntrics com es dona en l'os cortical o formant un entramat d'envans com en l'os trabecular. L'os laminar es troba més densament mineralitzat que l'os fibrós.

1.3.2.- Os compacte i os esponjós

L'os *compacte* o *cortical* constitueix la major part de la diàfisi dels ossos llargs així com la part externa de la resta dels ossos. Està constituïda per una capa compacta de teixit calcificat que representa el 80% del volum total del teixit ossi. Té una estructura de làmines al voltant d'un canal central (o d'Havers) i aquests comuniquen amb altres formant així una xarxa de conductes per on discorren vasos sanguinis, limfàtics i nervis. L'os compacte és el que aporta resistència a la flexió, la torsió i el cisallament i és el tipus que predomina en l'esquelet apendicular¹.

L'os *esponjós* o *trabecular* és un entramat de trabècules fines calcificades que es troben parcialment ocupant l'interior d'un os. Aquestes trabècules deixen entre elles uns espais que ocupa el teixit hematopoètic. L'os esponjós correspon al 20% de la massa òssia total i aporta resistència a les forces de compressió i tensió i predomina en l'esquelet axial.

2.- METABOLISME FOSFO-CÀLCIC

El calci, el fòsfor i el magnesi intervenen en múltiples processos de l'organisme, per la qual cosa requereixen un sistema de regulació complex per tal de mantenir les concentracions sèriques elevades. Els principals òrgans implicats en l'homeòstasi mineral són l'intestí, el ronyó i l'os. Sobre aquests actuen hormones calcitropes, com la PTH i el calcitriol, modulant l'absorció, l'eliminació i el dipòsit d'aquests ions per tal de mantenir unes concentracions en sang constants¹².

- **Calci**

El calci és el catió més abundant en l'organisme i juntament amb el fosfat és constituent de la fase mineral de l'os. El 99% del calci corporal total es troba en la fase mineral de l'os en forma de cristalls d'hidroxiapatita. En el plasma es troba en un 50% com a calci iònic lliure, un 10% lligat a anions i un 40% lligat a proteïnes. El calci i el fosfat dipositats sobre les proteïnes de la matriu òssia donen rigidesa al teixit i li confereixen les seves propietats mecàniques de protecció i sustentació.

El calci s'absorbeix fonamentalment en el duodè i el jejú. La capacitat d'absorció ve condicionada per la quantitat de calci ingerit i per la biodisponibilitat d'aquest calci dietètic, sent l'absorció en circumstàncies normals d'un 30%. Un escàs percentatge

s'absorbeix per difusió simple i la major part ho fa mitjançant un procés regulat per la vitamina D. Només el calci plasmàtic no lligat a proteïnes (60%) és filtrat al glomèrul renal. El 98% del calci filtrat es reabsorbeix pels túbuls renals, el 70% ho fa al túbul contornejat proximal, un 20% a la nansa de Henle i el 8% al túbul contornejat distal. El principal regulador de l'excreció de calci és la PTH, que disminueix la filtració i incrementa la reabsorció tubular. El calcitriol, per la seva acció al túbul distal, promou un augment en la reabsorció de calci i la calcitonina fisiològicament estimula la reabsorció tubular del calci¹³.

Normalment existeix un equilibri entre l'absorció intestinal neta i les pèrdues urinàries de calci. En el cas que disminueixi el calci ingerit amb la dieta, disminuiria l'absorció de calci i baixaria la concentració de calci sèric. Això estimularia la secreció de PTH, que incrementaria la resorció òssia, la reabsorció renal de calci i la producció renal de calcitriol. Aquest, incrementaria l'absorció intestinal i la reabsorció renal de calci, i en l'os, afavoriria l'acció resortiva de la PTH. El balanç entre entrades i sortides de l'organisme tendiria a ser neutre, amb estabilitat en els valors plasmàtics, però a expenses d'un balanç negatiu de l'os.

- **Fòsfor**

La major part del fòsfor de l'organisme es troba en forma de fosfat inorgànic. El 70% del fosfat en plasma i la majoria del cel·lular es troba com a fosfat orgànic.

L'absorció intestinal del fosfat és similar a la del calci, estimulada per la vitamina D, si bé en condicions fisiològiques l'absorció neta de fosfat és més lineal amb el contingut dietètic de fosfat. Al ronyó, la majoria del fosfat és ultra filtrable però es reabsorbeix més del 85% de l'ultra filtrat, fonamentalment en el túbul proximal. La PTH és el principal regulador de l'eliminació, inhibint la reabsorció tubular. Unes concentracions elevades de fosfat en sang estimulen la secreció de la PTH que en promou la seva eliminació renal. Alhora, inhibeixen la 1- α -hidroxilasa renal que disminueix la síntesi de calcitriol i per tant la seva absorció intestinal i la reabsorció renal¹².

Pels seus mecanismes hormonals de regulació, la calcèmia i la fosfatèmia tendeixen a moure's en sentit oposat, mantenint un producte constant excepte quan existeix per exemple, un dèficit de vitamina D o una destrucció òssia massiva, entre altres causes d'alteració d'aquests ions.

- **Magnesi**

El magnesi és un ió fonamentalment intracel·lular. En plasma, circula l'1% del magnesi corporal total i en el teixit ossi mineralitzat s'hi troba un 70%.

La ingesta de magnesi és proporcional al contingut calòric de la dieta i s'absorbeix en proporció variable, no regulat per la vitamina D, per poder formar quelats amb anions de la dieta (fosfats). La major part del magnesi circulant és ultra filtrable. El 95% del mateix és reabsorbit al túbul renal, sent el ronyó el principal responsable de la regulació dels nivells de magnesi en l'estret marge dels seus valors de normalitat.

Tot i que l'os és el principal dipòsit de magnesi, el seu contingut total està molt allunyat del contingut de calci i fòsfor. Les circumstàncies que augmentin les concentracions de calci i de fòsfor promourien una pèrdua renal de magnesi. S'ha involucrat al magnesi en el mecanisme de sensor del calci de la PTH i, a través del

mateix, participaria en la regulació del calci, sent la hipomagnesèmia una de les causes d'hipocalcèmia.

- **Vitamina D**

La vitamina D es produeix a la pell a partir del 7-dehidrocolesterol per la irradiació ultraviolada. Posteriorment al fetge és metabolitzada a 25-hidroxi-vitamina D (25-OH-D₃) sent aquesta la forma amb una vida mitjana superior i per tant la que pot ser mesurada amb més facilitat per avaluar les reserves corporals de vitamina D. Al ronyó, mitjançant l'acció de l'enzim 1- α -hidroxilasa, la 25-OH-D₃ es transforma en el seu metabòlit actiu, la 1,25 (OH)₂D₃ o calcitriol. Les accions biològiques del calcitriol es porten a terme mitjançant el receptor de la vitamina D (*Vitamin D Receptor*, VDR), els quals es troben lliures en el citoplasma de les cèl·lules de diversos teixits¹³.

La funció principal de la vitamina D és el manteniment de l'homeòstasi del calci. En l'intestí, afavoreix l'absorció de calci principalment al duodè i de fosfat a jejú i ili. Quan existeix un dèficit de vitamina D no s'absorbeix més del 10-15% del calci i un 60% del fosfat de la dieta al tracte gastrointestinal.

En l'os, la vitamina D és fonamental per al desenvolupament i mineralització de l'esquelet. Contribueix a la mineralització de l'osteòide produït pels osteoblasts mantenint la concentració extracel·lular de calci i fosfat en les concentracions adequades. Per altra banda, l'acció del calcitriol també és important per a l'adequada maduració dels osteoblasts, ja que indueix una acció anabòlica promovent la seva diferenciació i la producció de citocines fonamentals en la formació òssia.

A més, la vitamina D regula la síntesi d'altres hormones calcitropes com la PTH.

- **Paratohormona**

La paratohormona (PTH) és una hormona polipeptídica de cadena simple, composta per 84 aminoàcids i secretada per les glàndules paratiroidals.

L'efecte de la PTH és incrementar les concentracions plasmàtiques de calci i disminuir les de fosfat. Aquest control del calci es porta a terme directament sobre l'os i sobre el ronyó, incrementant per una banda la resorció òssia i per altra augmentant la reabsorció tubular renal de calci. Indirectament la PTH també estimula la síntesi renal de calcitriol per tal d'incrementar l'absorció intestinal de calci i paral·lelament, inhibeix la reabsorció tubular renal de fosfats¹².

La PTH i el calci es retroalimenten negativament, de manera que les disminucions de calci provoquen tres accions sobre les glàndules paratiroides: a) increment de la secreció de PTH, b) increment de la seva expressió gènica i c) una proliferació del parènquima paratiroidal.

Existeixen, a part de la concentració plasmàtica de calci, altres elements que també poden estar implicats en la seva secreció que són, els fosfats, que estimulen l'expressió del gen de la PTH i la proliferació cel·lular paratiroidal i el calcitriol, el qual inhibeix l'expressió del gen de la PTH i en frena la secreció.

3.- OSTEOPOROSI

3.1.- Concepte

L'osteoporosi és una malaltia òssia, definida el 1994 per l'Organització Mundial de la Salut (OMS), com una "malaltia caracteritzada per una baixa massa òssia i el deteriorament microestructural del teixit ossi amb l'increment conseqüent de la fragilitat òssia i de la vulnerabilitat a les fractures"¹⁴.

El terme "osteoporosi" va ser introduït per primer cop a França i Alemanya durant el segle passat. Fou un metge alemany, Friedrich von Recklinghausen (1833-1910), catedràtic en anatomia patològica, qui a més de descriure la malaltia, va realitzar la primera classificació de les alteracions òssies tot diferenciant les malalties malàctiques, les poròtiques i les esclerosants. El concepte d'osteoporosi, el seu diagnòstic i el seu tractament es van anar perfilant en el transcurs del segle XX.

L'osteoporosi, que significa "os porós", va ser en principi un concepte histomorfomètric. S'aplicava aquesta denominació a l'aprimament de les trabècules de l'os esponjós i a l'increment de les zones de resorció de l'os compacte.

En la dècada dels anys seixanta, es va utilitzar la radiografia quantitativa i la radiogrametria en un intent de determinar objectivament la densitat de l'os, però l'avenç més transcendent es va iniciar el 1963 quan Cameron i Sorenson van introduir l'absorciometria per fotons. Aquesta tècnica només permetia l'examen dels ossos perifèrics. El 1987 es va comercialitzar la densitometria fotònica dual i posteriorment la densitometria dual per rajos X (*Dual-energy X-ray Absorptiometry*, DXA) que permeten mesurar no només la densitat de l'os perifèric sinó també la vertebral amb una fiabilitat i reproductibilitat molt acceptable.

Històricament, la definició d'osteoporosi ha estat difícil. Una definició basada en la densitat mineral òssia (DMO) no abasta tots els factors de risc de fractura, mentre que una definició basada en les fractures no permetrà la identificació de les poblacions de risc.

El 1994, l'OMS va acordar resoldre aquest problema definint l'osteoporosi des d'un punt de vista de la DMO i de les fractures prèvies. Per tant, la definició de l'OMS no té en compte els canvis microestructurals que poden debilitar l'os i té la limitació de basar-se exclusivament en criteris quantitius.

El 1998 l'Institut Nacional de Salut Americà (*National Institutes of Health*, NIH) va publicar la seva primera definició en la qual es referia a l'osteoporosi com "una condició en la qual la massa òssia disminueix incrementant la susceptibilitat dels ossos a patir fractures". Avui dia acceptem com a definició d'osteoporosi la publicada pel NIH l'any 2001, actualització de la prèvia de 1998, que la considera "una malaltia esquelètica caracteritzada per una resistència òssia disminuïda que predisposa a un increment del risc de fractura"¹⁵. La definició actual incideix en quin és el problema fonamental en l'osteoporosi: l'existència d'una major fragilitat òssia que condiciona un increment de patir fractures, i integra la pèrdua de la quantitat de massa òssia amb les alteracions de la qualitat òssia, les alteracions microestructurals. Aquesta definició però no té una aplicació clínica directa, ja que amb la mateixa no podem identificar a tots els pacients que la pateixen.

3.2.- Classificació

L'osteoporosi la podem classificar tenint en compte el resultat de la DXA i en relació a aquest resultat s'estableixen diferents categories de classificació i per altra banda, es pot classificar en funció de la causa que estigui condicionant aquesta osteoporosi.

3.2.1.- Classificació densitomètrica

La densitometria òssia permet determinar de manera precisa i innòcua la massa òssia en les diferents parts de l'esquelet on es produeixen principalment les fractures osteoporòtiques. Alhora, és capaç de predir el risc d'aquesta fractura a llarg termini, per tant, la fa un mètode molt útil en el diagnòstic dels pacients amb osteoporosi¹⁶. L'OMS va establir una classificació de la DMO que facilitava la unificació de criteris. Aquesta classificació defineix quatre categories segons els resultats de la densitometria. La desviació estàndard de la densitat mineral òssia, que és el valor que habitualment s'utilitza, es pot definir tant en relació amb la de la població de la mateixa edat i gènere (escala Z), com amb la de la població adulta jove (escala T).

Les categories de classificació segons la DMO són:

- **Normal:** quan el valor la DMO és superior a -1 Desviacions Estàndard (DE) de l'escala T.
- **Osteopenia:** quan el valor de la DMO es situa entre -1 i - 2,5 DE de l'escala T.
- **Osteoporosi:** quan el valor de la DMO és inferior a -2,5 DE de l'escala T.
- **Osteoporosi establerta:** quan coincideixen osteoporosi i fractures per fragilitat.

Aquesta definició està validada únicament per a la dona, de raça caucàsica i post menopàusica, ja que va ser aquest grup de població el que es va tenir en compte per l'OMS per enunciar aquests criteris. Es coneix que el llindar de tall de -2,5 per a establir el diagnòstic de la malaltia es va triar d'una manera arbitrària, basant-se per una part, en la contínua relació entre la DMO i el risc de tenir fractures, i per una altra, en què la població de dones que quedava sota aquest llindar era proporcionalment similar a la que s'havia comprovat que es produïen fractures osteoporòtiques¹⁷. La definició en altres grups de població ha plantejat discrepàncies, existint diferents propostes per a homes, nens, adolescents, dones premenopàusiques i persones de raça no caucàsica¹⁸.

3.2.2.- Classificació etiològica

Tot i que l'osteoporosi és conseqüència de la interacció de múltiples factors, està molt estès el fet de classificar-la etiològicament en certs tipus, com si cada un d'ells respongués a un factor causal únic. Malgrat que això és incorrecte s'accepta, ja que resulta útil des del punt de vista pràctic.

La classificació etiològica estableix dos grans tipus d'osteoporosi, l'osteoporosi primària i l'osteoporosi secundària¹⁹.

El terme **Osteoporosi Primària** s'utilitza per a agrupar tres situacions: l'osteoporosi deguda a la menopausa (*osteoporosi postmenopàusica o tipus I*), l'osteoporosi deguda fonamentalment a l'envelliment (*osteoporosi senil o tipus II*) i l'osteoporosi per a la qual, donant-se prèviament a la menopausa de la dona i dels 70 anys en l'home, no es troba cap explicació (*osteoporosi idiopàtica*). Tant en l'*osteoporosi postmenopàusica (Tipus I)* com en l'*osteoporosi senil (Tipus II)*, existeix un desequilibri entre els processos de formació i resorció òssia a favor d'aquesta última.

En l'*Osteoporosi Postmenopàusica*, es produeix una resorció òssia excessiva. La pèrdua òssia està relacionada amb el dèficit estrogènic que segueix a la menopausa i es caracteritza per una pèrdua accelerada d'os trabecular. Com a conseqüència, les fractures són més freqüents a les zones de l'esquelet on aquest predomina, com les vèrtebres i l'extrem distal del radi.

L'*Osteoporosi Senil*, es manifesta a partir dels 70 anys i el desequilibri obeeix a una menor formació d'os en combinació amb factors intestinals, endocrins i ossis. La pèrdua es produeix de forma lineal i es dona en proporció similar a l'os trabecular i en el cortical. Les fractures predominen a les vèrtebres, al coll de fèmur, a l'extrem proximal de l'húmer, la tibia i a la pelvis.

Taula 1. Característiques diferencials dels dos tipus d'osteoporosi

	Postmenopàusica	Senil
Edat (anys)	50-70	>70
Gènere (D/H)	6/1	2/1
Os afectat	Trabecular	Trabecular Cortical
Velocitat pèrdua	Accelerada	No accelerada
Fractures	Vertebral Radi distal	Fèmur Húmer
Funció paratiroidal	Disminuïda	Augmentada
Etiologia	Dèficit estrògens	Envelliment

D:dona, H:home

El terme **Osteoporosi Secundària** classifica tots aquells casos d'osteoporosi que són una conseqüència d'una altra malaltia o bé del tractament associat a aquesta malaltia. Les causes són nombroses, com es descriurà posteriorment en l'apartat corresponent als factors de risc d'osteoporosi, i la seva importància rau en el fet d'identificar aquestes malalties com a factors de risc i portar a terme una teràpia etiològica que minimitzi el risc d'osteoporosi.

3.3.- Epidemiologia

L'osteoporosi és la malaltia metabòlica òssia més freqüent. No obstant això, la seva prevalença real és difícil d'establir, ja que és una malaltia asimptomàtica fins a la

presentació de complicacions, la qual cosa fa difícil la identificació de les persones que pateixen la malaltia. Habitualment, per a aproximar-nos a la prevalença d'osteoporosi s'utilitzen indicadors indirectes, com són les fractures osteoporòtiques.

3.3.1.- Epidemiologia de l'osteoporosi

En termes generals es calcula que l'osteoporosi afectaria una de cada 4 dones i a un de cada 8 homes. Donat l'envelliment progressiu de la nostra societat, cal considerar-la un problema de salut emergent.

L'any 1995 es va estimar la prevalença d'osteoporosi, segons els criteris de l'OMS, en dones de raça blanca majors de 50 anys. En mesurar-se en una de les tres localitzacions habituals (columna, fèmur o carp), aquesta prevalença era del 15% i s'incrementava al 30% quan es mesurava en totes elles²⁰. Segons l'edat s'incrementava aquesta prevalença passant del 15% per edats compreses entre 50 i 59 anys fins a més del 80% per dones de més de 80 anys²¹. En homes, segons les dades de l'estudi *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES) III²², la prevalença d'osteoporosi en edats superiors als 50 anys és d'un 8%.

A Espanya es calcula que 2 milions de dones i 800.000 homes presenten osteoporosi. En un estudi realitzat per Díaz-Curiel i cols.²³ en 1.305 dones postmenopàusiques, es va observar una prevalença d'osteoporosi a la regió lumbar del 24,3% en dones de 60 a 69 anys i del 40% en dones de més de 70 anys (Taula 2). A coll femoral, la prevalença d'osteoporosi va ser del 5,1% en dones de 60-69 anys i del 24,2% en majors de 70 anys. En relació a altres estudis²² realitzats també en població espanyola, aquestes xifres de prevalença són superiors a la columna lumbar²⁰ i lleugerament inferiors a coll femoral.

Taula 2. Prevalença d'osteopènia i d'osteoporosi a la població femenina espanyola

Edat (anys)	OP/Op	L2-L4 [n (%)]	Coll femoral [n (%)]
20-44	Osteopènia	76 (13,1)	73 (12,6)
	Osteoporosi	2 (0,3)	1 (0,2)
45-49	Osteopènia	37 (31,9)	31 (26,7)
	Osteoporosi	5 (4,3)	0 (0)
50-59	Osteopènia	97 (41,9)	90 (38,9)
	Osteoporosi	21 (9,1)	3 (1,3)
60-69	Osteopènia	105 (50)	107 (51,4)
	Osteoporosi	52 (24,3)	12 (5,2)
70-80	Osteopènia	65 (39,4)	95 (57,6)
	Osteoporosi	66 (40)	40 (24,2)

OP: osteoporosi, Op: osteopènia

Comparant aquestes xifres amb les presentades pels mateixos autors en homes, observen com la prevalença d'osteoporosi a columna lumbar en pacients de 60 a 69

anys és del 6% i s'incrementa a l'11,3% en majors de 70 anys. A coll femoral, la prevalença d'osteoporosi se situa en el 2,6% en el grup de major edat²⁴, per tant en tots casos, inferior a la prevalença observada en les dones.

3.3.2.- Epidemiologia de les fractures

La conseqüència més directa de l'osteoporosi és l'increment de la incidència de fractures per fragilitat. Les fractures osteoporòtiques són aquelles localitzades en zones de baixa DMO o bé aquelles que es donen posteriorment a una caiguda de baix impacte. La presència de fractures per fragilitat s'associa a un major risc de presentar noves fractures osteoporòtiques, així com a un augment de la mortalitat i una disminució de la qualitat de vida en ambdós sexes²⁵. Les fractures osteoporòtiques es poden presentar en múltiples localitzacions, però es consideren típicament osteoporòtiques les fractures de l'extremitat proximal del fèmur, comprenent aquestes les que afecten el 1/3 proximal de l'extremitat, les distals del radi i les de les vèrtebres. Aquestes últimes són les fractures per osteoporosi més freqüents.

La prevalença global de fractures osteoporòtiques és molt superior en les dones que en els homes i aquesta diferència és remarcable en el cas de les fractures d'os trabecular. La dona presenta fractures d'os trabecular en proporció 8/1 respecte a l'home, enfront de les fractures d'os cortical on la proporció es redueix a 2/1, també a favor de la dona. En els primers anys després de la menopausa es produeixen amb més freqüència les fractures vertebrals i les de radi (fractura de Colles). Posteriorment, cap als 70-75 anys, es presenten les fractures femorals que es relacionen més amb la pèrdua d'os cortical i amb altres factors que predisposen a les caigudes. Aquest fet suposa un important problema sanitari a causa de l'envelliment de la població i a l'increment progressiu de l'esperança de vida. El principal problema que condiciona és un increment de la incidència de fractures amb l'impacte socio-econòmic que impliquen.

- **Fractura vertebral**

Les característiques epidemiològiques de la fractura vertebral són difícils de concretar, ja que sabem que només un 30% de les fractures vertebrals són simptomàtiques i la resta passen desapercebudes i no arriben a diagnosticar-se. Es calcula que entre un 20 i 25% de les dones d'edat superior als 50 anys presentaran una fractura vertebral secundària a osteoporosi²⁶.

Diferents estudis epidemiològics realitzats en població europea com *l'European Prospective Osteoporotic Study (EPOS)*²⁶ i *l'European Vertebral Osteoporotic Study (EVOS)*²⁷ han permès realitzar una aproximació a la realitat europea. La incidència de fractura vertebral observada entre els 75 i els 79 anys va ser de 13,6/1.000 persones/any en els homes mentre que en les dones va ser de 29,3/1.000 persones/any. Aquesta incidència correspon per tant, a una incidència global per edat en homes de 5,7/1.000 persones/any i en dones de 10,7/1.000 persones/any.

La prevalença de fractures vertebrals tant en homes com en dones en l'estudi EVOS es presenta en la figura 3.

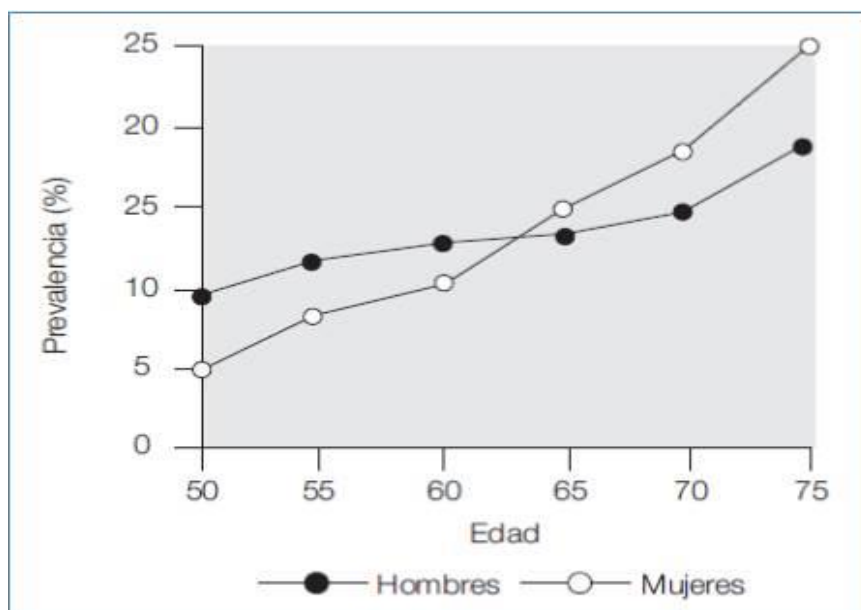


Figura 3. Prevalença de les fractures vertebrals determinada en l'estudi EVOS²⁷.

Aquests estudis han permès també conèixer les dades del nostre país, ja que Naves i cols.²⁸, com a participants de l'estudi EVOS, van publicar els resultats de la cohort d'Oviedo, en seguiment durant 6 anys, en la qual la fractura vertebral era quatre vegades més incident que la femoral, 4,7/1.000 persones/any respecte a 2,4/1.000 persones/any. Aquest estudi confirma també que l'edat de presentació més freqüent de les fractures vertebrals és entre els 73 i els 75 anys i que les fractures osteoporòtiques van ser menys freqüents en el gènere masculí.

Aquesta incidència de fractures segons l'edat i el gènere dels pacients es detalla en la figura següent, figura 4.

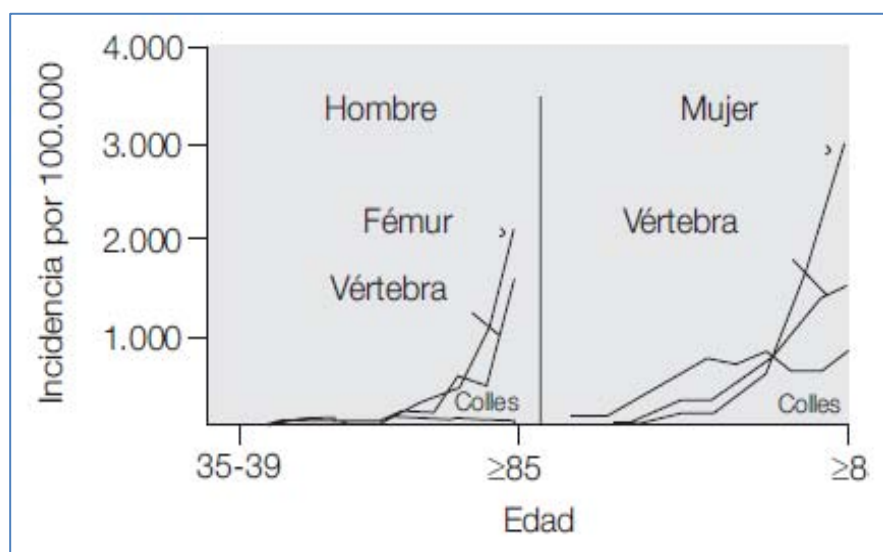


Figura 4. Relació entre l'edat i el tipus de fractura²⁸.

Totes aquestes dades reflecteixen la realitat europea, en la que la fractura vertebral té una prevalença del 12% a 60 anys i s'incrementa de manera progressiva segons l'edat fins a assolir el 25% als 75 anys en dones i el 17% en homes²⁷.

Més recentment, l'estudi Ecografia òssia a Atenció Primària (ECOSAP)²⁹, ha permès conèixer més dades epidemiològiques espanyoles. En una cohort de 5.195 dones de més de 65 anys es van observar un 20,1% de fractures osteoporòtiques. La localització més freqüent de les fractures va ser primerament l'avantbraç, amb un 33,7% de totes les fractures, seguit de l'extremitat inferior 17,2%, l'húmer amb un 10,6%, les vèrtebres un 7,2% i el coll de fèmur amb un 4,2%.

Està clarament establert que el fet de tenir una fractura prèvia vertebral incrementa el risc d'una nova fractura vertebral. Així, Klotzbuecher i cols.³⁰ en una revisió dels estudis publicats entre 1996 i 1999, van xifrar el risc relatiu d'una nova fractura vertebral en dones peri i postmenopàusiques en 4,4 (IC 95%: 3,6-5,4). Altres estudis, com el publicat per Black i cols.³¹ observen un risc relatiu d'una nova deformitat vertebral de 5,4 (IC 95%: 4,4-6,6) i de patir una fractura femoral de 2,8 (IC 95%: 2,3-3,4), com veiem, lleugerament superior que en l'estudi anterior de Klotzbuecher.

- **Fractura de coll femoral**

La fractura de coll femoral és una de les complicacions més importants de l'osteoporosi per la seva mortalitat i morbiditat. Al contrari que la fractura vertebral, és més fàcil de quantificar-ne la prevalença i la incidència, doncs sempre requereix la utilització de recursos hospitalaris que faciliten el seu registre.

A Espanya, al llarg dels últims anys s'han publicat diferents estudis que analitzen la incidència de la fractura femoral en diferents regions geogràfiques³²⁻³⁵ (Taula 3).

Taula 3. Incidència de la fractura de fèmur a Espanya

	Incidència (casos/100.000 habitants)		
	Global	>49 anys	Quocient (D/H)
Alacant	29,0	-	-
Barcelona	76,3	225,4	2,9
Salamanca	44,4	132,5	3,0
Sevilla	83,0	-	4,7
Madrid	42,0	-	2,9
Cantabria	60,6	198,0	3,4
Gijón	22,0	-	3,4
Gran Canaria	34,9	161,2	2,8
Valladolid	72,5	264,7	3,2
Astúries	77,6	261,1	3,9

D: dona, H: home

Mitjançant el registre del Ministeri de Sanitat i Consum, Serra i cols.³⁶ van realitzar entre els anys 1996 i 1999, un estudi longitudinal per analitzar la incidència de fractures femorals. En aquest període es van registrar un total de 130.414 casos de fractures femorals en pacients de més de 65 anys. Van observar que el 89% dels pacients amb fractura femoral tenia una edat mitjana de 82 anys, amb una gran variabilitat en la incidència entre les diferents regions d'Espanya. La incidència de

fractura femoral segons el gènere dels pacients, s'aproximava als 270 casos/100.000 habitants/any en homes i a 695 casos/100.000 habitants/any en les dones de més de 64 anys.

En l'estudi ECOSAP³⁷ s'ha avaluat també la incidència de fractures no vertebrals en la població espanyola. La incidència de fractura no vertebral observada va ser de 2.420 casos/100.000 dones/any i en particular la incidència de fractura femoral de 887 casos/100.000 dones/any.

Tal com ja s'ha comentat prèviament, la fractura osteoporòtica de fèmur comporta una elevada morbimortalitat. En el nostre mitjà la mortalitat aguda oscil·la entre el 5-8% tot i que, en el primer any després de la fractura, s'eleva fins a un 30% i encara s'incrementa al 38% després del segon any.

La fractura femoral no únicament implica un increment de la morbimortalitat sinó que també comporta un deteriorament funcional i de la qualitat de vida molt marcat requerint en alguns casos fins i tot, un trasllat del pacient a un centre de crònics.

Pel que fa al cost econòmic, en dades obtingudes en un estudi³⁸ realitzat a Barcelona, s'ha estimat que 33.000 fractures a l'any impliquen un cost de 100 milions d'euros/any derivat de 31.000 intervencions quirúrgiques amb la implantació de més de 10.000 pròtesis. En aquest estudi no obstant això, es van recollir únicament les despeses generades durant la fase aguda de la fractura, per tant el cost real és superior si considerem les despeses posteriors a la fase aguda.

- **Fractura distal de radi**

La fractura de terç distal de radi és la més freqüent en dones, amb una relació dona/home de 4 a 1. Són les fractures més freqüents en la perimenopausa i la seva incidència s'incrementa ràpidament després de la menopausa per a establir-se a 65 anys. En homes, en canvi, la incidència roman pràcticament constant amb l'edat. Aquest tipus de fractura només requereix hospitalització en menys del 20% dels casos, però es coneix que l'antecedent d'una fractura distal de radi incrementa un 50% el risc de fractura de coll femoral³⁹.

Fonamentalment a causa que la DMO disminueix amb l'edat, la incidència de fractures s'incrementa exponencialment i arriba a ser un problema alarmant en la població senil, un sector demogràfic amb clara tendència ascendent. La prevalença elevada d'osteoporosi en una població d'edat avançada amb el consegüent risc de fractures i la morbimortalitat que aquestes condicionen, és un problema de salut pública de gran magnitud i no únicament això sinó que comporta un elevat consum de recursos sanitaris.

3.4.- Etiologia de l'osteoporosi

L'os pateix un constant procés de remodelació òssia i la pèrdua de l'equilibri entre la resorció i la formació òssies és el que condiciona l'osteoporosi. Es tracta d'una malaltia multifactorial, amb nombrosos factors tant genètics com ambientals, que impedeixen l'apòsició d'os durant el creixement o que afavoreixen la pèrdua d'os en l'edat adulta. El fet de presentar una fractura com a conseqüència de l'osteoporosi depèn de la

combinació d'una menor resistència òssia amb un increment de l'exposició a traumatismes, encara que aquests siguin de baixa energia.

El desenvolupament de l'os s'inicia durant el creixement intrauterí, però és durant les primeres dècades de la vida, especialment durant la pubertat, quan l'esquelet assoleix el màxim desenvolupament conegut com a "pic de massa òssia". Aquest constitueix el capital del qual es produirà una pèrdua progressiva a partir de la tercera o quarta dècades de la vida.

La influència genètica sobre la massa òssia és clara. En la pràctica, es posa de manifest pel risc incrementat de baixa massa òssia i de fractures que tenen les persones amb antecedents familiars d'osteoporosi. Existeixen nombrosos estudis que demostren una relació entre la DMO i determinades regions cromosòmiques, amb mutacions genètiques que afecten el desenvolupament de les cèl·lules osteoblàstiques o osteoclàstiques i amb polimorfismes de gens que intervenen en l'homeòstasi càlcica⁴⁰. A més, el substrat genètic actua també modulant els efectes de factors ambientals. Ambdós aspectes, el genètic i l'ambiental, intervenen en l'obtenció del pic de massa òssia, en el ritme de pèrdua posterior, en el grau de resistència òssia adquirida i en el recanvi ossi.

El nombre de gens candidats a influir en la DMO i en les fractures és elevat. S'han descrit més de 60 gens associats a l'osteoporosi o a la massa òssia, tot i que només uns pocs tenen influència significativa sobre la DMO, és a dir, expliquen més del 10% de la variabilitat de la DMO⁴¹.

A més dels factors hereditaris, l'osteoporosi ve condicionada també per diversos factors intrínsecs de l'individu, com poden ser l'edat, el gènere i la raça, entre d'altres.

Aquests factors que acabem de comentar, són factors no modificables i s'han de tenir en compte en avaluar un pacient amb osteoporosi.

Tots aquests factors seran posteriorment explicats amb detall en l'apartat següent que fa referència als factors de risc de baixa massa òssia i de fractures.

A aquests factors hereditaris i intrínsecs cal afegir-hi diferents factors ambientals que condicionaran en l'individu la presència d'una osteoporosi. Aquests factors són diversos, alguns d'ells deguts als hàbits alimentaris i tòxics dels pacients i altres condicionats per diverses patologies o diferents fàrmacs que influeixen en la DMO. Cal tenir en compte també altres fàrmacs que tot i no afectar la DMO sí que s'associen a un increment del risc de caigudes i per aquest motiu incrementen el risc de fractures.

Altres fàrmacs però, s'associen únicament a un increment del risc de fractura, ja que condicionen un increment del risc de caigudes.

Aquests factors ambientals així com les principals patologies i fàrmacs que poden afectar la massa òssia seran detallats a continuació.

3.5.- Factors de risc de baixa massa òssia i de fractures

La principal causa de fragilitat òssia és la disminució de la DMO que es produeix a conseqüència de diferents circumstàncies que poden actuar conjuntament o de forma aïllada. Un factor de risc d'osteoporosi pot definir-se com aquella variable, estat o condició associat amb un major risc de patir la malaltia, i sobretot, una de les seves conseqüències determinants, la fractura. Són nombrosos els estudis epidemiològics que han identificat un conjunt de factors de risc d'osteoporosi⁴²⁻⁴⁴, que són susceptibles de ser dividits en modificables i no modificables, amb objectiu de centrar l'actuació sobre els primers amb mesures preventives o terapèutiques. Generalment, aquests factors de risc no actuen de manera aïllada, sinó que és la combinació de diferents d'ells el que incrementa el risc de patir osteoporosi. Aquest fet, pot ser útil per a seleccionar aquells individus més susceptibles de presentar una osteoporosi.

De forma similar, les fractures per fragilitat també depenen de la conjunció de diversos factors, principalment: la disminució de la densitat mineral òssia, l'alteració de la qualitat òssia, la presència d'una fractura prèvia i un traumatisme. Aquests factors determinants tenen un grau d'importància diferent a la columna vertebral i als ossos perifèrics. En les fractures vertebinals, és la disminució de la DMO i l'alteració de la qualitat òssia els factors més influents, en canvi, en les fractures perifèriques, el factor traumàtic acostuma a tenir un paper predominant.

La disminució de la DMO és un dels factors principals i existeix suficient evidència per afirmar que a mesura que disminueix la DMO s'incrementa el risc de fractures, tan vertebinals com no vertebinals⁴⁵. El risc de fractures doncs, ve determinat tant per factors que alteren la DMO i per tant la fragilitat òssia, com per altres relacionats amb un increment del risc de caigudes, com així es representa en la figura 5.

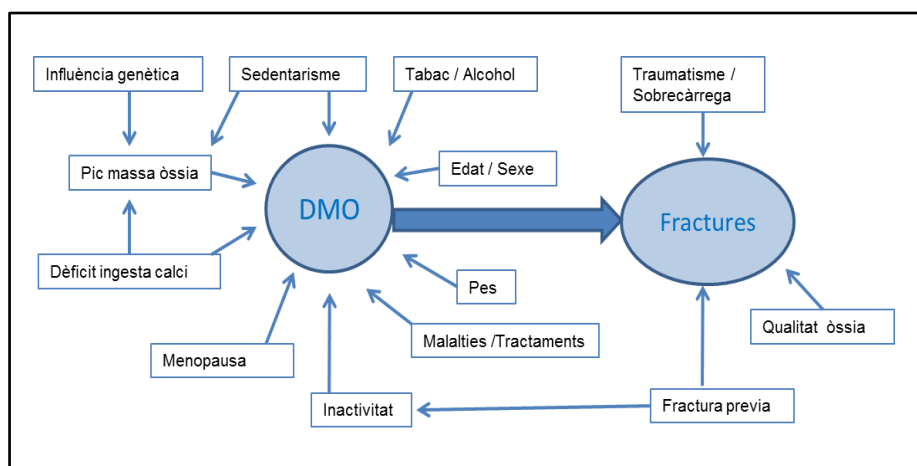


Figura 5. Factors de risc de fractura. Adaptat de Roig D⁴⁶.

3.5.1.- Factors genètics i constitucionals

- **Edat**

És el factor de risc d'osteoporosi més important des del punt de vista epidemiològic. Tant en l'home com en la dona es produeix una evolució fisiològica de la DMO al llarg de la vida. Inicialment augmenta de manera progressiva durant l'època del desenvolupament corporal i arriba a un pic màxim que no es modifica substancialment

durant la tercera i la quarta dècada de la vida, a excepció d'una petita pèrdua premenopàusica més evident al fèmur. En conjunt, des dels 20 als 80 anys, hi ha una pèrdua òssia a ambdós sexes que oscil·la entre el 12 i el 14% a la columna i entre el 19 i el 30% al fèmur i a l'avantbraç⁴⁷. A la dècada dels 50, la pèrdua òssia s'accelera en la dona mentre que en l'home el descens és menys pronunciat. A partir dels 75 anys tendeix a igualar-se la proporció dona/home amb osteoporosi, que passa a ser de 2/1 quan prèviament era de 8/1. Amb l'edat a més, se sumen múltiples condicionats fisiològics, com una menor activitat òssia osteoblàstica, menor absorció intestinal de calci, defectes nutricionals, dèficit de vitamina D, baixa exposició solar i sedentarisme.

La prevalença d'osteoporosi tant a columna lumbar com a la regió femoral, augmenta amb l'edat des del 15% per a les edats compreses entre 50 i 59 anys fins a una prevalença major al 80% per a dones de més de 80 anys²¹.

L'edat no només influeix a través del descens fisiològic de la massa òssia a partir del pic juvenil, sinó que és un factor de risc independent de la massa òssia per a la presència de fractures. En una revisió realitzada per Kanis i cols.⁴⁴ l'any 2002, s'estableix que la probabilitat a 10 anys de qualsevol fractura osteoporòtica s'incrementa 8 vegades en les dones i 5 vegades en homes en passar dels 45 als 85 anys. Entre els 60 i els 80 anys, el risc de fractura femoral s'incrementa 13 vegades, mentre que la DMO disminueix únicament per ser responsable de l'increment de risc d'aquestes fractures 4 vegades.

- **Factors genètics**

La influència genètica sobre la massa òssia és clara. Actualment s'admet que la variació de la massa òssia està determinada genèticament i existeixen diferents estudis⁴⁸⁻⁵⁰ que han demostrat que els factors genètics són responsables del 75 al 80% de la variabilitat de la massa òssia.

La identificació dels gens implicats en l'osteoporosi es veu dificultada pel caràcter multifactorial de la malaltia, així com per l'heterogeneïtat de les diferents poblacions. Fins al moment, són diversos els polimorfismes associats amb variacions del remodelat ossi i de la massa òssia: els polimorfismes del gen receptor de la vitamina D (*Vitamin D Receptor*, VDR)⁵¹, els polimorfismes del gen receptor d'estrògens (*Estrogen Receptor*, ER)⁵², els polimorfismes del gen de l'aromatasa (CYP19)⁵³, els polimorfismes del gen receptor del col·lagen tipus I (*Collagen type I alpha 1*, COLIA 1)⁵⁴, els del factor de creixement insulínic (*Insulin-like Growth Factor*, IGF-1)⁴¹ i els del receptor androgènic (*Androgen Receptor*, AR)⁴¹.

- **Gènere**

L'osteoporosi afecta fonamentalment al gènere femení, de manera que una de cada tres dones de més de 50 anys la pateix⁵⁵. Un estudi realitzat a Espanya va demostrar una prevalença d'osteoporosi en dones de més de 50 anys del 22,8% a columna lumbar i del 9,1% a coll femoral²³.

El dèficit estrogènic es considera la causa fonamental de l'osteoporosi post menopàusica. A més d'aquesta major pèrdua a la menopausa, les dones parteixen d'un menor pic de massa òssia i la seva esperança de vida és superior.

- **Història familiar**

La massa òssia és menor en aquelles dones amb una història familiar d'osteoporosi, de manera que el risc individual d'una baixa DMO s'incrementa segons el nombre de familiars que pateixen osteoporosi. La història familiar en conjunt és un predictor més sensible d'osteoporosi que la història materna o paterna únicament. Per tant, en persones amb antecedents familiars d'osteoporosi existeix un risc elevat tant de baixa massa òssia com de fractures⁵⁶.

L'antecedent familiar de fractura com a factor de risc s'ha descrit fonamentalment associat a la fractura femoral i cal considerar-lo no únicament en familiars de gènere femení sinó també en familiars homes de primer i segon grau.

- **Història personal**

L'antecedent d'una fractura prèvia és el factor de risc de major rellevància clínica, ja que s'ha demostrat en diversos assajos clínics i estudis epidemiològics que aquest antecedent incrementa el risc de nova fractura de forma significativa, en la mateixa localització o en qualsevol altra, independentment del valor de la DMO. La presència d'una fractura vertebral s'ha observat que augmenta 5 vegades el risc d'una nova fractura vertebral i dues vegades el risc de fractura femoral. Dues fractures vertebrales representen un increment del risc en 12 vegades de noves fractures^{57,58}.

En el cas de la fractura vertebral, el fet que s'incrementi el risc d'una nova fractura, podria explicar-se per factors mecànics, com una alteració de l'estàtica, una sobrecàrrega de la resta de la columna vertebral i una alteració de la funció muscular. Una menor activitat també pot accentuar la pèrdua òssia generalitzada i per tant explicaria el fet que una fractura vertebral no només augmenti el risc de la presència de noves fractures vertebrales sinó també en altres localitzacions de l'esquelet.

Les fractures de Colles també prediuen la presència de noves fractures. S'estima que aquesta fractura incrementa el risc de fractura femoral en un 50%⁵⁹.

- **Raça**

L'osteoporosi és més freqüent en individus de raça caucàsica i de raça asiàtica⁵⁵. En la raça negra i en individus hispanoamericans, la incidència és menor. A partir de les categories diagnòstiques de l'OMS, als Estats Units s'ha trobat una prevalença d'osteoporosi en dones blanques no hispanes d'1,3 a 2,4 vegades superior que l'observada en dones de raça negra i de 0,8 i 1,2 vegades superior que la detectada en dones mexicanes²². El risc de fractura ajustat per l'edat és també significativament major en els individus de raça blanca si es comparen amb els individus de raça negra⁶⁰. Aquestes diferències són en part degudes a característiques antropomètriques com el pes i l'alçada. A més les diferències racials estan també relacionades amb variacions geogràfiques i l'estil de vida de cada regió.

- **Qualitat i arquitectura òssies**

El risc de fractura ve també condicionat per la qualitat i l'arquitectura òssies. La resistència òssia depèn de les propietats biomecàniques del seu material, de la distribució del mateix i de la massa òssia. A part d'aquests factors estàtics, està també

influenciada pel grau de remodelat ossi, fent que l'acceleració del mateix pugui augmentar la fragilitat òssia i el risc de fractures independentment de la disminució de la DMO⁶¹.

La qualitat òssia engloba diverses característiques del teixit ossi relacionades amb la seva macroarquitectura, microarquitectura, característiques del remodelat ossi i diferents propietats del teixit com el grau de mineralització, l'acumulació de microlesions i els enllaços de col·lagen tipus II⁶.

L'arquitectura òssia ve determinada per diversos factors com les característiques d'aquell os, la disminució del gruix de la cortical i de les trabècules. A la regió femoral, determinen l'arquitectura òssia factors com la longitud del coll femoral, l'increment de la longitud intertrocantèria, la disminució de l'angle coll-diàfisi i la disminució de l'àrea de secció del coll femoral. Les diferències en aquests factors poden influenciar un major o menor risc de fractura⁶.

3.5.2.- Estil de vida i nutrició

- **Ingesta de calci a la dieta**

L'aportació de calci a la dieta de l'adult en general i de la dona postmenopàusica en particular, influeix en menor mesura en la densitat òssia que en l'edat juvenil i durant l'embaràs. Una aportació de calci de 1.000-1.200 mg/dia és necessària per al creixement i la consolidació de l'esquelet del nen i l'adolescent determinant el pic de massa òssia. Tal com hem comentat prèviament, si aquest pic de massa òssia és baix, és un condicionant per a la presentació d'osteoporosi en la menopausa i la vellesa. A més, sempre que el calci absorbit sigui insuficient per a satisfer les demandes de creixement o les pèrdues, s'estimula la resorció i disminueix la massa òssia.

La baixa ingesta de calci ha estat clarament relacionada amb una disminució de la densitat mineral òssia i amb un augment del risc de fractures⁶².

- **Concentració plasmàtica de vitamina D**

La vitamina D és, junt amb la PTH, un dels factors més importants en l'homeòstasi fosfo-càlcica. Les necessitats de vitamina D se situen entre 400-800 UI/dia. En el nostre mitjà és suficient per a tenir aquestes concentracions una dieta variada i una exposició moderada a la llum solar. Únicament és necessari suplementar-la en situacions deficitàries com per exemple en població d'edat avançada institucionalitzada, latituds amb poca incidència de llum solar, malabsorció intestinal i dietes hiperproteiques o vegetarianes estrictes, entre altres.

Les concentracions insuficients de vitamina D representen un factor de risc de massa òssia baixa, fractures i d'increment de caigudes⁶².

- **Índex de massa corporal**

El baix pes es considera un dels factors de risc més importants d'osteoporosi i és un dels millors predictors de baixa massa òssia i de major risc de fractura, tan vertebrals com no vertebrals⁶³. Confereix un risc de fractura que depèn del seu propi valor, sent

major amb valors inferiors a 19 Kg/m², independentment de l'edat i el gènere⁶⁴. Els pacients amb un índex de massa corporal (IMC) baix tenen menor densitat òssia, la qual cosa, degut per una banda a un menor efecte osteoblàstic produït per una menor càrrega mecànica sobre l'os, i per altra banda, a una menor aturada de l'activitat osteoclàstica derivat de la menor producció d'estrone per falta de pannicle adipós. Diversos estudis^{64,65} han descrit l'IMC com un factor que de manera independent incrementa el risc de fractura vertebral i femoral, determinant-se un d'ells, un risc relatiu per a fractura femoral d'1,95⁶⁴.

- **Hàbits tòxics**

El consum de tabac es relaciona amb una menor densitat mineral òssia i amb un major risc de fractures⁶⁶, observant-se una correlació inversa entre la massa òssia i la quantitat de cigarretes consumides, més acusat a la regió femoral que a la lumbar. El tabac té un efecte tòxic directe, inhibint l'activitat osteoblàstica, tot i que existeixen també mecanismes indirectes, com la disminució de l'absorció intestinal de calci i un efecte antiestrogènic. Existeixen, per altra banda, diferències demogràfiques i d'estil de vida entre fumadors, com tenir menys pes, ser més sedentaris i condicionar una menopausa més precoç en les dones.

El consum crònic d'alcohol té efecte sobre l'activitat dels osteoblasts i s'associa amb alteracions del metabolisme mineral ossi del calci, el fòsfor i el magnesi. A més, altera el metabolisme de la vitamina D i provoca alteracions endocrines i nutricionals. S'associa per tant, a una disminució de la densitat mineral òssia i a un increment del risc de fractura⁶⁷, sent a més, la causa més freqüent d'osteoporosi secundària en l'home⁶⁸. S'ha observat que la incidència de fractures és fins a 4 vegades superior en alcohòlics que en població no alcohòlica, tot i que part d'aquest risc de fractura pot estar influenciat per l'augment de caigudes⁶⁹.

El cafè pot incrementar la pèrdua urinària i fecal de calci. La cafeïna incrementa la calciúria entre la 1a i 3a hores després de la seva ingesta, no obstant això, aquest efecte no s'ha comprovat de manera mantinguda i és quantitativament poc important⁷⁰.

- **Activitat física**

Una baixa activitat física s'ha associat a un increment de risc de fractures fins i tot després d'ajustar aquest risc per a la DMO. Una activitat física adequada prevé la pèrdua de massa òssia i redueix tant el nombre de caigudes com de fractures⁷¹.

3.5.3.- Hormones sexuals

Les hormones sexuals, tant en l'home i en la dona, redueixen la resorció òssia i el seu dèficit, motiva un increment de la pèrdua de massa òssia, tant en l'os cortical com en el trabecular. Totes aquelles situacions que condicionen un dèficit hormonal comportaran per tant un risc de patir osteoporosi.

- **Menopausa**

Amb l'inici de la menopausa la producció d'estrone i estradiol disminueix a menys del 33 i 10% respectivament, en relació amb l'època perimenopàusica⁷². En algunes

doncs la pèrdua òssia s'accelera més del normal i s'arriba a un hipotètic llindar de fractura abans de l'esperable. La influència del dèficit estrogènic com a causa d'osteoporosi és més evident quan es dona abans dels 45 anys (menopausa precoç) i més encara, quan la pèrdua de la funció ovàrica és abrupta, a causa d'una ooforectomia bilateral, associant-se aleshores a una pèrdua més significativa de la massa òssia.

La menopausa condiona una situació d'elevat remodelat ossi. Aquests canvis en el remodelat ossi són deguts, en part, a l'acció directa dels estrògens sobre les cèl·lules òssies. Tant els osteoclasts com els osteoblasts disposen de receptors estrogènics. Predominantment, els estrògens redueixen la resorció mitjançant la seva acció sobre els osteoclasts. Redueixen la producció de citocines com la IL-1, la IL-6 i el TNF α , que són estimuladors del reclutament, diferenciació i activació dels osteoclasts. Els estrògens actuen també sobre el sistema RANK-RANKL-OPG estimulant l'OPG, que inhibeix el desenvolupament dels osteoclasts i reduint l'efecte sobre el RANKL, que estimula la osteoclastogènesi (figura 6)⁷³.

Els estrògens actuen, per altra banda, sobre el metabolisme del calci. Durant la primera fase de la pèrdua de massa òssia en la menopausa es produeix un canvi negatiu en l'equilibri del calci amb un descens de l'absorció a l'intestí i un augment de la seva excreció urinària.

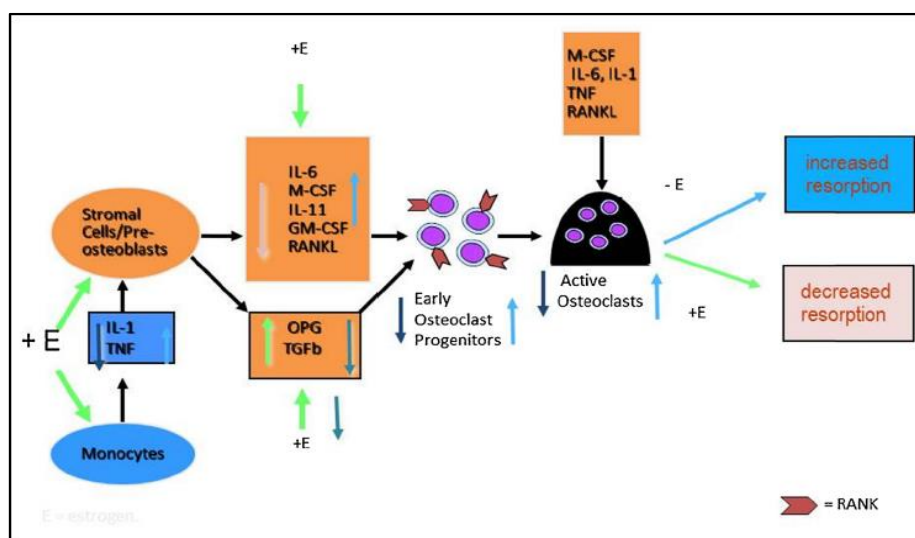


Figura 6. Efecte dels estrògens en la resorció òssia⁷³.

- **Hipogonadisme**

Els mecanismes que expliquen la pèrdua òssia en l'hipogonadisme en l'home són diversos. Per una banda, en els osteoclasts hi trobem receptors androgènics, la qual cosa fa que el dèficit de testosterona redueixi la proliferació d'aquestes cèl·lules, i per altra banda, disminueix la conversió perifèrica de testosterona a estradiol. Per tant, igual que succeeix amb els estrògens en la dona, el dèficit de testosterona en l'home provoca un increment de la resorció òssia respecte a la formació⁷⁴.

3.5.4.- Lactància i embaràs

En la lactància i en l'embaràs existeix un increment del requeriment de calci. Existeixen discrepàncies sobre l'efecte de la lactància en la DMO però predomina la convicció de què es produeix una disminució de la DMO sobretot si la lactància es perllonga més de sis mesos⁷⁵. La pèrdua de massa òssia durant l'embaràs es produeix predominantment a columna lumbar i en l'extrem distal del radi, que posteriorment es recupera tornant a valors propers a la normalitat.

3.5.5.- Tractament farmacològic crònic

- **Glucocorticoides**

Els glucocorticoides són fàrmacs altament prescrits per la seva acció immunosupressora i antiinflamatòria. Els seus efectes adversos són àmpliament coneguts, entre ells l'osteoporosi, sent aquest un dels més freqüents. L'osteoporosi induïda per glucocorticoides és la causa més freqüent d'osteoporosi secundària⁷⁶. Sovint, la seva presentació és ja en forma de fractura que es produeix en un 30-50% dels pacients que reben glucocorticoides a llarg termini. Aquests afecten predominantment regions de l'esquelet amb abundant os trabecular, com la columna vertebral i el fèmur proximal. La pèrdua de DMO és bifàsica sent superior i més ràpida en el primer any de tractament, en què es produeix una pèrdua d'un 6-12% i una altra fase més lenta posterior al primer any en què la pèrdua de DMO és d'aproximadament un 3% l'any⁷⁶. El risc de fractura però, és superior al de la pèrdua de massa òssia, podent arribar a un 75% en els tres primers mesos d'inici del tractament⁷⁷. Aquest increment del risc de fractura tant vertebral com no vertebral s'ha observat per a dosis de prednisona de 2,5-7,5 mg al dia (o equivalent) podent estar més relacionat aquest risc a la dosi presa diàriament que a la dosi acumulada de glucocorticoides. No obstant això, existeix encara controvèrsia sobre la dosi determinada que incrementa un risc de fractura⁷⁸. L'osteoporosi secundària al tractament amb glucocorticoides serà desenvolupada més àmpliament en l'apartat 4.

- **Anticonvulsivants**

El tractament amb fàrmacs anticonvulsivants s'associa a una disminució de la DMO que es produeix sobretot després de tractaments perllongats, tant en nens com en adults i amb diferents anticonvulsivants com per exemple la difenilhidantoïna, el fenobarbital, la carbamazepina i el valproat. La pèrdua de DMO relacionada amb aquests fàrmacs és deguda a la inducció del metabolisme hepàtic de la vitamina D, amb una disminució de l'absorció intestinal de calci, hipofosfatèmia i concentracions elevades de PTH sèrica. Un altre mecanisme possible és una acció directa sobre les cèl·lules òssies⁷⁹. La patogènesi de les fractures associades als anticonvulsivants és multifactorial, per disminució de la DMO, alteració de la qualitat òssia i un increment de les caigudes per pèrdues de consciència.

- **Neurolèptics**

Els neurolèptics poden disminuir la DMO especialment a dosis altes i amb tractaments perllongats a causa de l'hipogonadisme produït per l'elevació de les concentracions de prolactina que originen. Kinon i cols.⁸⁰ van observar una correlació

entre les concentracions incrementades de prolactina i la disminució d'hormones sexuals en les dones i homes en tractament amb aquests fàrmacs.

- **Carbonat de Liti**

El carbonat de liti utilitzat per al tractament dels trastorns afectius bipolars produeix una hipersecreció de PTH i hipercalcèmia⁸¹. Aquestes alteracions són més freqüents en tractaments de llarga durada, però les concentracions de PTH poden estar ja incrementades al cap de pocs mesos de l'inici del tractament i acostumen a normalitzar-se en suspendre'l.

- **Tiroxina**

En relació a la repercussió del tractament substitutiu amb L-tiroxina (LT4) sobre la massa òssia trobem resultats contradictoris. Hi ha estudis que demostren una disminució de la DMO quan s'utilitza durant un llarg període de temps la LT4, en dones post menopàusiques i amb concentracions de TSH per sota dels valors normals, és a dir, en situacions d'excés de supressió⁸², mentre que altres no observen aquest efecte deleteri⁸³.

El tractament substitutiu de l'hipotiroïdisme primari provoca, al cap de 6 mesos de l'inici, un augment del remodelat ossi amb predomini de la fase resorptiva i deficiència de la mineralització. Per tant, durant el tractament amb L-tiroxina el manteniment de les concentracions de TSH el més prop possible a la normalitat elimina el risc d'excés de tractament i minimitza els efectes adversos sobre l'os⁸⁴.

En dones sotmeses a tractament amb L-tiroxina durant diversos anys, es produeix una pèrdua de massa òssia preferentment cortical, amb independència de la patologia tiroïdal de base, a la que s'hi afegeix una pèrdua de massa òssia trabecular després de la menopausa. La disminució de la DMO es relaciona amb la dosi d'hormona tiroïdal. Un metaanàlisi realitzat l'any 1994 afirma que les dones post menopàusiques tractades amb 164 µg/dia de L-tiroxina durant una mitjana de 8,5 anys no tenien una pèrdua significativa de DMO, en contrast amb les tractades amb 171 µg/dia durant 9,9 anys que van presentar una disminució d'un 9% en la DMO en relació als controls⁸⁵.

- **Heparines**

L'administració d'heparina durant més de 6 mesos, a dosis superiors a 15.000 UI/dia, en dones embarassades i en persones d'edat avançada, s'ha associat a una disminució de la DMO de l'os trabecular i el cortical, i a un augment de les fractures costals i vertebrals durant i després del tractament^{86,87}. La incidència d'osteoporosi sembla ser menor amb l'ús d'heparines de baix pes molecular respecte a les no fraccionades, potser pel fet que aquestes incrementen l'activitat osteoclàstica i disminueixen la osteoblàstica, mentre que les de baix pes molecular només disminueixen l'activitat dels osteoblasts⁸⁸.

- **Agonistes de l'hormona alliberadora de gonadotropines**

Els agonistes de l'hormona alliberadora de gonadotropines (*Gonadotropin-releasing Hormon*, GnRH) s'utilitzen en el tractament del càncer de pròstata i en dones amb patologia ginecològica, però també com a tractament de preservació ovàrica en dones

premenopàusiques tractades amb citostàtics. La seva utilització origina una regulació a la baixa dels receptors de GnRH a la hipòfisi anterior i, conseqüentment, un hipogonadisme en ambdós sexes. En les dones, la producció reduïda d'estrògens pels ovaris provoca una situació de pseudomenopausa, amb una pèrdua significativa d'os trabecular i poc canvi en l'os cortical. En dones joves aquesta pèrdua és reversible en els 24 mesos després de la retirada del tractament⁸⁹. Els homes tractats pateixen una pèrdua de DMO vertebral i durant el primer any un augment de la incidència de fractures⁹⁰.

- **Antiàcids**

La fixació de fosfats en l'intestí pels antiàcids que contenen alumini impedeix la seva absorció. La seva presa en excés durant un període llarg de temps causa hipofosfatèmia i malaltia metabòlica òssia, incloent-hi osteomalàcia⁹¹.

- **Inhibidors de l'aromatasa**

Els inhibidors de l'aromatasa s'utilitzen en el tractament del càncer de mama amb receptors hormonals positius. L'aromatasa és l'enzim final en la via que transforma els andrògens adrenals en estrògens en els teixits perifèrics. Els possibles efectes de la privació estrogènica perllongada sobre l'os han de tenir-se en compte en iniciar el tractament amb aquests fàrmacs. El risc de fractura, sobretot vertebral, en dones post menopàusiques pot incrementar-se fins a un 60% especialment amb els fàrmacs de tercera generació. Aquests fàrmacs, augmenten el remodelat ossi aproximadament un 20% amb una acceleració de la pèrdua⁹².

- **Diürètics de nansa**

No tots els diürètics tenen el mateix efecte sobre el metabolisme ossi. Les tiazides i els fàrmacs estalviadors de potassi actuen facilitant la reabsorció de calci a túbul distal i milloren al balanç càlcic a curt termini. En canvi, els diürètics de nansa s'han relacionat amb una disminució de la densitat òssia i un augment variable del risc de fractura, habitualment no vertebrals, mitjançant l'increment de l'excreció urinària de calci. Els diürètics de nansa alteren també les concentracions plasmàtiques de PTH i afavoreixen així l'osteoporosi⁹³.

- **Ciclosporina i Tacrolimus**

La ciclosporina (CsA) i el tacrolimus (FK), dos inhibidors de la fosfatasa calmodulina-calcineurina, s'utilitzen per a evitar el rebuig posteriorment al trasplantament d'òrgans així com per al tractament de diverses patologies immunològiques.

La CsA redueix la funció de les cèl·lules T mitjançant la regulació de la transcripció del gen de la IL-2, de receptors d'altres interleucines i dels proto-oncogens H-ras i c-myc⁹⁴. Estudis realitzats en rates^{94,95} demostren que la CsA provoca la pèrdua de massa òssia trabecular, depenent de la dosi i del temps, així com un increment dels nivells d'osteocalcina i d'1,25 (OH)₂ D.

El FK també condiciona una pèrdua de massa òssia en rates, però el seu efecte en humans no ha estat del tot ben estudiat. La pèrdua sembla ser menor que en els pacients tractats amb CsA, però tant en un fàrmac com en l'altre, pel fet d'associar-se

habitualment amb glucocorticoides, el seu paper real sobre la DMO és difícil d'interpretar⁹⁶.

- **Metotrexat**

El metotrexat (MTX) és un fàrmac utilitzat a dosis baixes per al tractament d'artropaties inflamatòries cròniques i, a dosis més elevades per a malalties neoplàsiques. S'ha evidenciat *in vivo* en estudis en rates i *in vitro* que el metotrexat inhibeix l'activitat dels osteoblasts de manera dosi-depenent⁹⁷.

En humans produeix una disminució de la producció i de l'activitat de la IL-1 i una potent estimulació de la resorció osteoclàstica i del remodelat ossi⁹⁸. En alguns estudis realitzats en pacients amb artritis que rebien tractament amb metotrexat no s'ha pogut evidenciar una disminució de la massa òssia associada a aquest tractament. Únicament un estudi va suggerir una pèrdua d'os trabecular en els pacients en tractament amb metotrexat. Aquesta pèrdua però, a causa de l'ús concomitant de glucocorticoides en aquests pacients, no es podia atribuir únicament al metotrexat⁹⁹.

3.5.6.- Patologies que afecten el metabolisme ossi

- **Malalties endocrinològiques**

D'entre les diferents malalties endocrinològiques que condicionen una pèrdua de massa òssia cal destacar l'hiperparatiroidisme, l'hipertiroïdisme, la diabetis mellitus i la síndrome de Cushing.

En l'hiperparatiroidisme la pèrdua òssia és deguda a l'increment de la resorció a causa de la producció excessiva de PTH, afectant principalment l'os cortical. En l'hipertiroïdisme l'excés de T4 o el dèficit de TSH estimulen també la resorció òssia incrementant el nombre i l'activitat dels osteoclasts sense poder-se diferenciar clarament la causa¹⁰⁰.

La diabetis mellitus és la malaltia metabòlica crònica més freqüent i s'ha confirmat que tant els pacients amb diabetis tipus I com els pacients amb diabetis mellitus tipus II tenen un major risc de baixa massa òssia i de fractures¹⁰¹. S'ha demostrat que la insulina sobre l'os condiciona una disminució de l'activitat osteoblàstica podent afectar així la massa òssia en aquests pacients¹⁰².

La síndrome de Cushing, a causa d'una hiperproducció ectòpica d'hormona adrenocorticotropa (ACTH), condiciona osteoporosi en el 50% dels pacients i almenys un 30-50% presenten fractures, principalment vertebrals¹⁰³. Els mecanismes etiopatogènics pels quals es produeix la pèrdua òssia en l'hipercortisolisme endògen són idèntics als de l'osteoporosi per glucocorticoides.

- **Alteracions de l'absorció intestinal i hepatopaties cròniques**

Les malalties de l'aparell digestiu són una causa coneguda d'osteoporosi sent una manifestació freqüent i sovint silent. Les malalties digestives causen una pèrdua de massa òssia a través d'una malabsorció intestinal o d'una hepatopatia.

Totes aquelles patologies o condicions que produeixen una malabsorció intestinal poden ser causa d'osteoporosi. Entre elles cal destacar els pacients gastrectomitzats, en els que s'han descrit diferents mecanismes implicats com la malnutrició, la pèrdua de pes, la malabsorció de greix, el dèficit de vitamina D, el sobrecreixement bacterià, l'esteatorrea o la intolerància làctica, tot i que el mecanisme pel qual es produeix no està del tot clar¹⁰⁴. En altres patologies com la celiàquia, s'ha observat la presència d'osteoporosi en el 3,4%¹⁰⁵ dels pacients, i a part de la malnutrició, hi contribueixen altres factors com el factor de creixement tipus insulina-1 (IGF-1), la inactivitat física, el gènere femení o la hiperproducció de citocines per part dels limfòcits activats. En la malaltia inflamatòria intestinal l'osteoporosi també és una manifestació freqüent, en aquest cas, a banda d'alguns factors ja descrits en les patologies anteriors com els dèficits nutricionals i l'activitat inflamatòria, poden estar-hi implicats altres factors com el tractament perllongat amb glucocorticoides i determinants genètics¹⁰⁶. La prevalença d'osteopènia i osteoporosi oscil·la entre el 22-55% i el 3-57,6% respectivament per la malaltia de Crohn i el 32-67% i 4-50% per a la colitis ulcerosa¹⁰⁷. El risc de fractura femoral és del 86% en la malaltia de Crohn i del 40% en la colitis ulcerosa.

La patogènia de l'osteoporosi associada a les malalties hepàtiques és complexa i multifactorial. El principal mecanisme implicat és la disminució de la formació òssia. Com a factors condicionadors cal considerar les alteracions de la ingesta, associades o no a alcoholisme, la disminució de l'absorció de calci i vitamina D, l'alteració en la hidroxilació del precursor de la vitamina D, la utilització de quelants en cas de colòstasi, el tractament amb glucocorticoides i l'hipogonadisme secundari. La prevalença d'osteoporosi dels pacients amb malalties hepàtiques cròniques oscil·la del 10 al 60%, sent més elevada en la malaltia colostàsica i en l'alcohòlica. Pel que fa a la incidència de fractures, varia del 14 al 20%, sent més freqüents en els pacients amb hepatopatia alcohòlica.

Els trastorns de la ingesta com l'anorèxia o la bulímia, condicionen alteracions metabòliques importants que poden ocasionar importants seqüeles. La disminució de la DMO s'explica per un hipercortisolisme, pel dèficit estrogènic, la disminució del pes corporal, les concentracions baixes sanguínies de IGF-1, l'inici de la malaltia en l'adolescència amb el consegüent deteriorament del creixement i desenvolupament de l'esquelet i la desnutrició. Existeixen diversos estudis^{108,109} que han evidenciat la disminució de la DMO en aquestes pacients, principalment en l'os trabecular. La prevalença de fractures es considera que és set vegades superior a la de la població general i guarda una estreta relació amb la durada de la malaltia i l'amenorrea¹¹⁰.

- **Malalties renals**

L'osteodistròfia renal és el component esquelètic de diferents anomalies del metabolisme ossi i mineral que poden presentar-se com a complicació d'una nefropatia crònica. L'inici del procés recau en una disminució de la hidroxilació renal de la 1,25-dihidroxitamina D₃ (calcitriol) que s'acompanya d'hipocalcèmia, hiperfosforèmia i d'increment de la secreció secundària de PTH, amb el consegüent increment de la formació i de la resorció òssies. Les alteracions òssies poden variar considerablement, des de situacions amb un recanvi ossi desproporcionadament accelerat fins a l'extrem oposat, amb un recanvi ossi anormalment baix condicionant un teixit ossi adinàmic i valors de PTH normals o baixos. Aquests trastorns, acostumen a estar associats a

dipòsits d'alumini en el teixit ossi, a causa de la dialització a la qual estan sotmesos molts dels pacients amb patologia renal crònica. Ambdós extrems poden acompanyar-se d'un deteriorament de la mineralització òssia que pot expressar-se com una osteomalàcia.

- **Malalties hematològiques**

Les alteracions de la medul·la òssia poden mimetitzar la pèrdua de massa òssia osteoporòtica i traduir-se en fractures. Per altra banda, algunes de les patologies són osteopenitzants per si mateixes o secundàriament al tractament.

Les neoplàsies hematològiques i sobretot la leucèmia és una de les malalties hematològiques a tenir més en compte. L'osteoporosi en aquests pacients és deguda a diverses causes com la immobilitat, la malnutrició, els tractaments utilitzats i també a mecanismes específics, ja que certs tumors indueixen l'alliberament de citocines que intervenen en el procés del remodelat ossi modulant el sistema RANK/RANKL/OPG.

Entre un 10 i un 25% dels pacients amb mieloma múltiple poden presentar ja en el moment del diagnòstic una osteopènia, observant-se en una tercera part també fractures vertebrals¹¹¹. La mastocitosi és també una altra de les patologies que condiciona una osteopenia difusa, aproximadament en el 70% dels casos.

Altres patologies hematològiques menys freqüents que poden alterar la massa òssia són l'anèmia perniciosa, la betatalassèmia homozigota i la porfíria eritropoietica,

- **Malalties inflamatòries cròniques**

L'osteoporosi és una complicació freqüent de les malalties inflamatòries cròniques. L'artritis reumatoide és la malaltia en la qual aquesta complicació és més evident, però pot presentar-se també en l'artritis idiopàtica juvenil, l'espondilitis anquilosant, l'artritis psoriàsica, en el lupus eritematós sistèmic, l'esclerosi sistèmica i les vasculitis.

En aquestes patologies són diverses les circumstàncies que afavoreixen l'osteoporosi. Cal considerar no només els factors intrínsecs de cada individu sinó també els factors extrínsecs dependents de la malaltia de base, com l'activitat inflamatòria, la immobilitat, alteracions hormonals de l'eix hipotàlem-hipòfisi-suprarenal i la desnutrició, a part del tractament amb glucocorticoides i altres immunosupressors.

La prevalença d'osteoporosi i de fractures en aquestes malalties és variable segons les característiques de la població estudiada i la malaltia de base. La prevalença d'osteoporosi en l'artritis reumatoide s'ha situat al voltant del 25-30% a columna lumbar i el 35% a coll femoral, sent en tots els grups d'edat dues vegades superior a la població general¹¹². En l'artritis psoriàsica, s'ha observat també una reducció de DMO en 2/3 dels pacients respecte als controls sans¹¹³ i en pacients amb lupus eritematós sistèmic la prevalença observada és del 5-20%, fins i tot en pacients premenopàusiques¹¹⁴.

La incidència de fractures està també incrementada en aquestes patologies, oscil·lant del 10 al 20% segons la patologia i l'estudi¹¹⁵⁻¹¹⁷ i en molts d'ells s'evidencia l'associació de la presència de fractures amb el tractament amb glucocorticoides.

- **Malalties pulmonars**

La malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC) avançada s'associa amb una pèrdua de massa òssia d'origen multifactorial que inclou principalment el tractament amb glucocorticoides, com a factor de risc més important, però també el tabaquisme, el dèficit de vitamina D, un IMC baix, l'hipogonadisme i una acidosi respiratòria crònica. La prevalença d'osteoporosi i osteopènia observada en un estudi realitzat en pacients MPOC va ser del 68% i no va ser atribuïda únicament a la utilització de glucocorticoides. La disminució de la DMO va relacionar-se directament amb la gravetat de la malaltia, indicant que aquesta disminució pot ser un efecte específic de la malaltia¹¹⁸. El risc de fractures vertebrals està també molt relacionat amb la gravetat de la malaltia i amb el tractament amb glucocorticoides, condicionant una disminució de la capacitat pulmonar vital per un mecanisme de restricció.

La fibrosi quística és una malaltia genètica caracteritzada per una afecció pulmonar crònica, diabetis, infertilitat i una elevada concentració d'electròlits a suor. La prevalença d'osteoporosi i osteopènia en adults i nens amb fibrosi quística és del 66%, sent aquest risc més elevat segons la gravetat de la malaltia i l'ús de glucocorticoides. Les causes que condicionen una disminució de la DMO en aquests pacients són la utilització de glucocorticoides, una pubertat retardada, hipogonadisme, malnutrició, inflamació i infeccions cròniques, disminució de l'activitat física i insuficiència respiratòria. Un altre dels factors condicionants seria el dèficit de vitamina D secundari a una malabsorció intestinal a causa de les alteracions biliars i pancreàtiques motivades per la malaltia.

En la fibrosi pulmonar idiopàtica la pèrdua de DMO pot ser també elevada. En un estudi realitzat en 48 pacients, la prevalença de fractures observada va ser del 10%¹¹⁹. En aquesta patologia, el risc de fractures està també molt condicionat al tractament amb dosis elevades de glucocorticoides que reben els pacients durant l'evolució de la malaltia

- **Post trasplantament**

En els últims anys han estat molts els pacients que s'han beneficiat d'un trasplantament que els ha millorat notablement la seva qualitat i esperança de vida. No obstant això, en el període post trasplantament es produeixen nombroses complicacions, entre elles, l'afectació metabòlica òssia. La prevalença d'osteopènia o osteoporosi i la de la presència de fractures depenen de l'òrgan trasplantat, sent més freqüent en els trasplantaments de fetge, cor i de pulmó.

En l'osteoporosi posteriorment al trasplantament hi intervenen diversos factors, tant característiques intrínseques del mateix individu com factors relacionats amb la malaltia prèvia al trasplantament. Malgrat això, el tractament immunosupressor és probablement el factor desencadenant més important després del trasplantament. En la majoria dels estudis s'observa una pèrdua important de la massa òssia durant els primers mesos post trasplantament, coincidint amb un període d'immobilització i l'administració de dosis elevades de fàrmacs immunosupressors¹²⁰. Després d'aquesta pèrdua inicial de DMO existeix una tendència cap a la recuperació progressiva. Durant els primers 6-12 mesos post trasplantament és també quan els pacients desenvolupen un major nombre de fractures.

En el trasplantament renal s'ha observat que la freqüència d'osteoporosi i de fractures és menor que en el trasplantament d'altres òrgans, probablement pel fet que la dosi administrada de glucocorticoides i CsA és menor. Diversos estudis transversals realitzats en pacients trasplantats renals han observat una prevalença d'osteoporosi del 17-49% a columna lumbar, d'un 11-56% a coll femoral i d'un 22-52% a radi distal, correlacionant alguns d'ells la DMO amb la dosi acumulada de glucocorticoides^{121,122}. En aquests pacients, les fractures afecten més freqüentment a les extremitats que a zones centrals. En un estudi realitzat en 101.039 pacients amb nefropatia terminal es va observar que el trasplantament renal incrementava un 34% el risc de patir una fractura femoral en comparació amb aquells pacients que van continuar en diàlisi¹²³.

En el trasplantament cardíac, la prevalença d'osteoporosi post trasplantament s'ha xifrat en un 28% a columna lumbar i en un 20% a coll femoral. En els primers 6 mesos, la pèrdua de massa òssia lumbar és d'un 6-10% i a fèmur d'un 6-11%, estabilitzant-se posteriorment en la major part de pacients. La prevalença de fractures se situa entre el 22 i el 35% a llarg termini, sent la incidència de fractures vertebrals en el primer any post trasplantament del 14-36%¹²⁴.

La pèrdua de massa òssia i l'increment del risc de fractures és també una complicació freqüent després d'un trasplantament hepàtic. En alguns estudis s'havia constatat un descens de la DMO a columna lumbar d'un 2 a un 24% durant el primer any, però en un estudi més recent s'ha observat que la pèrdua òssia era únicament d'un 2,3% a coll femoral conservant-se la DMO a columna lumbar¹²⁵. La taxa de fractures oscil·la del 17 al 65% i les localitzacions més afectades són les costelles i la columna vertebral.

La densitat mineral òssia està també disminuïda en aquells pacients que han rebut un trasplantament de medul·la òssia. La patogènia d'aquesta osteoporosi és complexa i està tan relacionada amb els tractaments immunosupressors com amb efectes del compartiment cel·lular de l'estroma de la medul·la òssia. La funció anormal d'aquesta medul·la pot influir en el remodelat ossi i conseqüentment en la DMO. Aquests pacients són habitualment joves, per la qual cosa l'impacte de la malaltia de base o el tractament en la massa òssia prèvia al trasplantament és important, podent interferir en el creixement en cas d'infants o induir la pèrdua òssia també en adults. L'osteoporosi en aquest tipus de trasplantament és més freqüent en el fèmur proximal que en la columna lumbar. Els estudis a llarg termini han demostrat que la pèrdua a fèmur proximal no és recuperable, en canvi a la columna són pèrdues menys dràstiques i es recuperen parcialment als 6-12 mesos post trasplantament¹²⁶. La pèrdua de massa òssia és de fins a un 2-9% a columna lumbar i un 6-11% a coll femoral en el primer any posterior al trasplantament.

La prevalença d'osteoporosi és molt elevada en pacients receptors de trasplantament pulmonar, arribant fins i tot al 73%. De fet, la prevalença d'osteoporosi és ja elevada abans del trasplantament a causa de la patologia pulmonar de base com pot ser la MPOC, i a la presència de determinats factors de risc i al tractament amb glucocorticoides. La taxa de pèrdua de massa òssia a columna lumbar i a coll femoral en el primer any post trasplantament se situa entre el 2 i el 5%¹²⁰. Durant aquest primer any també és elevada la prevalença de fractures, oscil·lant entre el 18% i el 37% fins i tot en aquells pacients que reben tractament antiresortiu per a prevenir la

pèrdua de massa òssia. Alguns dels estudis¹²⁷ realitzats, però no tots¹²⁸, han observat una correlació entre la dosi de glucocorticoides i la pèrdua de massa òssia.

L'osteoporosi deguda al trasplantament pulmonar es desenvoluparà de forma més extensa en l'apartat 5.

- **Altres malalties**

Les malalties que també poden associar-se a osteoporosi són la insuficiència cardíaca congestiva, degut principalment a determinats factors de risc associats com una mobilitat limitada i la utilització de diürètics de nansa. L'esclerosi múltiple s'associa també a l'osteoporosi principalment a causa de l'ús dels glucocorticoides, a les limitacions de mobilitat i al dèficit de vitamina D.

- **Factors de risc relacionats amb les caigudes**

Es coneix que la majoria de fractures relacionades amb osteoporosi són el resultat d'alguna caiguda, per tant, és també important determinar els factors que incrementen el risc d'aquestes caigudes. Els factors més destacats són:

- Malalties neurològiques: malaltia de Parkinson, medul·lopatia, síncope, disminució de l'agudesia visual, convulsions, disfunció propioceptiva, neuropatia perifèrica, accident vascular cerebral, disminució de l'audició, trastorns psiquiàtrics
- Malalties endocrines: diabetis mellitus amb retinopatia o nefropatia, hipoglucèmia, dèficit de vitamina D.
- Malalties osteoarticulars: artritis, artrosi, alteracions de l'estàtica, deformitats dels peus
- Malalties cardiovasculars: arítmies, hipotensió arterial, valvulopaties
- Fàrmacs: sedants, antihipertensius, diürètics, antidepressius, antiarítmics
- Factors extrínsecs: superfícies irregulars, pantalons massa llargs, mala adaptació del calçat, escassa il·luminació
- Alcoholisme

3.5.7.- Pic de massa òssia

La massa òssia s'incrementa durant el creixement i cada cop sembla més clar que la quantitat d'os acumulat durant aquest període és un factor determinant per a una futura resistència òssia a les fractures. Per tant, és de gran interès definir els factors que justifiquen les variacions fisiològiques del creixement de l'esquelet perquè seran els que proporcionaran els millors mitjans per a identificar a individus i poblacions amb major risc d'osteoporosi i altres trastorns del metabolisme mineral.

L'assoliment d'un creixement esquelètic normal requereix l'adequada producció d'hormones tiroïdals, d'hormona de creixement, de factors de creixement i també d'hormones sexuals. Abans de la pubertat, el creixement ossi depèn en gran part de les hormones de creixement, però les hormones sexuals seran essencials per a completar la maduració de les epífisis i fixar el mineral ossi durant la pubertat i

l'adolescència. En aquesta complexa seqüència hormonal, hi interactuen també factors ambientals i nutricionals capaços de modificar el potencial genètic de cada individu.

Un estudi longitudinal¹²⁹ de mesura del contingut mineral ossi corporal total demostra que els guanys de massa òssia són molt ràpids durant l'adolescència i que fins al 25% del pic de massa òssia s'adquireix durant el període de dos anys al llarg de la màxima velocitat de creixement, quan els adolescents han assolit el 90% de la seva alçada adulta, però únicament el 57% del seu contingut mineral adult.

L'edat exacta en la qual el pic de massa òssia assoleix el seu màxim no està del tot determinada, però el rang estimat és de 16 a 18 anys a coll femoral i fins als 35 anys a columna lumbar. Aquesta cronologia dels valors de pic de massa òssia pot diferir entre l'esquelet axial i les extremitats així com entre homes i dones.

L'assoliment d'un major pic de massa òssia en adults d'edat jove, proporciona que aquell individu pot presentar una pèrdua òssia durant edats més avançades sense presentar una fractura. Un baix pic de massa òssia condiona un major risc d'osteoporosi i per contra, un pic més elevat suposa un reserva superior per a una edat més adulta, reduint el risc que s'esdevingui una osteoporosi.

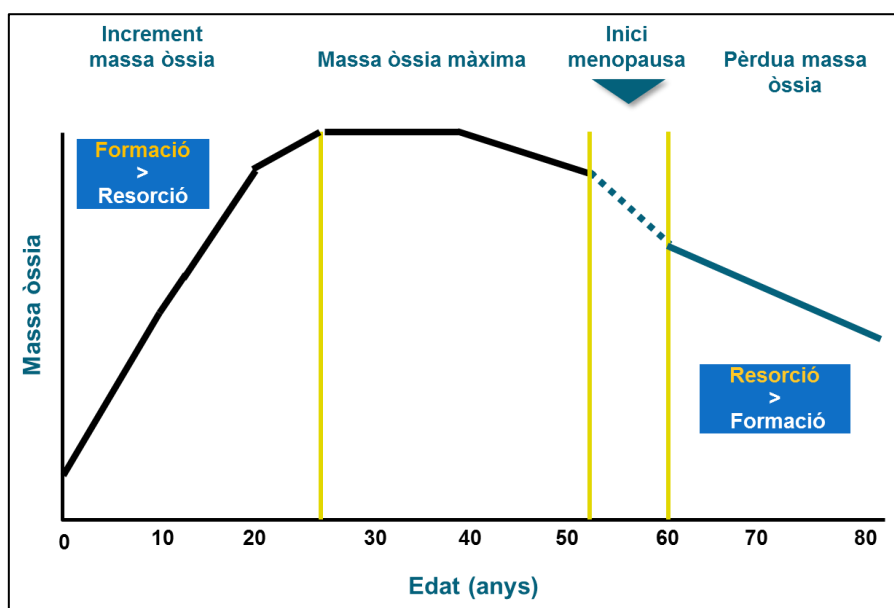


Figura 7. Evolució de la massa òssia. Adaptat de Compston¹³⁰.

El pic de massa òssia assolit a la meitat de la tercera dècada de la vida presenta una disminució progressiva, després d'una fase d'altiplà, que suposa una pèrdua de massa òssia neta d'un 0,3 a un 0,5% per any, en ambdós gèneres, però en dones en la menopausa aquesta pèrdua es fa més acusada i es produeix habitualment en dues fases. La primera és una fase de pèrdua més ràpida que es produeix en els primers 5 anys posteriors a la menopausa en què la pèrdua és d'aproximadament un 3% anual a nivell principalment vertebral. Posteriorment, la pèrdua que es produeix va sent menor però més generalitzada, aproximadament d'un 0,5% a l'any però ja en diferents localitzacions i predominantment en l'os trabecular.

3.6.- Avaluació diagnòstica

3.6.1.- Anamnesi

Davant la sospita d'un pacient amb osteoporosi és important realitzar una curosa anamnesi. L'osteoporosi és un trastorn generalitzat que per si mateix no produeix cap simptomatologia i que l'exploració física de l'individu pot ser estrictament normal. Tot i així, en aquests pacients, cal posar especial atenció en aquells antecedents personals i hàbits habituals que tenen una rellevància en l'osteoporosi, com són: hàbits alimentaris (especialment d'ingesta de lactis), temps d'exposició solar, activitat física, hàbits tòxics, història ginecològica, antecedents personals i familiars de fractura així com els antecedents patològics i tractaments habituals que podrien alterar el remodelat ossi. Per altra banda, cal també establir el risc de fractures del pacient determinant el seu risc de caigudes mitjançant la valoració de tots els factors que poden contribuir a les mateixes.

En l'exploració física és important constatar el pes i la talla del pacient, ja que és important la relació entre l'IMC i la DMO. Les fractures vertebrals poden ser asimptomàtiques o poden condicionar una clínica de dolor agut intens. Per altra banda, poden observar-se les conseqüències d'aquestes fractures, com la disminució d'alçada, la cifosi, repercussions viscerals com la insuficiència respiratòria, repercussió per compressió medul·lar i en el cas de les fractures perifèriques, pot observar-se una deformitat dels ossos llargs per una mala alineació, o una algodistròfia reflexa secundària. La fractura femoral, com ja s'ha comentat, condiona una elevada morbimortalitat, sent la mortalitat en la fase aguda del 5-8% determinada principalment per complicacions cardiovasculars i cardiopulmonars¹³¹.

3.6.2.- Anàlisis clíniques

L'estudi analític bàsic forma part de les exploracions complementàries que cal realitzar un cop ja s'hagi efectuat la història clínica i l'exploració física del pacient amb sospita d'osteoporosi. Les determinacions que cal efectuar no ens serviran per al diagnòstic de l'osteoporosi sinó per a descartar altres patologies que poden cursar també amb una disminució de la densitat mineral òssia o provocar fractures. Aquestes determinacions inclouen: un hemograma complet amb velocitat de sedimentació globular, que ens seran d'utilitat per descartar processos hematològics amb repercussió òssia. Cal també un proteïnograma electroforètic per descartar la presència d'un mieloma múltiple. És important sol·licitar un estudi bioquímic que inclogui la glicèmia, la funció renal, perfil lipídic, proteïnes totals, albúmina, ionograma amb la determinació de calci i de fosfat, un perfil hepàtic que inclogui també la fosfatasa alcalina i segons si existeix un increment de la mateixa, podria ser d'utilitat sol·licitar l'estudi de les fraccions.

Altres determinacions usuals per a l'estudi del metabolisme ossi són la determinació de les concentracions de 25-(OH)₂vitamina D i de la parathormona (PTH). Poden estudiar-se també alguns dels marcadors de recanvi ossi, tant de formació com de resorció. Aquests presenten una variabilitat depenent de l'individu i també biològica, podent estar influenciada per diferents factors com el ritme circadià, el cicle menstrual, la ingesta alimentària i de fàrmacs. És recomanable que la seva determinació es

realitzi de forma reglada després d'un dejú superior a 8 hores i entre les 8 i les 10 hores del matí.

Per tal de completar tot l'estudi del metabolisme ossi, caldrà també l'anàlisi d'orina per a quantificar la concentració de creatinina, calci i fosfat i els seus respectius quocients com també algun dels marcadors de recanvi ossi que poden ser determinats en orina.

- **Marcadors bioquímics del remodelat ossi**

La matriu orgànica de l'os està constituïda per col·lagen tipus 1 en un 90%. Els marcadors bioquímics del remodelat ossi són enzims o altres proteïnes, secretades pels osteoblasts i els osteoclasts o bé productes originats durant la formació o la degradació del col·lagen. La seva determinació a sang o a orina permet una anàlisi dinàmica i global de l'esquelet que complementa l'anàlisi de la mesura de la massa òssia i pot identificar canvis en el recanvi ossi en intervals més curts de temps.

Aquells marcadors derivats dels osteoblasts i que reflecteixen l'activitat dels mateixos són els **marcadors de formació òssia**¹³² i es determinen en sang. Els principals són:

- Fosfatasa alcalina total (FA)
- Isoenzim ossi de la fosfatasa alcalina (FAo)
- Osteocalcina (*Osteocalcin*, OC)
- Propèptid carboxiterminal del procol·lagen 1 (*Procollagen I Carboxiterminal Propetide*, PICP)
- Propèptid aminoterminal del procol·lagen 1 (*Procollagen I aminoterminal Propetide*, PINP)

Els marcadors que es relacionen amb els osteoclasts i per tant són **marcadors de resorció òssia**¹³², determinats alguns en sang i altres en orina, són:

- Hidroxiprolina a orina
- Piridinolina (Pir) i deoxipiridinolina (Dpir) lliures a orina
- Telopèptid carboxiterminal del col·lagen 1 amb ponts de piridinolina (*I-cross linked telopeptid of typ I collagens*, ICTP), a sang
- Telopèptid aminoterminal del col·lagen 1 amb ponts de piridinolina (*N-terminal telopeptide*, NTX), a sang i a orina
- Telopèptid carboxiterminal de la cadena alfa 1 del col·lagen 1 (*C-terminal telopeptide*, CTX), a sang i a orina
- Fosfatasa àcida resistent al tartrat 5b (FART 5b), a sang

La utilitat dels marcadors bioquímics en la pràctica clínica és encara un tema en controvèrsia degut a la seva variabilitat clínica i biològica. S'ha estudiat la seva utilitat en la predicció de la pèrdua de massa òssia i del risc de fractura així com per a l'avaluació de la resposta al tractament osteoactiu.

S'ha estudiat la capacitat predictiva dels marcadors del remodelat ossi per a identificar pacients amb un risc superior de pèrdua de massa òssia amb resultats contradictoris. En algun dels estudis¹³³, els marcadors es correlacionaven amb la DMO però no eren el suficient sensibles per a tenir un valor predictiu en la pèrdua de massa

òssia. En altres estudis^{134,135} els resultats obtinguts han estat divergents, ja que els marcadors utilitzats i els diferents grups poblacionals escollits no han permès establir una correlació entre els marcadors i la massa òssia.

Per altra banda, s'ha avaluat també si l'increment de la concentració dels marcadors de remodelat ossi podia ser un factor de risc, independent de la DMO, per a presentar fractures. S'ha descrit que augments dels valors de CTX i Dpir a sèrum i a orina així com valors de FATTR 5b poden associar-se de manera independent a un increment del risc de fractura^{134,135}. Tot i aquests estudis, actualment no es pot recomanar l'ús rutinari dels marcadors de remodelat ossi per a predir el risc de fractura doncs cal més informació d'estudis prospectius per tal de poder establir unes recomanacions.

De moment la principal utilitat dels marcadors de remodelat ossi és la predicció precoç de la resposta terapèutica. La reducció dels marcadors de resorció acostuma a ser evident entre el primer i el tercer mes d'iniciar un tractament antiresortiu, mentre que per als marcadors de formació el canvi és més tardà, passats 3-6 mesos de l'inici del tractament. La disminució del marcador observada amb el tractament és molt variable segons el tipus de tractament rebut i del marcador utilitzat. Per exemple, l'alendronat s'associa a una disminució aproximada del 40% dels marcadors de formació i del 70-80% dels de resorció¹³⁶. A més de ser útil en l'avaluació de la resposta al tractament, la mesura dels marcadors durant els 6 primers mesos del tractament, pot fomentar el compliment del tractament.

3.6.3.- Tècniques d'imatge

- **Radiologia convencional**

La radiologia convencional de columna té poca utilitat actualment en el diagnòstic de l'osteoporosi per la seva escassa sensibilitat. Segueix sent però el millor mètode per al diagnòstic de la fractura osteoporòtica establerta.

Des del punt de vista quantitatiu, la radiologia convencional només és capaç de detectar els signes radiològics clàssics d'osteopènia, rarefacció òssia o descalcificació, quan ja s'ha produït una pèrdua aproximada del 30% de massa òssia. Per altra banda, diversos factors com l'obesitat, la superposició de parts toves, la penetració del raig i la qualitat de la placa modifiquen de forma clara la densitat radiogràfica.

Tot i que no ens permet el diagnòstic de l'osteoporosi, la radiologia de columna ens és útil per diversos motius. Ens permet detectar la presència d'osteòfits, escoliosi, calcificacions extravertebrales o altres anomalies que poden condicionar un valor falsament elevat en la DXA. Principalment, les radiografies, en la primera consulta, ens serveixen de base per a detectar posteriors variacions de l'alçada vertebral i detecten també els aixafaments vertebrals asimptomàtics.

El diagnòstic de la fractura vertebral s'establirà mitjançant la valoració de dues radiografies laterals, una de columna dorsal de D4 a D11 i altra de la columna lumbar de D11 fins a la primera vèrtebra sacra. Les fractures vertebrals més freqüents comprenen el segment que va de D4 a L4. S'han descrit diferents índexs per a diagnosticar la fractura vertebral, sent el mètode descrit per Genant¹³⁷ el més utilitzat.

S'avalua mitjançant la inspecció visual dels cossos vertebrals determinant el grau de reducció de l'alçada vertebral i els canvis morfològics secundaris de la vertebra. Aquest mètode puntua les deformitats en quatre graus (Figura 8):

- Grau 0: normal
- Grau 1: deformitat lleu. Representa una reducció de l'alçada anterior, mitja o posterior del cos vertebral d'aproximadament un 20 a un 25% i/o una reducció de l'àrea d'un 10 a un 20%.
- Grau 2: deformitat moderada. Correspon a una reducció de l'alçada vertebral del 25 al 40% i una reducció de l'àrea del 20 al 40%.
- Grau 3: deformitat severa. Correspon a una reducció del 40% de qualsevol alçada vertebral i de l'àrea del cos vertebral.

Actualment les mesures dels cossos vertebrals es realitzen amb mètodes digitals i morfometria vertebral, però el mètode de Genant segueix vigent.

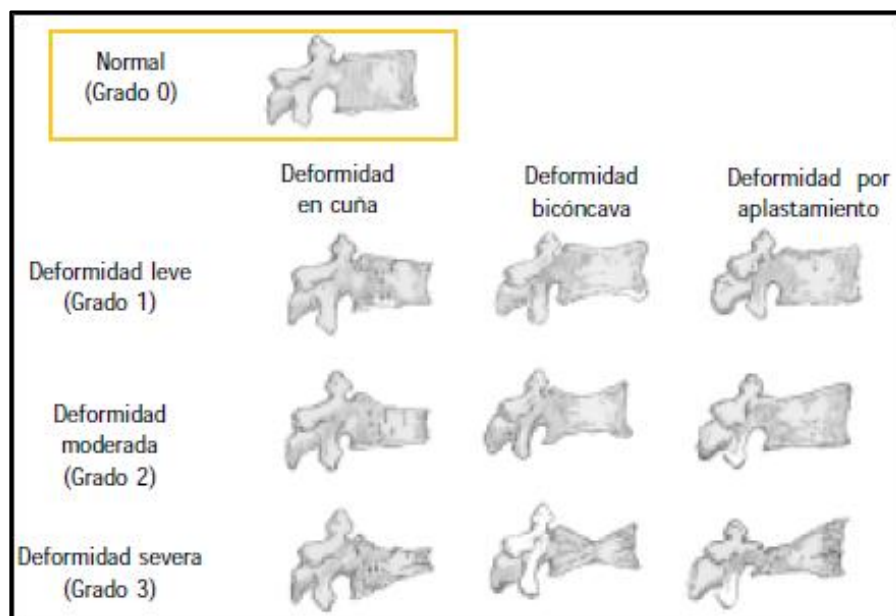


Figura 8. Puntuació de les deformitats vertebrals segons el mètode de Genant.

- **Altres tècniques d'imatge**

Disposem d'altres proves d'imatge que poden ser d'utilitat en situacions concretes ja sigui per a complementar el diagnòstic d'una fractura o bé per a determinar les propietats òssies.

La **gammagrafia òssia** ens pot ser útil en el diagnòstic d'una fractura vertebral evidenciant-se un increment de la captació del material radioactiu en la zona fracturada. A més, permet la valoració de l'antiguitat de les fractures i el diagnòstic de fractures en algunes localitzacions, com el sacre, que habitualment no s'observen en la radiografia simple¹³⁸.

La **ressonància magnètica nuclear** (RMN) per la seva major definició, pot ser d'utilitat per a diferenciar les fractures vertebrals osteoporòtiques de les que estan condicionades per una altra causa¹³⁹.

La **tomografia axial computeritzada** (TAC) pot diferenciar també la fractura osteoporòtica de les degudes a altres processos. L'avantatge principal del TAC és la seva capacitat per diferenciar el component ossi cortical del trabecular, ja que una base primordial de la resistència òssia radica en l'os trabecular. En els últims anys s'ha introduït la TAC **quantitativa**¹⁴⁰ que avalua les característiques macroestructurals com la geometria, les microestructurals com el volum trabecular, l'espai i connectivitat entre trabècules i mesures com el gruix cortical entre altres. Tots aquests paràmetres ajuden a millorar l'estimació la resistència òssia.

Actualment és possible realitzar una anàlisi tridimensional acurada de l'arquitectura òssia i la seva relació amb la resistència òssia. Ha estat possible gràcies a tècniques de digitalització tridimensional d'alta resolució, com la **micro-RM** i la **micro-TAC**. A més, utilitzant els programes adients, es pot realitzar un modelatge d'elements finits per tal de predir les propietats biomecàniques òssies.

3.6.4.- Histomorfometria

L'anàlisi quantitativa de la **biòpsia òssia** transilíaca és important per a avaluar les alteracions del recanvi ossi. La biòpsia ha d'incloure os cortical i trabecular i ha de ser representativa de tot l'esquelet per tal de poder tenir informació quantitativa i qualitativa de l'estructura òssia. Aquesta biòpsia es realitza en l'os ilíac i un cop obtinguda es realitzen talls de la mostra mitjançant micròtoms i es tenyeix amb diferents tècniques que permeten distingir la matriu mineralitzada de l'osteòide. La **histomorfometria** és la tècnica que estudia les alteracions del remodelat ossi mitjançant l'anàlisi quantitatiu dels diversos components del teixit ossi. Es poden utilitzar mètodes manuals, semiautomàtics o automàtics. La histomorfometria ens permet calcular en una biòpsia, diferents paràmetres ossis estàtics i dinàmics. Els estàtics s'obtenen mesurant diferents estructures en els talls ossis tenyits i els dinàmics s'obtenen mitjançant el marcatge amb tetraciclins, que permet introduir el factor temps en les mesures¹⁴¹.

3.6.5.- Densitometria òssia

La densitometria òssia és la tècnica diagnòstica essencial per a la valoració, mitjançant la mesura de la densitat mineral òssia, de la resistència òssia i l'anàlisi del risc de fractura individual. La seva principal aplicació és doncs, la mesura quantitativa de la densitat dels dipòsits minerals dels ossos que en condicionen les seves propietats biomecàniques.

- **Tècniques de mesura de densitometria**

Les tècniques de densitometria poden classificar-se, segons la seva capacitat per a realitzar mesures en diferents sectors de l'esquelet, en dos tipus: les que poden mesurar la DMO en qualsevol regió de l'esquelet (central), amb aplicació a l'anàlisi de

la composició corporal, i aquelles altres que mesuren la massa òssia en una única regió òssia localitzada en l'esquelet perifèric (perifèrica).

Els sistemes de densitometria central són: DXA (absorciometria radiològica de doble energia) i TAC (tomografia computeritzada quantitativa). Els sistemes perifèrics són: pDXA (absorciometria radiològica de doble energia), SXA (absorciometria radiològica d'energia simple), pTAC perifèric, QUS (ultrasons quantitius) i RA (absorciometria radiogràfica).

La DMO central ofereix avantatges respecte a la perifèrica en el rendiment diagnòstic per la seva capacitat d'explorar regions de major interès clínic¹⁴². L'os cortical constitueix aproximadament el 80% de l'esquelet però només n'és el 20% de la superfície. En canvi, l'os trabecular és el 20% de l'esquelet però correspon al 80% de la superfície òssia. Per tant, el rendiment diagnòstic de la densitometria central avantatja a la densitometria perifèrica a causa de la seva capacitat d'explorar aquestes regions amb major riquesa d'os trabecular, que per altra banda, són també més actives metabòlicament.

D'entre les tècniques de densitometria central, la més utilitzada és l'absorciometria radiològica de doble energia (DXA).

- **Fonaments físics de la DXA**

El seu fonament tècnic es basa en la propietat dels teixits d'absorbir una porció de la radiació ionitzant emesa per una font que posteriorment és registrada per un detector situat darrere de l'os en estudi. La quantitat de radiació absorbida és inversament proporcional al contingut mineral existent.

La DXA es basa en els treballs de Cameron i Sorensen¹⁴³ de l'any 1963, que van utilitzar una font emissora de radiació gamma d'una única energia. La seva limitació principal era la quantitat important de teixits tous de les regions a mesurar. Aquesta limitació es va resoldre amb l'ús de la doble energia, que permet la correcció de la variació del gruix dels teixits tous. Els densitòmetres DXA disponibles actualment es diferencien dels anteriors pel procés físic per aconseguir la doble energia i també per la forma del feix de radiació. Aquestes diferències tecnològiques, juntament amb el procés de calibratge, els tipus de detectors i els algorismes de detecció de marges ossis, són els responsables de què les mesures en valors absoluts de DMO no puguin ser comparables entre diversos equips, si no s'ha realitzat un calibratge creuat.

La dosi de radiació d'una DXA és molt baixa si la comparem amb una radiografia convencional. La mesura a columna lumbar o a fèmur sotmet al pacient a una dosi efectiva de 0,7 µSv mentre que la dosi d'una radiografia convencional és de 50 a 150 µSv segons la tècnica¹⁴⁴.

- **Regions d'interès**

La qualitat més gran en la capacitat de predicció de fractures per la densitometria s'obté quan les mesures es realitzen a la mateixa regió que es vol avaluar. La importància clínic de les fractures de columna i les femorals i el fet que aquestes regions disposin d'una major proporció d'os trabecular, fan que aquestes siguin les regions preferides per al diagnòstic d'osteoporosi¹⁴⁵. Les regions que habitualment són

considerades com a “patró or” en el diagnòstic d’osteoporosi són la columna lumbar i el terç proximal del fèmur.

➤ Columna lumbar

La regió d’interès preferida per la seva major reproductibilitat és aquella que abasta les quatre primeres vèrtebres lumbar (L1-L4) en la projecció postero-anterior de columna lumbar. Ocasionalment poden trobar-se condicions que afectin els resultats d’una vèrtebra, la qual s’haurà d’excloure de la mesura global. Generalment aquesta exclusió s’hauria de fer quan existeixi una divergència en els valors regionals superior a 1 DE. Una exploració de columna lumbar pot estimar-se com a vàlida si es poden utilitzar per a la mesura almenys dues vèrtebres.

➤ Terç proximal de fèmur

Els programes d’anàlisi permeten la possibilitat d’oferir les mesures en diferents subregions del terç proximal de fèmur, com: coll femoral, trocànter, regió intertrocantèria, triangle de Ward i l’àrea total. El triangle de Ward és l’àrea de menor precisió, per tant es desaconsella i també la mesura de trocànter. Amb finalitat diagnòstica cal triar la regió d’interès que presenti la menor puntuació T entre les altres dues regions, coll femoral i àrea total.

➤ Avantbraç

La regió de l’avantbraç s’utilitza quan el fèmur i/o la columna lumbar no poden ser mesurades amb exactitud degut a diferents factors com: escoliosis greu, important osteoartrosi, manipulació quirúrgica, múltiples fractures, recanvi protèsic bilateral i obesitat.

• **Interpretació dels resultats**

El *software* realitza la mesura del contingut mineral ossi en grams en una àrea projectada determinada en dues dimensions i calcula la DMO dividint el contingut mineral ossi per l’àrea, per tant els seus resultats són expressats en forma de valors absoluts en g/cm².

Entre la pèrdua de DMO i l’increment del risc de fractura es manté una relació exponencial. El risc relatiu de fractura s’incrementa d’1,5 a 2,5 vegades per cada disminució d’una DE en la DXA respecte als controls sans de la mateixa edat⁵. No existeix, per tant, un valor determinat de la DMO per sota el qual es produeixen les fractures i per sobre n’existeixi una protecció. La DMO té una distribució normal en tots els grups d’edat, aconseguint-se el seu valor màxim a 20 anys, estabilitzant-se fins als 40 anys però partint en cada individu d’un pic de massa òssia diferent.

Els criteris diagnòstics de l’OMS han estat establerts en població de raça blanca postmenopàusica. Actualment encara, no existeixen dades suficients per aplicar els mateixos criteris a la resta de poblacions.

En totes les tecnologies de densitometria els resultats relatius s’ofereixen de manera similar. S’utilitza la puntuació T, coneguda com a T-score, que compara la mesura obtinguda respecte al valor mitjà màxim al qual s’arriba en el moment de major maduresa de l’esquelet. Els valors de la població de referència mostren una dispersió

natural de la qual es pren la seva magnitud mitjançant la determinació de la desviació estàndard. La puntuació T és la diferència en número de DE respecte al valor del pic de massa òssia. Per altra banda, es determina també la puntuació Z-score, que és la comparació respecte al valor mitjà de la població de similar gènere i edat que el pacient. Una alteració en la puntuació Z obliga al diagnòstic diferencial de la causa de desmineralització i s'utilitza sobretot en població infantil que encara no ha assolit la maduresa de l'esquelet.

La puntuació T permet segons els criteris diagnòstics definits per l'OMS afirmar o descartar la presència de la malaltia, ja sigui osteopènia o osteoporosi i graduar la gravetat de la desmineralització analitzant el risc de fractura, però no ens permet la monitorització dels pacients. Es va escollir el llindar de $T < -2,5$ DE per al diagnòstic d'osteoporosi en identificar-se d'aquesta manera el 30% de dones postmenopàusiques com a osteoporòtiques, utilitzant les mesures a columna lumbar, fèmur i avantbraç.

- **Indicacions de la densitometria**

La DXA no ha demostrat una relació cost-efectivitat favorable per a ser recomanada com a mètode de cribratge sistemàtic en la població general. La baixa sensibilitat de la tècnica per a qualsevol factor de risc, el seu baix valor predictiu positiu, els errors d'exactitud, els errors de precisió entre els diferents aparells, els diferents mètodes de mesura i la variabilitat dels aparells utilitzats, fan que no sigui recomanada per a tal efecte. Per aquest motiu, la indicació de la realització d'una DXA s'ha de basar en criteris que ens permetin seleccionar als pacients en funció de factors de risc clínics, amb l'objectiu que la realització de la prova resulti eficient.

Fins al moment, no es disposa d'eines validades que quantifiquin satisfactòriament el risc de fractura, ni d'una definició consensuada del llindar del risc de fractura que determini una acció terapèutica.

S'han establert diferents criteris d'indicació de DXA per part de diferents societats i organismes nacionals. Falten evidències de suficient rellevància que permetin establir unes recomanacions unànimes i alguns d'ells, per altra banda, no han estat validats. És essencial, abans de sol·licitar-la, tenir la seguretat que el seu resultat determinarà una decisió terapèutica posterior.

El consens de la Societat Espanyola de Reumatologia del 2011⁵⁶ recomana realitzar una DXA basal en:

- Dones amb menopausa precoç amb algun factor major de risc de fractura
- Dones postmenopàusiques de qualsevol edat i homes de > 50 anys amb almenys un factor major de risc de fractura
- Antecedents de fractura per fragilitat en pacients de > 50 anys
- Malaltia subjacent o tractament crònic amb medicació que condicioni una pèrdua de massa òssia, especialment glucocorticoides
- Avaluació del tractament farmacològic
- En cas d'utilitzar l'eina *Fracture Risk Assessment Tool* (FRAX®), es recomana realitzar una DXA a les dones de > 65 anys i a les de menys

edat que tinguin un risc de fractura principal, segons el FRAX®, equivalent al d'una dona de 65 anys sense factors de risc

Els factors de risc de fractura considerats majors per la *National Osteoporosis Foundation* (NOF) són:

- Antecedent de fractura en l'edat adulta
- Història de fractura per fragilitat en un familiar de primer grau
- Baix pes corporal
- Tabaquisme actual
- Tractament amb glucocorticoides durant més de 3 mesos

- **Monitoratge amb densitometria**

Una de les principals utilitats de la DXA, a part del diagnòstic d'osteoporosi, és el seguiment dels canvis del contingut mineral ossi; permetent detectar els canvis ossis, siguin fisiològics o secundaris a un procés patològic i també, reconèixer l'eficàcia de les mesures terapèutiques aplicades.

Exceptuant aquells pacients que puguin presentar una pèrdua de massa òssia ràpida, com els tractats amb glucocorticoides, l'interval entre diferents mesures de DXA ha de ser, com a mínim, d'un any¹⁴⁶. Quan es valoren els canvis de DMO, la diferència entre dues densitometries ha de ser superior al mínim canvi significatiu, que és dependent de l'equip de mesura utilitzat i l'operador que l'utilitza. Aquest mínim canvi es pot calcular, amb una significació del 95%, multiplicant el coeficient de variació (error de precisió per a l'equip de mesura) pel factor 2,77. En cas que es disposi d'un error de precisió de l'1%, el mínim canvi significatiu ha de ser superior a 2,77¹⁴⁷.

En pacients que no reben tractament, és important conèixer si existeixen pèrdues de massa òssia i la quantificació d'aquesta pèrdua. En canvi, en pacients que ja reben tractament per osteoporosi, l'objectiu de la mesura de DXA seriada és detectar pacients que presentin una pèrdua de massa òssia malgrat rebre tractament.

3.7.- Avaluació del risc de fractura

En el moment actual en què s'està avançant en el coneixement de l'osteoporosi i en els fàrmacs utilitzats per al seu tractament, es fa indispensable identificar els pacients amb un major risc d'osteoporosi, per tal de centrar en ells els recursos diagnòstics i de tractament per evitar la complicació final de la fractura. Per altra banda, sabem que les fractures es poden presentar en pacients sense criteris densitomètrics d'osteoporosi i, a la inversa, molts pacients amb osteoporosi densitomètrica no presentaran fractures.

Tenint en compte aquests factors, s'han desenvolupat diferents instruments amb la capacitat per predir aquests riscos tant de baixa massa òssia com de fractures.

3.7.1.- Escales de risc de baixa massa òssia

Per a valorar el risc d'osteopènia o d'osteoporosi s'han desenvolupat múltiples instruments, amb una alta-mitjana sensibilitat però tots ells amb baixa especificitat.

- **Test Score (*Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation*)¹⁴⁸**: és un dels més validats juntament amb l'ORAI. Està compost per 6 ítems que són: raça, antecedent d'artritis reumatoide, història prèvia de fractura, edat, pes i ús d'estrògens
- **Test ORAI (*Osteoporosis Risk Assessment Instrument*)¹⁴⁹**: aquest test consta de 3 ítems (edat, pes i tractament estrogènic)
- **Escala de la NOF (*National Osteoporosis Foundation*)¹⁵⁰**: els 5 ítems que inclou la NOF són l'edat > 65 anys, l'IMC < 22 Kg/m², la història familiar de fractura, l'antecedent personal de fractura i el tabaquisme
- **Escala OST-T (*Osteoporosis Self-assessment Tool*)¹⁵¹**: és una escala que es calcula restant l'edat en anys del pes corporal en Kg i el resultat d'aquest càlcul es multiplica per 0,2.
- **OSIRIS (*Osteoporosis Index of Risk*)¹⁵²**: està basat en 4 variables, l'edat, el pes, el tractament amb estrògens i la història prèvia de fractures de baix impacte.
- **ORACLE (*Osteoporosis Risk Assessment by Composite Linear Estimate*)¹⁵³**: aquesta escala combina els factors de risc clínics d'osteoporosi amb ultrasonografia quantitativa de falange.

En general, aquests instruments de risc clínic han demostrat una qüestionable capacitat de precisió per a identificar pacients candidats a la realització d'una DXA per tal de mesurar la massa òssia i una baixa correlació amb la presència de fractures. A més, existeix la necessitat de la seva validació en totes les poblacions. És important doncs, tenir present que aquestes escales suposen una ajuda en la pràctica clínica però no han de ser utilitzades com a mètode diagnòstic i no està tampoc consensuat el seu ús com a cribratge poblacional¹⁵⁴.

3.7.2.- Escales de risc de fractura osteoporòtica

Existeixen diferents escales per a la predicció de la presència de fractures vertebrals no diagnosticades així com per al càlcul del risc futur de fractura. La majoria d'elles s'han desenvolupat a partir de dades de grans assajos clínics o de cohorts de pacients de referència, la qual cosa posa de manifest la necessitat que siguin validades en les poblacions locals abans de poder-les aplicar de manera generalitzada.

- **Fracture¹⁵⁵**

A partir de dades de l'estudi SOF (*Study of Osteoporotic Fractures*)¹⁵⁶ es va dissenyar un instrument per a la predicció del risc de fractura susceptible d'utilitzar-se tant si es disposa de DXA com si no. L'índex *Fracture* es compon de set variables: edat, presència de fractures després dels 50 anys, història materna de fractura femoral, pes igual o inferior a 57 kg, tabaquisme actiu, necessitat de recolzar-se per

aixecar-se d'una cadira i DMO a fèmur total, si se'n disposa. En cas de tenir els resultats de la DXA el punt de tall és \geq a 6 punts i si no es coneix la DMO de \geq 4 punts.

- **FRAX®**¹⁵⁴

Més recentment s'ha desenvolupat un nou instrument de càlcul del risc de fractura a 10 anys que és l'índex FRAX®. Aquest model és vàlid tant per homes com per dones i integra factors de risc clínics, identificats en metanàlisis previs, sols o en combinació amb la DMO. Consta de 12 variables que són: l'edat, el gènere, l'alçada, el pes, la història de fractura prèvia, antecedents familiars de fractura prèvia, tabaquisme actiu, ús de glucocorticoides, artritis reumatoide, osteoporosi secundària, consum de 3 o més unitats d'alcohol al dia i el valor de la DXA a coll femoral, si es disposa d'ella. El càlcul final ofereix dades del risc de fractura femoral i del risc de qualsevol altra fractura osteoporòtica (vertebral, avantbraç, femoral i húmer), a 10 anys, expressat en un percentatge.

Aquest instrument suposa una ajuda en el càlcul del risc de fractura en un pacient determinat, però no estableix criteris d'intervenció terapèutica. Actualment és l'eina més recomanada per al càlcul del risc de fractura osteoporòtica. S'han habilitat diferents models, accessibles per internet, per a diferents països. En la guia de la NOF per a la prevenció i el tractament d'osteoporosi publicada l'any 2014¹⁵⁷, s'indica que s'hauria d'iniciar tractament per osteoporosi en dones postmenopàusiques i en homes de més de 50 anys, si presenten una categoria d'osteopènia a la DXA i un risc de fractura calculat amb el FRAX® de \geq 3% a regió femoral o de \geq 20% de qualsevol altra fractura osteoporòtica.

En la població espanyola no existeix un consens sobre el llindar per sobre del qual un risc de fractura es consideraria elevat. Una aproximació seria⁵⁶:

- risc baix: risc absolut de fractura a 10 anys $<$ 10%
- risc moderat: risc absolut de fractura a 10 anys \geq 10% i $<$ 20%
- risc alt: risc absolut de fractura a 10 anys \geq 20%

En cas d'utilitzar el FRAX® es recomana aplicar-lo de manera sistemàtica en pacients en els quals s'estigui valorant la indicació d'una DMO, s'estigui valorant iniciar un tractament per osteoporosi i siguin majors de 65 anys. Té també les seves debilitats, com no inclou alguns factors de risc de fractures com el dèficit de vitamina D, l'activitat física, els tractaments previs per osteoporosi o altres fàrmacs que afavoreixin una pèrdua de massa òssia. Es té en compte únicament la DMO a coll femoral i per tant aquells pacients amb una afectació predominantment lumbar no es pondera bé el seu risc. A més, no avalua els casos amb diverses fractures, no avalua la dosi i la durada del tractament amb glucocorticoides ni tampoc s'inclou la població jove ni la intensitat del tabaquisme o la valoració de caigudes.

3.8.- Tractament

El tractament de l'osteoporosi té com a objectiu la prevenció de fractures en individus amb una resistència òssia disminuïda, reduint així el seu risc. Aquest objectiu pot aconseguir-se mitjançant un increment de la massa òssia, realitzant una prevenció de la disminució d'aquesta massa òssia i minimitzant el risc de caigudes.

El tractament inclou tant mesures no farmacològiques com farmacològiques. Les mesures no farmacològiques van encaminades a millorar la salut i estarien indicades també en la població general per la prevenció d'una pèrdua de massa òssia. En els pacients amb factors de risc de baixa massa òssia o de fractures caldrà fer especial èmfasi en aquestes mesures.

Per altra banda, disposem de diferents mesures farmacològiques amb tres categories diferents de fàrmacs segons siguin anticatabòlics, si actuen frenant la resorció òssia, anabòlics, estimulant de la formació òssia i d'acció mixta, amb propietats anabòliques i anticatabòliques.

3.8.1.- Mesures no farmacològiques

Les mesures no farmacològiques tenen per objectiu millorar la salut del pacient. Són mesures innòcues, barates i que en general han demostrat la seva eficàcia en reduir el risc de fractura osteoporòtica.

- **Dieta**

La dieta en pacients amb osteoporosi ha de ser equilibrada, amb una adequada ingesta de calories per evitar la malnutrició i una ingesta suficient de calci.

La ingesta de calci té especial importància durant la joventut per tal d'assolir un pic de massa òssia idoni. En edats avançades és també beneficiós que la seva aportació sigui correcta, ja que es relaciona amb la DMO i el risc de fractures⁶².

En adults es recomana que la ingesta diària de calci sigui d'uns 1.000 mg i de 1.200-1.500 mg durant l'embaràs, la lactància i la postmenopausa¹⁵⁸. Aquesta recomanació però només la compleixen un 50-60% de la població, per tant ocasionalment cal afegir suplementos orals amb calci. El calci utilitzat de manera aïllada no ha demostrat un efecte significatiu sobre la incidència de fractures en dones post menopàusiques però sí que aconseguixen reduir la pèrdua de massa òssia.

Per a una òptima absorció intestinal de calci i un metabolisme ossi adequat es requereixen uns valors de vitamina D determinats. La font principal de vitamina D deriva de l'exposició de la pell a la radiació ultraviolada de la llum solar, mentre que la dieta n'és una font més escassa, ja que els aliments naturals rics en vitamina D són pocs.

El dèficit subclínic de vitamina D és freqüent i pot contribuir al desenvolupament d'una osteoporosi, la qual cosa fa necessària la seva suplementació sobretot en grups de risc com ancians, pacients amb malnutrició o amb trastorns de l'absorció intestinal, pacients institucionalitzats amb baixa exposició solar i en pacients amb tractament perllongat amb fàrmacs osteopenitzants. Les necessitats diàries de vitamina D són

d'unes 800 UI al dia. L'eficàcia dels suplementes de vitamina D en la prevenció de fractures és controvertida. Existeix l'evidència que administrada conjuntament amb els suplementes de calci redueix la incidència de fractures en ancians institucionalitzats i alguns estudis indiquen que també poden reduir el risc de caigudes⁵⁶.

- **Activitat física**

La pràctica d'exercici regular aporta beneficis importants per a la salut a qualsevol edat. En relació al metabolisme ossi, existeix l'evidència que l'activitat física durant la joventut contribueix a assolir un major pic de massa òssia⁷¹. En adults s'ha demostrat efectiu per a incrementar la DMO en dones sanes postmenopàusiques o almenys per a mantenir-la, alentint la seva pèrdua enfront del sedentarisme, que sí que condiciona una pèrdua de DMO. En ancians no existeix una evidència consistent en relació a l'efecte de l'exercici sobre la massa òssia, però està acceptat que la seva pràctica disminueix el risc de fractures probablement per la disminució de les caigudes.

No es coneix clarament quines són la magnitud, el tipus i la durada òptims d'exercici físic a realitzar per a mantenir una massa òssia normal. Es recomana evitar el sedentarisme i realitzar una activitat física moderada, específica per a cada individu, tenint en compte l'edat, estat físic i la presència d'altres patologies. Aquelles activitats que resulten més beneficioses per la massa òssia són les que impliquen una càrrega mecànica sobre l'esquelet, com per exemple caminar.

- **Evitar tòxics**

L'eliminació de l'hàbit tabàquic i una moderada ingesta d'alcohol són dues mesures bàsiques per tal d'evitar la pèrdua de massa òssia.

- **Prevenió de caigudes**

La presència de fractures no depèn únicament d'una disminució de la DMO i de l'alteració de la qualitat òssia, sinó que els traumatismes i la sobrecàrrega òssia són també factors desencadenants.

Cal identificar aquells pacients amb un elevat risc de caigudes, ja sigui per factors intrínsecs, com patologies cardiovasculars, musculoesquelètiques o neurològiques, o extrínsecs per tal de prendre mesures encaminades a reduir aquest risc.

3.8.2.- Mesures farmacològiques

- **Indicacions de tractament farmacològic**

Les indicacions de tractament farmacològic segons l'última actualització de la guia de la NOF de 2014¹⁵⁷ van adreçades a pacients dones post menopàusiques i homes de més de 50 anys amb:

- Fractura vertebral o femoral prèvia
 - T-score \leq -2,5 a coll femoral, fèmur total o a columna lumbar
 - Baixa DMO (T-score entre -1 DE i -2,5 DE a coll femoral i columna lumbar)
- i:

- un risc de fractura femoral a 10 anys superior al 3% ó
- un risc a 10 anys de fractura major osteoporòtica $\geq 20\%$ segons l'algoritme de l'OMS.

El consens de la Societat Espanyola de Reumatologia del 2011⁵⁶ considera indicat l'inici del tractament farmacològic en pacients postmenopàusiques amb:

- Fractura per traumatisme de baixa intensitat, independentment del valor de la DXA
- Osteoporosi (DXA amb T-score $\leq -2,5$ a coll femoral, fèmur total o a columna lumbar) amb fractures o sense, valorant els factors de risc
- Menopausa precoç segons el resultat de la DMO i/o altres factors de risc
- Osteopènia (DXA amb T-score entre -1 i -2,5 DE) en casos amb osteopènies intenses properes a l'osteoporosi en dones més joves i amb factors de risc elevats de fractura

En el tractament de l'osteoporosi masculina, el consens de la Societat Espanyola de Reumatologia recomana les mateixes mesures generals que en la dona i l'ús dels fàrmacs aprovats per l'osteoporosi.

En l'osteoporosi premenopàusica, en pacients que únicament presenten una disminució de la DMO sense altres factors de risc no caldria una intervenció farmacològica però seria necessari el seu seguiment. El tractament farmacològic es considerarà en pacients amb fractures de baix impacte o amb factors de risc associats, especialment el tractament amb glucocorticoides o l'hipogonadisme.

En l'osteoporosi induïda per glucocorticoides, la prevenció i el tractament caldrà iniciar-los tan aviat com sigui possible. Cal indicar mesures preventives als pacients que rebran dosis equivalents a ≥ 5 mg/dia de prednisona durant més de 3 mesos. En cas d'antecedents de fractura per fragilitat i en pacients de més de 65 anys es recomana iniciar tractament farmacològic. Quan no existeix l'antecedent de fractura i en menors de 65 anys, es recomana la realització de DXA i si aquesta presenta una T-score $< -1,5$ DE també estaria indicat iniciar el tractament farmacològic.

- **Tractaments**

- Calci i Vitamina D

El calci és imprescindible per tal de mantenir una integritat mecànica òssia. Una aportació insuficient a causa d'una dieta pobra en calci o a un dèficit de vitamina D provoca un increment de la resorció òssia mitjançat principalment per un augment de la PTH amb l'objectiu de mantenir les concentracions sèriques de calci dins de la normalitat.

No totes les sals de calci utilitzades com a suplementes contenen el mateix calci element i la seva absorció és també diferent segons la forma administrada. Les més utilitzades són el citrat de calci i el carbonat càlcic. L'absorció del citrat de calci no depèn del pH gàstric mentre que l'absorció del carbonat càlcic sí en depèn. Així mateix, quan les dosis de calci pautades són superiors a 500 mg es recomana administrar-les en dosis dividides, ja que les dosis úniques més elevades s'associen a una saturació de l'absorció.

L'aportació de vitamina D ha de ser també correcta a totes les edats. El seu dèficit és més freqüent en població d'edat avançada podent provocar un hiperparatiroidisme secundari amb la consegüent pèrdua òssia. En estudis epidemiològics s'han observat diferències en els seus valors en diferents països i segons les èpoques de l'any, sent el seu dèficit més freqüent en els mesos d'hivern i en persones que utilitzen protecció solar^{159,160}. La dosi necessària de vitamina D s'assoleix habitualment amb l'exposició solar de la cara i les mans durant uns minuts cada dia, amb la qual cosa se sintetitza vitamina D₃ a la pell a partir del 7-dehidrocolesterol.

S'ha observat que l'efecte de la vitamina D de manera aïllada no condiciona una disminució del risc de fractura i cal afegir suplementes de calci per observar realment una reducció significativa del risc de fractures no vertebrals i vertebrals¹⁶¹.

La suplementació de calci i vitamina D s'administra habitualment de manera conjunta. L'eficàcia d'aquesta associació, tant per mantenir la DMO com per disminuir la incidència de fractures, ha estat avalada per diferents estudis¹⁶²⁻¹⁶⁴. Aquests, han demostrat que els suplementes de calci i de vitamina D a curt termini (2 anys), poden produir un increment de DMO sobretot en població d'edat avançada amb un dèficit de vitamina D. També condicionen una reducció de la pèrdua de massa òssia en dones post menopàusiques així com en homes d'edat avançada. L'efecte estimat sobre la DMO és de petita magnitud; 2,1% a cos total, 1,2-1,7% a columna lumbar i 0,5-1,6% a la regió femoral, perdent-se part d'aquest benefici als 1-2 anys de la retirada dels suplementes.

Respecte a la prevenció de les fractures a causa de l'administració de calci i vitamina D, diversos estudis han investigat aquest aspecte amb resultats diferents. En un metanàlisi realitzat per Tang i cols.¹⁶⁵ l'any 2007 amb un nombre elevat de pacients tractats amb calci i vitamina D, es va objectivar una reducció lleugera però significativa del risc de fractures, tant vertebrals com femorals, sigui en pacients amb fractura o sense fractura prèvia i en ambdós gèneres.

. Fàrmacs anticatabòlics

Els fàrmacs anticatabòlics o antiresortius inhibeixen la resorció òssia actuant sobre els osteoclasts o els seus precursors, alentint o detenint la fase de resorció òssia del cicle de remodelat però sense frenar la fase de formació òssia del cicle. Així, com la formació del teixit ossi nou continua a una velocitat major que la resorció s'aconsegueix un increment de la densitat mineral òssia i la preservació de la microarquitectura. En aquest grup hi trobem la teràpia hormonal substitutiva, els bifosfonats, els moduladors selectius dels receptors d'estrògens, la calcitonina i el denosumab.

Teràpia hormonal substitutiva

La disminució de la secreció d'estrògens que es produeix en la menopausa és un dels factors més importants entre les causes de pèrdua de massa òssia. En dones ooforectomitzades, en el període perimenopàusic o ja postmenopàusic, l'administració d'estrògens pot normalitzar el remodelat ossi, reduint la pèrdua de l'os trabecular i el cortical i disminuint així el risc de fractures vertebrals i perifèriques¹⁶⁶.

Són diversos els metanàlisis que han revisat l'efecte dels estrògens sobre l'increment de DMO i el risc de fractura. L'estudi amb més repercussió és l'estudi WHI¹⁶⁶ (*Women's Health Initiative*) en el qual un dels objectius va ser determinar la influència del tractament amb THS en el risc de fractura femoral. Es va observar una reducció del risc de fractura del 33% a la regió vertebral, del 33% a la regió femoral i del 24% en el total de fractures osteoporòtiques en les pacients tractades amb 0,625 mg d'estrògens conjugats equins en combinació amb 2,5 mg d'acetat de medroxiprogesterona en comparació amb les pacients tractades únicament amb estrògens.

La THS ha demostrat també que augmenta la DMO a columna lumbar i a la regió femoral en diferents poblacions de dones post menopàusiques. En un metanàlisi realitzat, es va estimar que la THS durant 2 anys incrementava la DMO lumbar un 6,76%, un 4,12% a la regió femoral i un 4,53% a avantbraç¹⁶⁷.

Els resultats dels estudis WHI i HERS (*Heart and Estrogen/Progestin Replacement Study*) han posat de manifest els efectes secundaris que pot condicionar aquest tractament. Es va observar una major incidència de càncer de mama, de malaltia coronària, d'accident cerebral vascular i d'embòlia pulmonar. Es considerà per tant, que els riscos superaven els beneficis del tractament.

Basant-se en aquestes dades, l'Agència Espanyola del Medicament va modificar l'any 2004 les condicions d'autorització de totes les especialitats farmacèutiques que continguessin THS establint, que el balanç del benefici/risc de la THS era favorable per al tractament dels símptomes climatèrics en les dones postmenopàusiques, sempre que s'utilitzessin a una dosi mínima. El balanç benefici/risc, en canvi, es considerava desfavorable per a la prevenció d'osteoporosi com a tractament de primera línia a llarg termini.

Calcitonina

La calcitonina és una hormona amb una estructura proteínica de 32 aminoàcids secretada en els mamífers per les cèl·lules parafol·liculars C del tiroide. Comercialment s'han utilitzat diferents formulacions sintètiques o recombinants utilitzant espècies animals com l'anguila, el porc o el salmó, sent aquesta última la més utilitzada.

La calcitonina és un inhibidor de la resorció òssia mitjançant la seva actuació en l'osteoclast a través dels seus receptors. S'uneix als receptors de membrana dels osteoclasts i produeix, *in vitro*, una disminució o aplanament de la membrana de l'osteoclast i una retirada d'aquestes cèl·lules de la zona de resorció activa. Es desconeix si la calcitonina té un efecte estimulador de la formació òssia mitjançant els osteoblasts, tot i que, aquests tenen receptor de membrana per la calcitonina i els resultats d'alguns estudis fan plantejar-se la hipòtesi¹⁶⁸.

Inicialment es va evidenciar que la calcitonina via parenteral produïa un increment de la DMO però posteriorment s'observà que la calcitonina intranasal tenia la mateixa activitat, essent més còmode pel pacient la seva administració a llarg termini.

S'han realitzat dos assajos clínics aleatoritzats avaluant l'efecte de la calcitonina per a la prevenció d'osteoporosi. El més ampli, l'estudi PROOF¹⁶⁸ (*Preventive Recurrence*

of *Osteoporotic Fracture*), en el qual es van incloure 1.255 dones post menopàusiques amb una fractura vertebral i una DMO a columna lumbar d'almenys -2 DE, observà al cap de 5 anys de seguiment un lleuger increment de la DMO a columna lumbar, d'1-1,5%, sense un increment significatiu de la DMO a coll femoral ni trocànter. La reducció del risc absolut de fractura va ser del 8,2% i del risc relatiu del 33% per a noves fractures vertebrales durant els 5 anys de durada de l'estudi. Respecte a la reducció de fractures no vertebrales es va observar també una reducció del risc però sense significació estadística.

L'any 2012 l'Agència Europea del Medicament (EMA) va restringir el seu ús a únicament curts períodes de tractament a causa d'una evidència sobre l'associació del seu ús perllongat amb un major risc de càncer. En assajos clínics a llarg termini, el risc de desenvolupar un càncer va ser del 0,7 al 2,4% superior en pacients que rebien tractament amb calcitonina comparat als pacients amb placebo i tenint en compte la limitada eficàcia de la calcitonina en el tractament de l'osteoporosi postmenopàusica per a reduir el risc de fractures, es va concloure que els beneficis en aquest cas no eren superiors als riscos i per tant es limitava el seu ús en casos molt concrets i de curta durada¹⁶⁹.

Moduladors selectius dels receptors d'estrògens

Els moduladors selectius dels receptors d'estrògens (SERMs) constitueixen un grup de compostos, d'estructura diversa, que s'uneixen al receptor d'estrògens exercint una acció agonista o antagonista sobre diversos teixits diana.

Durant molts anys, el *raloxifè* ha estat l'únic SERM amb la indicació per a la prevenció i el tractament de l'osteoporosi postmenopàusica. En els últims anys, s'han investigat nous compostos del mateix grup, com per exemple el *bazedoxifè*.

El *raloxifè* es fixa de manera selectiva en els receptors estrogènics actuant com agonista a l'os i en el metabolisme dels lípids i com a antagonista en els teixits mamari i endotelial, sobretot quan les concentracions d'estrògens a plasma són baixes.

L'assaig clínic més important és l'estudi MORE¹⁷⁰ (*Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation*), dissenyat per avaluar l'efecte del *raloxifè* sobre les fractures osteoporòtiques en dones post menopàusiques. Al cap de 3 anys de tractament, es va comprovar un efecte positiu sobre la DMO amb uns increments del 2,6% a columna lumbar i del 2,1% a coll femoral, confirmant-se aquest efecte en els estudis de seguiment a 7 anys.

Respecte a la reducció del risc de fractura, en l'estudi MORE es va observar una reducció del risc de fractura vertebral al cap de 3 anys de seguiment del 50% per al subgrup de pacients sense antecedent de fractures vertebrales i del 30% per al subgrup amb fractures vertebrales prèvies. No es va demostrar però, una reducció significativa de les fractures femorals ni del conjunt de les no vertebrales.

El *bazedoxifè* és un SERM d'última generació que s'uneix amb gran afinitat als receptors estrogènics α i β , però sent la seva unió clarament superior als receptors α . Igual que el *raloxifè*, té un efecte agonista sobre l'os disminuint els marcadors de

remodelat ossi i augmentant la densitat mineral òssia, i un efecte antagonista estrogènic sobre el teixit mamari i endometrial.

En un estudi fase III en dones post menopàusiques, que comparava dues dosis de bazedoxifè enfront raloxifè i placebo, es va evidenciar que la incidència de fractures va ser del 2,3%, 2,5%, 2,3% i 4,1% per als pacients tractats amb 20 mg i 40 mg de bazedoxifè, raloxifè i placebo respectivament. Tant bazedoxifè com raloxifè van demostrar diferències significatives respecte a placebo. No es van observar diferències significatives entre les dues dosis de bazedoxifè ni tampoc entre els dos SERMs. Respecte a les fractures no vertebrals, la incidència va ser similar al cap de tres anys en les quatre branques de tractament.

L'any 2010 la EMA n'autoritza la seva comercialització per al tractament de l'osteoporosi postmenopàusica amb un risc incrementat de fractures. La seva administració és via oral, el raloxifè a dosis de 60 mg/dia i el bazedoxifè a dosis de 20 mg/dia.

Bifosfonats

Els bifosfonats són anàlegs de la molècula de pirofosfat en què l'àtom d'oxigen s'ha substituït per un àtom de carboni i les dues valències lliures de l'àtom de carboni per dos radicals, R^1 i R^2 , sent normalment R^1 un grup hidroxil i R^2 una cadena hidrocarbonada. La cadena lateral R^1 determina l'afinitat d'unió de la substància a l'os, mentre que la cadena R^2 determina la potència antiresortiva del preparat.

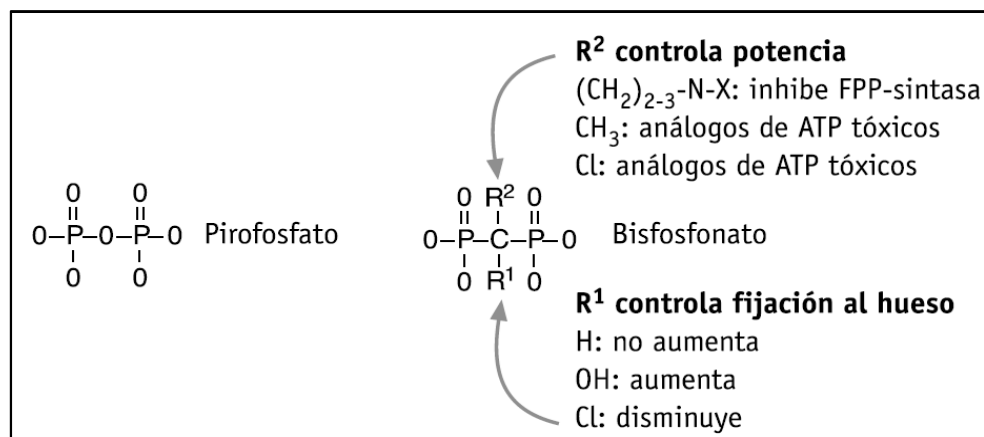


Figura 9. Estructura dels bifosfonats¹⁷¹.

Els bifosfonats es fixen en els cristalls d'hidroxiapatita de l'os, preferentment en les superfícies que tenen una activitat resortiva més activa i la seva principal diana són els osteoclasts. Els mecanismes implicats en la seva acció són quatre:

- inhibir la formació i el reclutament dels osteoclasts per un mecanisme que n'impedeix la seva diferenciació
- disminuir l'adhesió dels osteoclasts a la matriu òssia
- reduir la vida dels osteoclasts incrementant la seva apoptosi
- inhibir l'activitat dels osteoclasts. Els bifosfonats penetren per un mecanisme de fagocitosis o picnositosis en els osteoclasts i actuen

intracel·lularment afectant multitud de processos bioquímics que condueixen a l'alteració del citosquelet, alteracions morfològiques, disminució de la secreció d'àcid i disminució de l'activitat enzimàtica.

Els bifosfonats actuen també sobre els osteoblasts modulant l'alliberament de factors solubles que regularien tant la osteoclastogènesi com l'activitat osteoclàstica. Per altra banda, sobre els macròfags, s'inhibeix la seva proliferació i funció de manera que disminueix la producció de citocines que podrien estar implicades en el procés de resorció òssia.

En general, els bifosfonats són absorbits, emmagatzemats i eliminats sense modificacions. Això és degut al fet que l'estructura de dos grups fosfat units per un àtom de carboni que fa que la molècula sigui molt resistent a la hidròlisi enzimàtica. La seva absorció via oral és baixa, la seva biodisponibilitat és de l'1 al 10%, absorbint-se una petita part a l'estómac i la resta, per difusió passiva, a l'intestí prim. La seva semivida d'eliminació en plasma és de 0,5 a 2 hores. Entre un 20 i un 80% de la dosi absorbida és la que es fixa a l'os i la resta s'elimina per via renal.

Els bifosfonats són fàrmacs amb una eficàcia demostrada en la prevenció de la pèrdua de massa òssia deguda a l'envelliment, al dèficit estrogènic, a l'administració de corticoides i per a la prevenció de fractures en dones post menopàusiques i en homes i dones amb osteoporosi induïda per corticoides¹⁷².

Actualment són els fàrmacs més utilitzats en el tractament de l'osteoporosi. La seva eficàcia ha quedat àmpliament demostrada en diferents estudis i generalment són ben tolerats. La seva taxa d'adhesió a mig i llarg termini però és baixa, entre el 47% en els preparats mensuals i un 30% en els d'administració setmanal¹⁷³.

No es disposa de suficient evidència per a recomanar un fàrmac davant d'un altre, per la qual cosa, l'elecció del tractament es basarà amb altres factors com la posologia, les característiques i les preferències del pacient, així com l'experiència del professional en la utilització dels bifosfonats.

Es detallen a continuació els diferents fàrmacs bifosfonats aprovats per al tractament de l'osteoporosi.

L'**etidronat** va ser el primer bifosfonat estudiat en l'osteoporosi. Administrat de manera contínua pot alterar la mineralització òssia, per la qual cosa, per al tractament de l'osteoporosi s'ha utilitzat en una pauta cíclica intermitent (400 mg/dia durant dues setmanes, cada 3 mesos). En estudis realitzats en dones amb osteoporosi postmenopàusica ha demostrat que incrementa la massa òssia tant a columna com a fèmur i redueix moderadament el risc de fractures vertebrals, amb una durada de fins a 4 anys, però sense una reducció significativa del risc de fractures femorals i no vertebrals¹⁷⁴.

L'**alendronat** és el bifosfonat més estudiat en l'osteoporosi. S'ha evidenciat que incrementa la DMO tant a columna lumbar com a la regió femoral i s'ha demostrat tant en estudis de tractament com de prevenció d'osteoporosi. Per altra banda, disminueix la incidència de fractures tant vertebrals com perifèriques. L'alendronat s'administra via oral a una dosi setmanal de 70 mg.

L'estudi de referència és un assaig clínic en fase III¹⁷⁵ on es van incloure 530 dones postmenopàusiques que rebien tractament amb alendronat 10 mg/dia o placebo. En aquest estudi es va demostrar després de tres anys de tractament un increment de la DMO vertebral d'un 9% i de coll femoral d'un 6%. L'increment fou més marcat durant els primers dos anys de tractament per posteriorment incrementar-se d'una manera més lenta però persistent. Un estudi posterior¹⁷⁶ en el qual es va realitzar tractament amb alendronat durant un període de 10 anys, es va demostrar que els increments de la DMO es mantenen com a mínim durant aquest període de temps.

El primer estudi aleatoritzat amb alendronat en demostrar la reducció del risc de fractures va ser un subestudi de l'estudi FIT (*Fracture Intervention Trial*)^{177,178}. Es van incloure dones postmenopàusiques amb fractures vertebrales prèvies i altres amb disminució de DMO a coll femoral però sense fractures prèvies. En les dues branques de l'estudi es va evidenciar un increment de DMO en totes les localitzacions i una disminució de la incidència de fractures tant vertebrales com no vertebrales, sent la reducció del risc del 50% en comparació amb el grup placebo.

El **risedronat** a dosis de 5 mg/dia o 35 mg/setmanals ha demostrat el seu efecte en l'increment de la DMO a columna vertebral en un 4-5% i a la regió femoral del 2-4% al cap de 3 anys de tractament¹⁷⁹. És també un fàrmac eficaç en la reducció del risc de fractures vertebrales i no vertebrales, en dones postmenopàusiques amb osteoporosi sent aquesta reducció aproximadament del 40-50% a la regió vertebral i del 30% les no vertebrales en diferents estudis realitzats^{179,180}. La seva eficàcia s'ha demostrat tant en dones amb fractura prèvia com sense aquest antecedent.

L'**ibandronat** és un bifosfonat nitrogenat amb una estructura química de gran potència que li confereix una alta eficàcia antiresortiva. Inhibeix la resorció òssia a unes concentracions menors que altres bifosfonats fent possible la seva administració a dosis més espaiades. La seva administració és via oral a dosis de 150 mg mensuals.

La seva eficàcia ha estat demostrada enfront de placebo en l'estudi BONE¹⁸¹, en el que s'inclouen 2.946 dones amb osteoporosi postmenopàusica en tractament durant 3 anys amb ibandronat en dues pautes d'administració. Es van objectivar increments de la DMO del 6,5 i el 5,7% en les dues pautes d'ibandronat, a columna vertebral així com reduccions del 62 i del 50% en el risc de noves fractures vertebrales. L'estudi MOBILE¹⁸², va demostrar que una pauta d'administració mensual de 150 mg era tan efectiva com l'administració diària i permetia assolir increments de DMO significatius tant a la regió vertebral com la femoral. La seva eficàcia en les fractures no vertebrales va ser significativa únicament en un subgrup de risc de fractura més elevat.

El **pamidronat** ha estat un fàrmac aprovat per al tractament de la hipercalcèmia tumoral i per la malaltia de Paget. La seva administració és via intravenosa i s'ha evidenciat que augmenta la DMO i prevé la pèrdua de massa òssia en pacients amb osteoporosi postmenopàusica i induïda per corticoides. No està aprovada la seva indicació per a osteoporosi però si s'ha utilitzat durant anys per al seu tractament principalment en pacients amb intolerància als bifosfonats orals o amb una mala absorció als mateixos. El pamidronat és un fàrmac que s'administra via intravenosa a dosis de 30 mg trimestrals.

El **zoledronat** és el bifosfonat més potent del que es disposa actualment. Està comercialitzat exclusivament per al seu ús per via intravenosa en una pauta de 5 mg anualment.

En un estudi fase II¹⁸³ amb diferents pautes i dosis de tractament, es va observar que incrementava la DMO de columna lumbar d'un 4,3 a un 5,1% i a coll femoral del 3,1 al 3,5%. Posteriorment, en treballs dissenyats per avaluar el risc de fractures¹⁸⁴, es va evidenciar una reducció del risc de fractura vertebral del 70%, del 41% a la regió femoral i d'un 25% en les no vertebrales. Per tant, el zoledronat constitueix una alternativa terapèutica en pacients amb osteoporosi amb un elevat risc de fractura i que no tolerin o estiguin contraindicats els bifosfonats orals.

No existeix un acord general sobre la durada òptima del **tractament amb bifosfonats**, ja que són fàrmacs que s'acumulen a la matriu òssia i el seu efecte persisteix durant temps després de la seva retirada. S'aconsella un període d'uns 5 anys de tractament a partir del qual caldrà avaluar la continuació, la retirada temporal o definitiva o la seva substitució per un altre fàrmac tenint en compte el risc de fractura en aquell moment.

El perfil de seguretat dels bifosfonats és acceptable. Habitualment són ben tolerats si s'administren correctament. Els efectes secundaris més freqüents en els fàrmacs d'administració oral estan relacionats amb el tracte gastrointestinal com nàusees, dispèpsia, dolor abdominal i esofagitis. Els fàrmacs d'administració intravenosa poden produir símptomes pseudogripals, hipocalcèmia i alteracions renals.

Per altra banda, poden produir un increment de risc de presentar una osteonecrosi mandibular, però la seva incidència en pacients amb osteoporosi és molt baixa (1/10.000 pacients/any) i s'ha associat a un ús perllongat dels mateixos¹⁸⁵. S'han descrit també casos de fractures atípiques subtrocantèries i a diàfisi femoral, bilaterals i associades habitualment a comorbiditats i/o a la presa de fàrmacs com THS, inhibidors de la bomba de protons o corticoides.

Denosumab

El denosumab és un anticòs monoclonal (IgG₂) completament humanitzat que presenta una elevada afinitat pel lligand del receptor de l'activador del factor nuclear kappa-β (RANKL). En bloquejar la seva unió al RANK, inhibeix el desenvolupament, l'activació i la supervivència dels osteoclasts, disminuint així la resorció òssia i incrementant-ne la densitat. El denosumab s'administra via subcutània a dosis de 60 mg semestrals.

L'estudi de referència sobre l'eficàcia del denosumab en el tractament de l'osteoporosi va ser publicat l'any 2006 per McClung¹⁸⁶. En aquest estudi s'avaluava l'administració de denosumab via subcutània en 412 dones postmenopàusiques amb osteopènia o osteoporosi, en comparació amb alendronat i placebo. Al cap de 12 mesos de tractament es va objectivar un increment de la DMO a columna lumbar del 3-6,7%, comparat amb un increment del 4,6% amb alendronat i una disminució del 0,8% en el grup placebo. A la regió femoral, es va observar un augment de DMO de l'1,9 al 3,6%, en comparació amb un increment del 2,1% amb alendronat i una pèrdua

del 0,6% amb placebo i a terç distal del radi l'increment observat va ser del 0,4 a l'1,3%, també superior respecte als grups alendronat i placebo.

Respecte a la reducció del risc de fractures, l'estudi *Fracture Reduction Evaluation of Denosumab in Osteoporosis (FREEDOM)*¹⁸⁷ demostrà que el denosumab redueix el risc de noves fractures vertebrals un 68% respecte a placebo al cap de 3 anys de tractament, redueix el risc de fractura femoral en un 40% i el de fractures no vertebrals un 20%.

Un dels principals avantatges del denosumab radica en el fet que en ser un anticòs monoclonal no es diposita en l'os i el seu efecte és reversible. Per altra banda, a causa que la seva eliminació no es realitza per via renal, el seu ús no està tan limitat en pacients amb insuficiència renal.

. Fàrmacs anabòlics

Els fàrmacs d'acció anabòlica estimulen directament la formació òssia mitjançant la proliferació dels osteoblasts i la inhibició de la seva apoptosi. A més, restauren la microarquitectura esquelètica, podent així reduir el risc de fractures de manera més important que els fàrmacs antiresortius.

Els principals agents anabòlics utilitzats per al tractament de l'osteoporosi són el fluor, que va ser el primer a utilitzar-se i l'hormona paratiroidal (PTH). Altres fàrmacs també estudiats però que no s'utilitzen són l'hormona de creixement (GH) i la somatomedina C o factor de creixement similar a la insulina tipus I (IGF-I).

Fluor

El fluor va ser utilitzat en el tractament de l'osteoporosi durant diverses dècades però les complicacions associades al seu ús i el desenvolupament de nous fàrmacs l'han descartat com una opció actual de tractament.

Teriparatida (rhPTH 1-34)

La teriparatida ha estat el primer fàrmac osteoformador aprovat per la *Food and Drug Administration* (FDA) per al tractament de l'osteoporosi. S'han comercialitzat fins ara dues molècules de PTH, la fracció PTH 1-34 o teriparatida i la molècula intacta PTH 1-84; elaborades a partir d'una subespècie de *Escherichia Coli* modificada mitjançant tecnologia amb ADN recombinant. La PTH 1-84 va comercialitzar-se fins a l'any 2012 quan es retirà per un problema de comercialització del laboratori fabricant.

La teriparatida és la porció amino-terminal de la PTH humana, conté els 34 primers aminoàcids que corresponen al segment metabòlicament actiu de l'hormona. La dosi recomanada per al tractament de l'osteoporosi és de 20 µg al dia, en injecció subcutània i la durada màxima del tractament no ha de ser superior a 24 mesos¹⁸⁸.

L'efecte que exerceix la PTH sobre l'os és complexa. Una concentració elevada i sostingut de PTH, observat per exemple, en hiperparatiroidismes primaris i secundaris, provoca un increment de la resorció òssia per l'acció de la PTH sobre els osteoclasts produint una osteoporosi secundària. En canvi, unes concentracions elevades però en pics intermitents fan que s'incrementi l'activitat osteoblàstica amb la consegüent

formació òssia. Aquest últim és l'efecte induït en administrar la PTH com a tractament per a l'osteoporosi.

La interacció de la teriparatida amb el seu receptor fa que l'activació d'aquest indueixi l'expressió de gens i indueixi factors de creixement com IGF-I, IGF-II i TGF- β . L'administració intermitent de l'hormona indueix una elevació de la OPG i una inhibició del RANKL amb el consegüent efecte anabòlic¹⁸⁹. La PTH té un efecte també sobre l'esclerostina inhibint la seva expressió, de manera que en inhibir-la s'afavoreix la via Wnt amb l'estímul de formació òssia que genera l'activació d'aquesta via.

L'estudi de referència de la teriparatida va ser l'estudi FPT¹⁹⁰ (*Fracture Prevention Trial*), en el que es van analitzar els efectes de l'administració de dues dosis al dia de teriparatida en comparació amb placebo, en dones postmenopàusiques amb una baixa DMO i almenys una fractura vertebral, durant un període de seguiment de 19 mesos. Les pacients que van rebre tractament amb teriparatida van presentar un increment en la DMO a columna lumbar del 9-13% segons la dosi així com un increment a coll femoral del 3% al 6%. Respecte al risc de fractures, es va evidenciar una reducció del risc d'una nova fractura vertebral en comparació amb el grup placebo, del 65 al 69% de les pacients tractades amb teriparatida. Va observar-se també una reducció del risc de fractura no vertebral del 53 al 54% segons la dosi de teriparatida administrada. Altres publicacions derivades del mateix estudi van demostrar que la teriparatida disminuïa el risc de fractura vertebral i no vertebral en aquelles pacients amb major nombre de fractures prèvies o amb fractures més greus i que per tant, tenien un major risc de fractures¹⁹¹.

L'estudi inicial estava planificat per a tenir una durada de 36 mesos però va haver-se d'aturar al cap de 21 mesos de tractament a causa de la publicació de casos d'osteosarcoma en estudis amb rates Fisher que portaven un període llarg de temps rebent dosis elevades del fàrmac. Aquesta troballa no s'ha reproduït en els estudis realitzats amb humans però sí que s'ha limitat la durada del tractament per aquest motiu a dos anys.

. Fàrmacs d'acció mixta

Ranelat d'estronci

El ranelat d'estronci és l'únic fàrmac d'acció mixta aprovat per al tractament de l'osteoporosi que produeix un increment de la formació òssia i una disminució de la resorció. És una molècula formada per una part orgànica (àcid ranèlic) i dos àtoms d'estronci. La seva administració és per via oral a dosis de 2 g/dia i s'absorbeix amb una biodisponibilitat del 25%, assolint concentracions plasmàtiques màximes a les 3-5 hores de la presa del fàrmac.

Un cop al teixit ossi, els àtoms d'estronci s'absorbeixen per la superfície dels cristalls d'hidroxiapatita on poden romandre durant temps. El ranelat d'estronci incrementa l'osteoforació, la replicació dels precursors osteoblàstics i la síntesi de col·lagen¹⁹². El mecanisme exacte molecular mitjançant el qual estimula la formació òssia no està del tot clar. Pel fet que és un catió divalent amb propietats atòmiques similars al calci, se sospita que el ranelat d'estronci actua com agonista del receptor sensor del calci extracel·lular i podria així exercir accions com les que genera el calci sobre el

metabolisme ossi. Per altra banda, el ranelat d'estranci redueix la resorció òssia en disminuir la diferenciació dels osteoclasts i la seva activitat, ja sigui mitjançant la inducció d'apoptosi osteoclàstica induïda pel receptor sensor del calci o utilitzant la via RANK/RANKL/OPG, estimulants l'expressió d'OPG i reduint la de RANKL.

L'eficàcia del ranelat d'estranci sobre la densitat mineral òssia va ser avaluada principalment en els estudis STRATOS i PREVOS. En l'estudi STRATOS¹⁹³ (*Stronium Administration for Treatment of Osteoporosis*), l'administració durant 2 anys de ranelat d'estranci en dones post menopàusiques va comportar un increment significatiu de la DMO a la zona lumbar en aquestes pacients. L'estudi PREVOS¹⁹⁴ (*Prevention of Osteoporosis Study*), per altra banda, va assajar l'efecte preventiu del ranelat d'estranci sobre la pèrdua de DMO en la postmenopausa precoç. En el grup tractat amb ranelat d'estranci va observar-se un increment de la DMO tant a columna lumbar com a les regions femorals. Cal tenir en compte però, en els estudis de DXA amb ranelat d'estranci, que l'estranci incorporat a l'os disminueix la penetrància dels raigs X motivant la sobreestimació del valor de la DMO, i es considera que després de la correcció corresponent, els valors d'increment de DMO són un 50% dels referits.

L'eficàcia del ranelat d'estranci en la prevenció del risc de fractures va ser avaluada amb els estudis SOTI i TROPOS. En l'estudi SOTI¹⁹⁵ (*Spinal Osteoporosis Therapeutic Intervention*) en dones amb osteoporosi post menopàusica i amb una fractura vertebral prèvia, es va comprovar un augment significatiu de la DMO a columna lumbar i una reducció del risc d'una nova fractura vertebral d'un 41% al cap de tres anys de tractament. En el segon estudi, el TROPOS¹⁹⁶ (*Treatment of Peripheral Osteoporosis*), s'avaluava la incidència de fractures no vertebrales, evidenciant-se una reducció del risc del 16% en les pacients tractades amb ranelat d'estranci. El ranelat d'estranci però, no ha demostrat en cap dels estudis, la reducció del risc de fractura femoral.

A causa d'un increment del risc relatiu de trombosi venosa i d'embolisme pulmonar observat, ja durant el primer any de tractament i que es mantenia posteriorment, l'any 2013 l'Agència Europea del Medicament (EMA), en va restringir el seu ús en pacients amb antecedent de cardiopatia isquèmica, malaltia arterial perifèrica o malaltia cerebrovascular i també en aquells amb una hipertensió arterial no controlada.

Com ja hem vist, no tots els fàrmacs tenen la indicació per als diferents tipus d'osteoporosi. A continuació es detalla en la taula 4 la indicació de cada un dels fàrmacs explicats anteriorment⁵⁶.

Taula 4. Indicacions dels fàrmacs comercialitzats per al tractament de l'osteoporosi

Fàrmac	Indicació		
	OP postmenopàusica	OP homes	OP glucocorticoides
SERMs	√		
Alendronat	√		
Risedronat	√	√	√
Ibandronat	√		
Zoledronat	√	√	√
Denosumab	√	√	
Teriparatida	√	√	√

SERM: moduladors selectius dels receptors d'estrògens. OP: osteoporosi Denosumab indicat en homes amb supressió hormonal amb càncer de pròstata.

Per altra banda, tampoc tots ells han demostrat la reducció de tots els tipus de fractures per osteoporosi. L'evidència de la reducció de les fractures per part dels fàrmacs aprovats per al tractament de l'osteoporosi es detallen en la taula següent¹⁹⁷.

Taula 5. Evidència de la reducció de fractures en els fàrmacs indicats per la FDA

Fàrmac	Fractura vertebral	Fractura no vertebral	Fractura femoral
SERMs	√	Efecte no demostrat	Efecte no demostrat
Alendronat	√	*	√
Risedronat	√	√	*
Ibandronat	√	Efecte no demostrat	Efecte no demostrat
Zoledronat	√	√	√
Denosumab	√	√	√
Teriparatida	√	√	Efecte no demostrat

*Evidència del seu efecte però no estan indicats per la FDA. SERM: moduladors selectius dels receptors d'estrògens.

4.- OSTEOPOROSI INDUÏDA PER GLUCOCORTICOIDES

Els glucocorticoides són fàrmacs àmpliament utilitzats i eficaços com a agents antiinflamatoris i immunosupressors en diferents processos crònics com les malalties reumàtiques inflamatòries, la malaltia inflamatòria intestinal i diferents trastorns pulmonars, entre d'altres. Les malalties respiratòries constitueixen la indicació més freqüent de tractament amb glucocorticoides seguides de les malalties articulars i les cutànies. El seu ús a llarg termini s'associa a diferents efectes adversos, entre ells, la pèrdua de massa òssia i els canvis en la microarquitectura òssia que condicionen un increment de risc de fractures en els pacients que reben aquest tractament.

L'osteoporosi induïda per glucocorticoides és la segona causa més freqüent d'osteoporosi després de l'osteoporosi postmenopàusica, és la més freqüent entre les causes d'osteoporosi secundària i la causa més comuna d'osteoporosi per fàrmacs.

4.1.- Epidemiologia

S'estima que aproximadament l'1% de la població global rep tractament amb glucocorticoides orals, a una dosi superior a 2,5 mg/dia, segons un estudi a gran escala realitzat en una població del Regne Unit¹⁹⁸. Aquesta prevalença s'incrementa en població d'edat més avançada sent del 2,5% en pacients de més de 70 anys; no obstant això, d'aquests pacients, únicament un 4-5% dels pacients rebien tractament amb fàrmacs per tal de prevenir o tractar l'osteoporosi secundària.

Aproximadament un 30% dels pacients en tractament amb glucocorticoides durant un període de temps superior a 6 mesos presentarà una osteoporosi. Aquesta pèrdua òssia es produeix principalment en l'os trabecular i s'inicia ja al cap de pocs mesos de tractament. Diferents estudis han demostrat que es produeix una pèrdua òssia bifàsica, amb una disminució de massa òssia inicial ràpida, del 2 al 5% durant el primer any de tractament i posteriorment segueix una fase de pèrdua més lenta d'un 0,5 a un 1% de pèrdua de DMO anual mentre es realitza el tractament¹⁹⁹⁻²⁰¹. En finalitzar-lo, aquesta pèrdua cedeix i el risc de fractura retorna gradualment al basal.

L'increment del risc de fractures en els pacients amb osteoporosi induïda per glucocorticoides sembla ser dosi dependent, i es veu incrementat ja al tercer mes de tractament. Tot i que s'han realitzat diversos estudis al respecte, amb diferències metodològiques entre ells i per tant també amb diferents resultats, la incidència de fractures osteoporòtiques en pacients en tractament amb glucocorticoides, durant un any, pot ser de fins al 17% incrementant-se en tractaments més perllongats fins al 30-50%^{199,201}. La prevalença de fractures en l'osteoporosi induïda per glucocorticoides s'incrementa amb l'edat i se situa, en cas de les fractures vertebrals entorn del 46% als 70-79 anys i s'incrementa a un 66% a partir dels 80 anys, superiors en tots casos a la prevalença de la població general²⁰².

4.2.- Fisiopatologia

El mecanisme d'acció general dels glucocorticoides està cada cop més estudiat i més ben definit. El paper dels glucocorticoides endògens és essencial per a la vida ja que controlen l'homeòstasi d'electròlits, el metabolisme, la resposta immune així com la resposta d'estrès.

- **Efecte dels glucocorticoides endògens**

Les concentracions de glucocorticoides endògens estan regulades sistèmicament per l'eix hipotàlem-hipòfisi-suprarenal. No obstant això, l'acció dels glucocorticoides no depèn només de la seva concentració a plasma i als diferents fluids sinó també de la seva concentració en els teixits.

Els glucocorticoides són lipofílics i travessen lliurement la membrana cel·lular. En alguns teixits són metabolitzats prèviament a la unió al seu receptor per dos enzims, la 11 β -hidroxiesteroid deshidrogenasa tipus 1 (11- β HSD1) i la tipus 2 (11- β HSD2)²⁰³. La 11- β HSD1 predominantment catalitza la formació de cortisol actiu a partir de la cortisona inactiva així com la prednisona a prednisolona. La 11- β HSD2 catalitza unidireccionalment la conversió de les formes actives de glucocorticoides a les formes

inactives. El mecanisme de senyal intracel·lular dels glucocorticoides es representa en la figura 10.

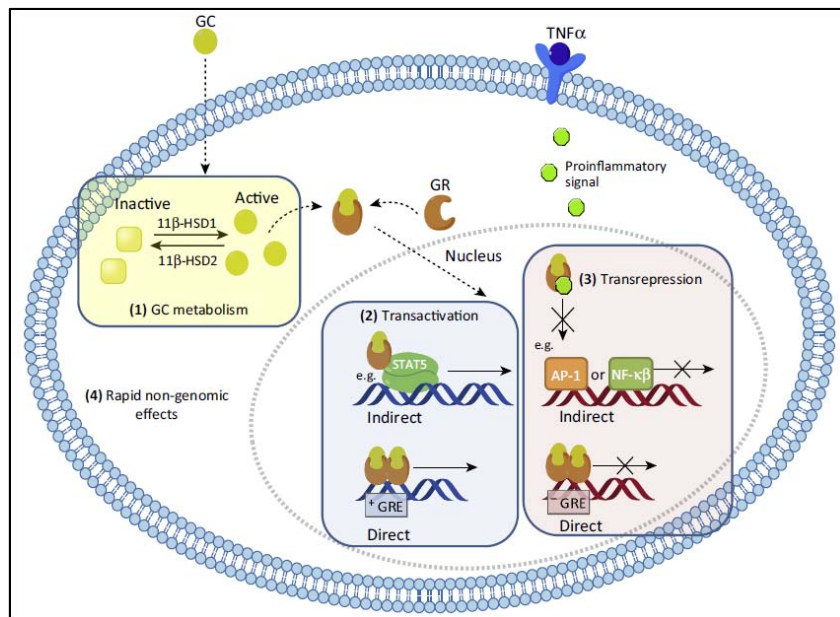


Figura 10. Mecanisme de senyal dels glucocorticoides²⁰³.

Posteriorment a la conversió intracel·lular de la forma inactiva a la forma activa, aquesta s'uneix al seu receptor (*Glucocorticoid Receptor*, GR) que indueix un canvi conformacional en el receptor permetent que el complex lligand-receptor es pugui traslladar al nucli. Ja en el nucli, aquest complex s'uneix a diferents factors de transcripció que condueixen a la inducció o inhibició de la transcripció de determinats gens diana, mitjançant dues vies d'acció, la transactivació i la transrepressió. La transactivació implica la unió del complex glucocorticoide-receptor a factors de transcripció com l'element de resposta de glucocorticoides (*Glucocorticoid Response Element*, GRE) i STAT5 (*Signal Transducer and Activator of Transcription 5*), afavorint la transcripció genètica. Per altra banda, la transrepressió implica la inhibició d'altres factors de transcripció com la proteïna activadora 1 (*Activator Protein 1*, AP-1) i el factor nuclear $\kappa\beta$ (*Nuclear Factor $\kappa\beta$* , NF- $\kappa\beta$). Principalment, els efectes anti-inflamatoris dels glucocorticoides són causats per transrepressió mentre que els efectes adversos es donen majoritàriament via transactivació^{200,203}.

Els glucocorticoides tenen també un mecanisme d'acció no genòmica per tres vies diferents²⁰³. La primera d'elles és mitjançant la unió del cortisol al seu receptor lliure, que promou l'alliberament de diferents molècules de senyalització provocant accions ràpides i no nuclears. Per altra banda, el glucocorticoide s'uneix al seu receptor de membrana recentment descobert i altera les vies de transducció determinant l'apoptosi cel·lular en minuts. I per últim, a dosis molt elevades, poden produir-se efectes inespecífics causats per interaccions fisicoquímiques entre els glucocorticoides i les membranes cel·lulars.

Tot i que alguns efectes indirectes dels glucocorticoides com la disminució de l'absorció intestinal de calci, l'increment de la calciúria, la reducció de la secreció d'hormona de creixement o alteracions en el metabolisme de les hormones sexuals poden afectar l'esquelet, el mecanisme principal pel qual els glucocorticoides l'afecten és per l'acció directa d'aquests sobre les cèl·lules òssies. Existeixen diferents estudis^{204,205} que han demostrat que els glucocorticoides afecten tant els osteoblasts com els osteòcits i osteoclasts, condicionant un increment final de l'apoptosi dels osteoblasts i osteòcits, alterant la diferenciació osteoblàstica i incrementant la vida dels osteoclasts.

- **Efecte dels glucocorticoides exògens**

Quan els glucocorticoides excedeixen les concentracions fisiològiques, que són habitualment les que s'assoleixen quan s'administren de manera exògena, tenen efecte sobre totes les cèl·lules òssies i les cèl·lules mare mesenquimatoses (figura 11).

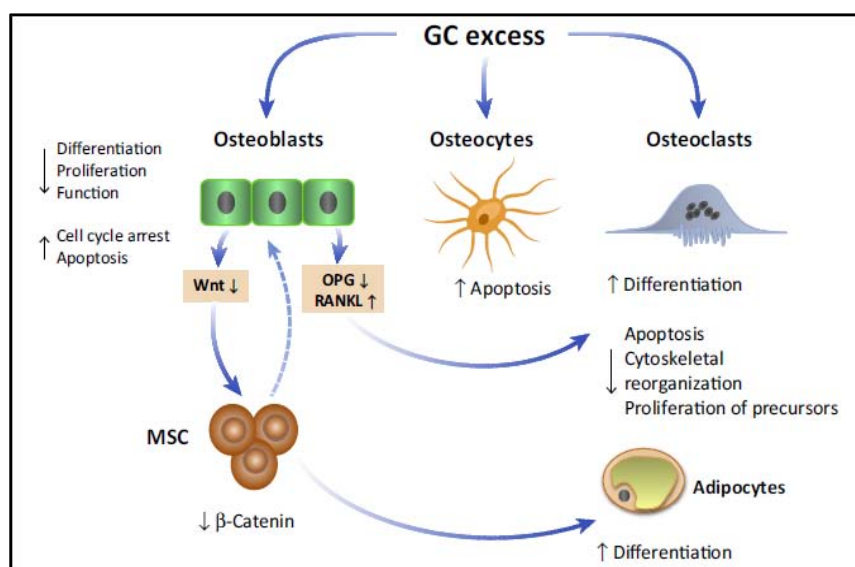


Figura 11. Efectes de l'excés de glucocorticoides sobre les cèl·lules òssies mesenquimatoses²⁰³.

Efecte dels glucocorticoides exògens sobre els osteoblasts

Està ben establert que els glucocorticoides en excés inhibeixen tant la diferenciació com la funció dels osteoblasts mentre que alhora n'indueixen la seva apoptosi, resultant en una ràpida i marcada supressió de la formació òssia.

L'exposició a concentracions suprafisiològiques de glucocorticoides suprimeix la síntesi i l'alliberament de factors de transcripció de vies específiques, com la via Wnt i la proteïna morfogenètica òssia (*Bone Morphogenetic Protein 2*, BMP-2), que a concentracions normals promouien la osteoblastogènesi. Per tant, la regulació a la baixa de la via Wnt, condueix al deteriorament de la diferenciació dels osteoblasts. Una concentració elevada de glucocorticoides, per altra banda, afavoreix la degradació de la β-catenina de manera que s'inhibeix també així la diferenciació osteoblàstica

afavorint-se la diferenciació de les cèl·lules mare mesenquimatoses a adipòcits enlloc que es diferenciïn a osteoblasts²⁰³.

Per altra banda, els glucocorticoides, mitjançant l'increment de l'expressió de diferents factors afavoridors com factors de la família Bcl-2 ó la reducció de l'expressió de β -1-integrines, condueixen a l'apoptosi dels osteoblasts²⁰⁶.

Per tant, sobre els osteoblasts, els glucocorticoides a dosis altes condicionen una potent supressió de la osteoblastogènesi, una disminució de la funció dels osteoblasts madurs, en promouen l'apoptosi cel·lular i la diferenciació de les cèl·lules mesenquimatoses a adipòcits.

Efecte dels glucocorticoides exògens sobre els osteòcits

Els osteòcits són el tipus de cèl·lules òssies més abundants i representen el 90-95% de totes les cèl·lules. Els osteòcits estan immersos en una xarxa lacunar-canalicular, que no només és un sistema d'emmagatzematge sinó que també conté una xarxa vascular que permet la comunicació i el manteniment dels osteòcits²⁰³.

Els glucocorticoides a dosis elevades condicionen una disminució de la xarxa vascular intraòssia així com una disminució del transport intra lacunar-canalicular disminuint així la viabilitat dels osteòcits. Per altra banda, l'exposició a glucocorticoides indueix l'autofàgia dels osteòcits i l'increment de la seva apoptosi mitjançant la inducció de quinases proapoptòtiques com la *Protein Tyrosine Kinase* (Pyk2) i la *Jun N-terminal Kinase* (JNK)²⁰⁷.

Efecte dels glucocorticoides exògens sobre els osteoclasts

En les fases inicials de tractament amb glucocorticoides s'evidencia un ràpid però transitori increment de la resorció òssia. Aquest increment és degut a un augment tant del nombre d'osteoclasts com de la seva activitat. En diversos estudis^{208,209} s'ha demostrat que els glucocorticoides amplien directament la vida útil dels osteoclasts retardant així la seva apoptosi, fent que amb el temps el nombre d'osteoclasts madurs sigui superior.

La formació d'osteoclasts es veu també amplificada indirectament a través dels canvis que els glucocorticoides indueixen en l'expressió gènica dels osteoblasts. En aquests, estimulen la producció de RANKL i simultàniament disminueixen l'expressió d'OPG, afavorint la via de senyalització RANKL-RANK i conduint al final a un increment de l'activitat dels osteoclasts i per tant de la resorció òssia²⁰³.

Tot i l'increment inicial de la resorció òssia, els glucocorticoides en excés semblen suprimir el nombre d'osteoclasts i la seva funció en la teràpia a llarg termini, ja que bloquegen la inducció de diferents canvis citosquelètics que es requeririen per a capacitats resortives de l'osteoclast i per altra banda, suprimeixen la proliferació dels precursors osteoclàstics.

4.3.- Risc d'osteoporosi i de fractures induïts per glucocorticoides

Els pacients que reben tractament amb glucocorticoides presenten un increment del risc de desenvolupar una osteoporosi i un risc superior de fractures. Es difícil establir una dosi mínima a partir de la qual no es produeixen efectes sobre la massa òssia, ja que s'han descrit disminucions de DMO a partir de dosis de 2,5 mg de prednisona al dia²⁰¹.

En un metanàlisi publicat l'any 2002 per van Staa²¹⁰ on s'inclouïen 56 estudis transversals i 10 estudis longitudinals, es descriu una pèrdua de densitat òssia del 2 al 3% en el primer any de tractament tant a columna lumbar com a la regió femoral. En la presència i la intensitat d'aquesta pèrdua hi influeixen tant la dosi diària de glucocorticoides com el temps d'administració.

L'osteoporosi induïda per glucocorticoides es produeix igualment en els dos gèneres. L'edat influeix sobre la rapidesa de la pèrdua òssia així com la presència de la menopausa. Altres factors de risc que poden incrementar la pèrdua òssia en aquests pacients són un IMC baix, la presència d'una malaltia de base osteopenitzant, fractures prèvies, hàbits tòxics, la història familiar de fractures, polimorfismes en el receptor dels glucocorticoides que en determinen la seva sensibilitat, un increment de l'expressió de la 11 β -HSD1, dosis més elevades de glucocorticoides i la presència d'una DMO més baixa ja a l'inici del tractament⁷⁷.

Durant els primers mesos de tractament, no es produeix només una pèrdua de DMO sinó que també s'incrementa de manera exponencial el risc de fractures que es relaciona també amb la dosi de glucocorticoides i la durada del tractament. El risc de fractures s'incrementa a dosis superiors a 5 mg/dia durant més de 3 mesos. El grau de disminució de la massa òssia no prediu la magnitud del risc de fractura, en part, a causa de l'efecte directe dels corticoides sobre la microarquitectura òssia. En el metanàlisi realitzat per van Staa, es va estimar en pacients en tractament amb glucocorticoides un risc relatiu de fractura vertebral i femoral superior al de pacients amb osteoporosi postmenopàusica. Les dades indicaven que el risc d'aquests pacients en tractament amb glucocorticoides era superior a l'esperat pel canvi de DMO i els altres factors de risc associats, per la qual cosa es considera que la relació entre el valor de T-score en la DXA i el risc de fractura és diferent que en la dona postmenopàusica i per tant, algunes guies situen el llindar a partir del qual s'iniciaria tractament per a valors de DXA de T entre -1 i -1,5 DE²¹¹. En retirar el tractament amb glucocorticoides, el risc de fractura s'observà que disminuïa independentment de la dosi acumulada.

A part dels factors de risc habituals d'osteoporosi i de fractures que poden associar-se al tractament amb glucocorticoides, un factor afegit en aquest cas al risc de fractures, és la miopatia que poden presentar els pacients secundàriament al tractament i que afavoreix el risc de caigudes i fractures.

Respecte als glucocorticoides inhalats i el seu efecte sobre l'os els resultats són disperss, desafortunadament per diferències metodològiques en el disseny dels estudis. Molts d'ells són realitzats en poblacions d'una mida mostral reduïda, estudis transversals, amb un poder estadístic baix i sovint amb grups control inapropiats. Tot i aquestes limitacions, alguns dels estudis realitzats amb dosis més elevades de

glucocorticoides inhalats i durant un període de seguiment llarg observen una tendència a la disminució en la DMO i a un increment del risc de fractures²¹².

4.4.- Diagnòstic

L'avaluació del pacient amb osteoporosi induïda per glucocorticoides implica la confirmació del diagnòstic mitjançant la densitometria òssia, la consideració dels factors de risc clínics associats independents dels glucocorticoides que determinin un increment associat del risc de fractures i la investigació d'altres possibles causes d'osteoporosi.

La utilització dels marcadors de recanvi ossi és un tema controvertit també en aquest tipus d'osteoporosi. La seva variabilitat és deguda en aquest cas, tant per l'exposició als glucocorticoides com per la mateixa malaltia de base. La disminució de l'activitat osteoblàstica en aquests pacients es reflecteix a través de la reducció de la osteocalcina, molt sensible als efectes dels glucocorticoides, la FAo i el PICP²¹³. Els marcadors de resorció com CTX augmenten durant les primeres fases de tractament però posteriorment, amb l'exposició perllongada, disminueixen.

Les fractures de baix impacte en els pacients en tractament amb glucocorticoides es poden produir amb una DMO superior a la que presenten els pacients amb una osteoporosi postmenopàusica. Per aquest motiu, tot i que no es disposa d'uns criteris diferents per a l'osteoporosi induïda per glucocorticoides, diferents guies plantegen la possibilitat d'establir un punt de tall diferent en aquest cas.

Per altra banda, s'aconsella realitzar un estudi de DXA en aquells pacients que rebran un tractament amb glucocorticoides per un període superior a 3 mesos i l'interval entre les diferents mesures, s'aconsella inferior a la resta d'osteoporosis, aproximadament al cap de 12 mesos, tenint sempre en compte les condicions individuals de cada pacient²¹⁴.

La utilització del FRAX® en els pacients amb osteoporosi induïda per glucocorticoides té diferents limitacions, entre elles, el no considerar la dosi ni la durada del tractament i la utilització del valor de DMO a coll femoral quan la pèrdua deguda als glucocorticoides es produeix principalment a la columna vertebral.

4.5.- Tractament

L'objectiu del tractament en l'osteoporosi induïda per glucocorticoides és el mateix que en l'osteoporosi deguda a altres causes, la prevenció de les fractures. Tant la prevenció com el tractament cal iniciar-los tan aviat com sigui possible.

Segons el consens de la Societat Espanyola de Reumatologia, cal iniciar mesures preventives en aquells pacients que prendran dosis equivalents a ≥ 5 mg/dia de prednisona durant més de tres mesos. Aquestes mesures preventives inclouen: a) realitzar la dosi més baixa durant el menor temps possible, b) evitar hàbits tòxics i reduir altres factors de risc modificables, c) prevenció de la pèrdua muscular i evitar les caigudes i d) la suplementació amb calci i vitamina D⁵⁶.

Seguint les recomanacions del mateix consens, el tractament farmacològic estaria indicat en pacient amb antecedent de fractura per fragilitat i en els majors de 65 anys i en aquells pacients sense fractura i menors de 65 anys s'iniciaria tractament quan en la DXA el valor de T-score fos $< -1,5$ DE.

Existeixen també altres recomanacions, com les del *American College of Rheumatology* del 2010⁷⁸, que estableixen les indicacions de tractament en funció del risc de fractura calculat pel FRAX®. Segons aquest risc sigui baix, mig o alt, la dosi i durada del tractament amb glucocorticoides, així com l'edat dels pacients, s'estableixen les recomanacions amb uns fàrmacs o altres.

Els fàrmacs que han demostrat la seva eficàcia en el tractament de l'osteoporosi induïda per glucocorticoides i en tenen la indicació són el risedronat, el zoledronat i la teriparatida. Tot i no tenir-ne la indicació, està àmpliament acceptat l'ús també d'alendronat i l'ibandronat com a tractament.

El tractament amb risedronat ha demostrat la seva eficàcia per a la prevenció d'una pèrdua de massa òssia tant en pacients que inicien tractament amb glucocorticoides com en pacients ja tractats durant temps. L'increment de DMO observat, en un estudi en pacients tractats a llarg termini amb glucocorticoides i en tractament amb risedronat va ser del 4,6% comparat amb els tractats amb placebo, tant a columna lumbar com a coll femoral²¹⁵ i la reducció del risc de fractures vertebrals va ser de fins al 70%, sense diferències significatives en les fractures no vertebrals²¹⁶.

El tractament amb zoledronat ha demostrat també la seva eficàcia en la prevenció i tractament de l'osteoporosi induïda per glucocorticoides, sent més efectiu inclús que el tractament amb risedronat, com demostra un estudi comparatiu entre els dos fàrmacs²¹⁷. A l'any de tractament, els pacients tractats amb zoledronat presenten un increment del 4% de DMO a columna lumbar respecte el 2,7% d'increment dels pacients tractats amb risedronat. Referent al risc de fractures, en aquest estudi no van evidenciar-se diferències entre els dos fàrmacs.

El tractament amb alendronat ha demostrat, en un estudi²¹⁸ realitzat en un grup de 477 pacients en tractament amb glucocorticoides, un increment de la DMO a columna lumbar i a coll femoral, ja a l'any de tractament i mantenint-se aquest increment al cap de 2 anys de seguiment. Per altra banda, ha demostrat també la reducció del risc de fractures comparat amb placebo 2 anys després de tractament sent la incidència de fractures vertebrals en els pacients tractats de 0,7% enfront del 6,8% dels tractats amb placebo; sense observar-se però una reducció del risc de fractures no vertebrals²¹⁹.

Els efectes d'ibandronat han estat estudiats en pacients trasplantats cardíacs i en tractament amb glucocorticoides. A l'any de tractament, els valors de DMO a columna lumbar es van mantenir estables mentre que els pacients tractats amb placebo van presentar una disminució de la DMO del 25%. Les diferències van ser també significatives en el nombre de fractures vertebrals morfomètriques²²⁰. Tot i així, l'ibandronat no és un fàrmac aprovat per al tractament de l'osteoporosi induïda per glucocorticoides.

L'eficàcia del tractament amb teriparatida en el tractament d'aquest tipus d'osteoporosi ha estat demostrada en diferents estudis^{221,222}. En un d'ells, on es

compara el tractament amb teriparatida amb alendronat, al cap de 18 mesos de tractament, va observar-se un increment de DMO a columna lumbar superior en els pacients tractats amb teriparatida respecte als tractats amb placebo, del 7,2% i 3,4%, respectivament. Va evidenciar-se també una reducció del nombre de pacients amb noves fractures vertebrals, sent del 0,6% en els tractats amb teriparatida enfront del 6,1% en els tractats amb alendronat sense observar-se diferències en la disminució del risc de fractures no vertebrals²²². El tractament amb teriparatida restaura el volum trabecular ossi, incrementa la formació òssia així com la seva resistència. Basant-nos en la patogènesi de l'osteoporosi induïda per glucocorticoides, on es produeix sobretot una disminució de la formació òssia, la teriparatida, a causa del seu efecte anabòlic, seria una bona opció de tractament en aquests pacients. La seva eficàcia com s'ha demostrat és superior als bifosfonats^{172,221} però el seu cost elevat i el fet que la seva administració sigui en injecció diària, fa que el seu ús es contempli principalment en aquells pacients amb un risc més elevat.

5.- OSTEOPOROSI EN EL TRASPLANTAMENT PULMONAR

A mesura que el trasplantament pulmonar ha esdevingut un tractament efectiu i ha augmentat la supervivència dels pacients amb una malaltia pulmonar en fase avançada, ens trobem amb diferents patologies associades, secundàries a la patologia de base o bé associades al tractament immunosupressor. D'aquestes, per la seva freqüència i l'elevada morbiditat associada, s'ha de tenir especialment en compte l'osteoporosi.

5.1.- Osteopatia en candidats a trasplantament pulmonar

L'osteoporosi en el pacient trasplantat pulmonar és una complicació que es pot presentar ja prèviament al trasplantament, condicionada per factors de risc individuals, per la malaltia de base que motiva el trasplantament o pels tractaments rebuts. Posteriorment al trasplantament, aquesta osteoporosi pot agreujar-se sobretot els primers mesos per diferents condicionants que es detallaran en aquest apartat.

5.1.1.- Factors de risc pretrasplantament pulmonar

L'osteoporosi és una complicació molt freqüent, observada en un 29-61% dels pacients en l'etapa final de la malaltia pulmonar que resten a l'espera d'un trasplantament pulmonar⁹⁶.

En la presència d'osteoporosi en els pacients candidats a trasplantament pulmonar hi intervenen diversos factors, com les característiques intrínseques de l'individu i altres factors relacionats amb la malaltia de base pulmonar i el seu tractament, que poden afavorir el desenvolupament d'aquesta patologia òssia.

Els factors pretrasplantament que condicionen una pèrdua de massa òssia i un increment del risc de fractures són, principalment: una edat avançada, ser dona post menopàusica, el tipus de malaltia pulmonar prèvia, un baix pes corporal, una mala

alimentació, un hipogonadisme tant en homes com en dones conseqüència de la malaltia crònica, l'abús de tòxics com tabac i alcohol i el dèficit de vitamina D.

En un estat avançat de moltes de les malalties pulmonars es donen algunes condicions que afavoreixen també aquesta pèrdua de massa òssia. Un dels factors principals en la major part dels pacients és el tractament previ amb glucocorticoides. Altres condicions també importants són el repòs perllongat a causa de la limitació funcional dels pacients respiratoris implicant una inadequada càrrega mecànica de l'esquelet, la hipoxèmia i la hipercàpnia així com altres factors més específics de cada patologia com en la fibrosi quística, que seran detallats posteriorment.

L'efecte de tots aquests factors pretrasplantament sobre el metabolisme ossi condicionaran no només l'afectació de la densitat mineral òssia i el risc de fractures pretrasplantament sinó també la pèrdua òssia que es produeix després del trasplantament. Una disminució més marcada en la DMO i un ús més elevat de glucocorticoides pretrasplantament s'han associat a un risc més elevat de fractures, tant abans com després del trasplantament pulmonar²²³.

5.1.2.- Osteoporosi en les malalties pulmonars

La patogènesi de la pèrdua òssia pretrasplantament, com hem vist, és multifactorial. Entre les múltiples causes, la malaltia respiratòria de base que condiciona el trasplantament és un factor molt important.

La **malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC)** és una de les patologies que en la seva fase avançada més s'associa a una pèrdua de massa òssia. Segons la població estudiada, s'ha observat que entre el 27% i el 67% dels pacients amb MPOC tenen una baixa massa òssia, fins i tot en una de les cohorts, la prevalença d'osteoporosi va ser del 69%²²⁴. Per tant, el risc de fractures s'eleva també en aquests pacients, observant-se fins a un 63% d'ells amb fractura vertebral. Les fractures vertebrals dorsals són en aquest cas més importants, ja que s'ha estimat que cada fractura vertebral condueix a una disminució del 9% en predir la capacitat pulmonar vital forçada²²⁵.

Tot i que el tractament amb glucocorticoides és el factor de risc més important en aquests pacients, s'ha observat que fins i tot aquells que no en reben, presenten un risc més elevat d'osteoporosi, per tant, són diversos els factors que poden explicar la pèrdua de massa òssia en els pacients amb MPOC. Entre la resta de factors de risc en aquests malalts cal destacar el tabaquisme, un IMC baix i una pèrdua progressiva de pes, la limitació a l'exercici i la immobilitat. També hi contribueixen la malnutrició, el dèficit de vitamina D, la resposta inflamatòria condicionada a la malaltia i possiblement la hipoxèmia, que influeix l'expressió de diferents factors i productes estimuladors dels osteoblasts com runx2, osteocalcina, FA i el col·lagen tipus I, jugant un paper tant en la pèrdua de pes com en l'estimulació de la resorció òssia²²⁶.

Aquests factors de risc s'han relacionat amb la presència d'osteoporosi en els pacients MPOC en diversos estudis^{224,225,227}, destacant-se en alguns d'ells, la gravetat de l'afectació pulmonar com un factor important. En pacients amb un estat de la malaltia pulmonar més avançat (*Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*, GOLD III-IV) o amb un volum espiratori forçat (FEV1) menor, s'observà que la presència d'osteoporosi era més freqüent, que presentaven uns valors de DMO

menors i un major risc de fractures²²⁸⁻²³⁰. Per altra banda, en un estudi que avaluava la microarquitectura òssia en pacients amb MPOC no tractats amb glucocorticoides, s'observà que presentaven una disminució del volum trabecular respecte als controls amb un menor nombre de trabècules, disminució del seu gruix i de la interconnectivitat i també, una disminució del gruix de l'os cortical amb un augment de la seva porositat i una disminució de la taxa d'aposió mineral. Aquestes anomalies de la microarquitectura òssia van relacionar-se tant amb la durada i la intensitat de l'hàbit tabàquic com amb la gravetat de la malaltia pulmonar²²⁵.

Una altra de les patologies pulmonars més associades a un increment del risc d'osteoporosi és la **fibrosi quística (FQ)**. Els estudis realitzats en adults amb FQ demostren que entre 1/3 i 2/3 dels pacients presenten una disminució significativa del contingut mineral ossi, tant en l'os trabecular com en el cortical, degut no únicament a una pèrdua de DMO condicionada pels factors de risc relacionats amb la patologia sinó també a un menor pic de massa òssia assolit durant la infància i l'adolescència^{212,231}.

Els factors de risc de baixa massa òssia associats específicament a aquesta patologia són el retard puberal, la insuficiència pancreàtica, la malnutrició crònica, la inactivitat física, la malabsorció de calci i de vitamina D, malalties infeccioses associades, el tractament amb glucocorticoides, la gravetat de la malaltia i el desenvolupament precoç d'un hipogonadisme. S'ha evidenciat que aquests pacients presenten també un increment d'algunes citocines, com el TNF α i l'interferó β , que tenen un efecte estimulant de l'activitat osteoclàstica²³².

La **limfangioleiomiomatosi (LAM)** és una malaltia pulmonar rara que afecta quasi exclusivament a dones joves en edat fèrtil. Es caracteritza per la proliferació de cèl·lules musculars llises atípiques en l'interstici pulmonar i al voltant de les estructures broncovasculares i per la formació de quists al parènquima pulmonar, condicionant una pèrdua progressiva de la funció pulmonar. La causa de la malaltia és encara desconeguda, però el fet que afecti fonamentalment a dones, que empitjori en l'embaràs, amb la menstruació i amb l'ús d'estrògens suggereix la implicació de les hormones femenines en la seva patogènia²³³. Són pocs els estudis que avaluen la freqüència d'osteoporosi en pacients amb LAM. Un d'ells, que inclou 211 pacients, evidencia una disminució de DMO en aproximadament el 60% dels pacients, relacionant-se principalment aquesta pèrdua amb un dèficit d'estrògens i la gravetat de la malaltia pulmonar²³³.

Les **malalties pulmonars intersticials difuses (MPID)** engloben diferents patologies pulmonars caracteritzades per una inflamació pulmonar i cert grau de fibrosi. La prevalença d'osteoporosi i dels seus factors de risc no és del tot coneguda. En un estudi²³⁴ s'observà que la prevalença d'osteoporosi en aquests pacients era del 13%, inferior a l'observada en pacients amb MPOC, FQ o LAM. Els factors principals de baixa massa òssia associats a aquests pacients eren un IMC baix, el tractament amb glucocorticoides, l'alteració de la funció pulmonar i la baixa capacitat d'exercici.

En els pacients amb **hipertensió pulmonar (HTP)**, primària o secundària, s'ha observat també un increment del risc d'osteoporosi, tot i que menor que els pacients amb MPOC o FQ. El 60% dels pacients en espera d'un trasplantament pulmonar amb

HTP, presenten una disminució de la DMO, relacionant-se aquesta amb una baixa activitat física, una disminució del IMC, la gravetat de la malaltia, entre altres causes comunes a totes les malalties pulmonars. En la HTP, la pèrdua de DMO pot ser, per altra banda, deguda a un hiperparatiroidisme secundari o a una alteració de la vitamina D per una cirrosi cardíaca. Aquesta pèrdua pot ser fins i tot deguda a factors genètics, com mutacions descrites en la línia germinal del receptor tipus 2 de la proteïna morfogenètica òssia (BMP-2)²³⁵. La prevalença d'osteoporosi s'ha descrit superior en aquells pacients amb HTP secundària a esclerodèrmia per la discapacitat funcional superior d'aquests pacients²³⁶.

5.2.- Osteopatia en el post trasplantament pulmonar

En l'osteoporosi post trasplantament pulmonar hi intervenen diversos factors, intrínsecs a l'individu i altres relacionats amb la malaltia de base, com ja s'ha descrit, que poden influir en la pèrdua de massa òssia del pacient. No obstant això, el principal factor desencadenant de pèrdua de massa òssia post trasplantament és el tractament immunosupressor, sobretot amb glucocorticoides.

5.2.1.- Mecanismes de pèrdua òssia

Tot i que el nombre d'estudis^{127,128,237-239} que es disposen realitzats en pacients trasplantats pulmonars és reduït, en tots ells s'objectiva que la pèrdua òssia es produeix predominantment els primers sis mesos posteriors al trasplantament, coincidint sobretot amb la immobilització i l'administració de dosis elevades d'immunosupressors. Posteriorment, aquesta pèrdua s'atenua i fins i tot pot produir-se una certa recuperació de la densitat mineral òssia.

La prevalença d'osteoporosi és molt elevada en receptors de trasplantaments pulmonars, amb taxes que poden arribar en algunes series fins a un 73%. Durant el primer any posterior al trasplantament és quan es produeix una disminució de la DMO més marcada, situant-se la taxa de pèrdua de massa òssia a columna lumbar i a coll femoral entre el 2 i el 5%. Les taxes de fractures són també elevades durant aquest primer any, oscil·lant entre el 18% i el 37%, fins i tot en pacients que rebien tractament antiresortiu⁹⁶. En un estudi a 10 anys de seguiment en pacients trasplantats pulmonars, la supervivència dels quals va ser del 29%, s'observà que l'11% dels pacients presentaven alguna fractura vertebral²⁴⁰.

En els pacients candidats a un trasplantament pulmonar s'ha descrit una correlació negativa entre la densitat mineral òssia i la dosi acumulada de glucocorticoides i la durada del tractament, tant en el període previ com al posterior al trasplantament¹²⁴. En aquesta pèrdua de massa òssia post trasplantament es diferencien dues fases en funció de la dosi administrada de glucocorticoides tal com es presenta en la figura 12.

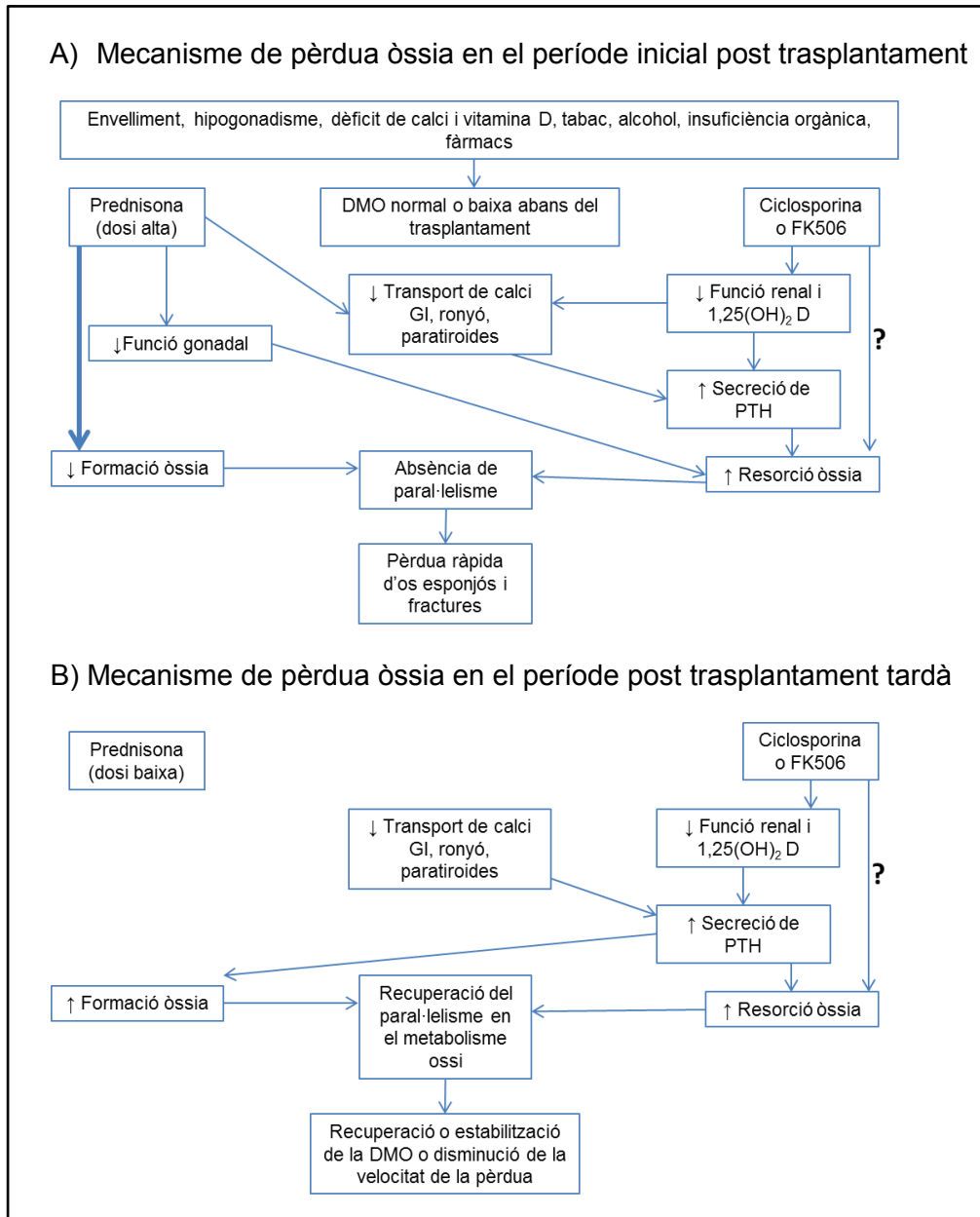


Figura 12. Mecanisme de pèrdua òssia en el post trasplantament. Adaptat de Kulak i cols¹²⁴.

Durant els primers sis mesos després del trasplantament (esquema A) les dosis elevades de glucocorticoides suprimeixen profundament la formació òssia. En aquest període, s'ha observat en tots els estudis realitzats, que es suprimeixen els marcadors sèrics de formació òssia, en particular la osteocalcina. Per altra banda, s'objectiva un increment dels marcadors de resorció òssia durant el mateix interval de temps, probablement degut, en part, als efectes dels glucocorticoides que incrementen la síntesi osteoblàstica de RANKL i redueixen la síntesi osteoblàstica d'OPG. L'increment dels marcadors de resorció és degut també als efectes supressors dels glucocorticoides sobre l'eix hipotàlem-hipòfisi-suprarenal i del transport del calci intestinal, a túbuls renals i paratiroides. En aquesta primera fase, el tractament amb CsA i amb FK pot afectar la funció renal condicionant una disminució de la síntesi

d'1,25 (OH)₂ D amb la qual cosa s'inhibeix també el transport de calci intestinal. Aquesta alteració de la funció renal pot originar també increments secundaris de la secreció de PTH augmentant així la resorció òssia.

Durant aquesta fase doncs, es produeix una ràpida pèrdua de la massa òssia amb una taxa de fractures elevada.

A mesura que les dosis de glucocorticoides disminueixen per sota de 5 mg/dia de prednisona o els seus equivalents, es va recuperant la funció dels osteoblasts i s'inverteixen els efectes supressors de la formació òssia (esquema B). No obstant això, romanen els efectes deguts a la CsA i al FK i la resorció òssia es manté elevada. En aquest moment, per l'augment de la formació òssia coexistent, es produeix una recuperació del paral·lelisme del cicle de remodelat de manera que s'alenteix la taxa de pèrdua òssia podent-se fins i tot observar una certa recuperació de la densitat òssia.

5.2.2.- Efectes dels fàrmacs immunosupressors

El tractament immunosupressor en el trasplantament pulmonar ha de complir l'objectiu d'evitar la reacció de rebuig tant agut com crònic. El primer període de tractament, se situa en el postoperatori immediat i es considera de màxim risc de rebuig agut. El segon període, o de manteniment, segueix a l'anterior i en ell el risc de rebuig agut és ja menor.

En el primer període es realitza una combinació de diferents fàrmacs, entre els quals s'inclouen principalment els glucocorticoides, la ciclosporina A, l'azatioprina, el tacrolimus i el micofenolat mofetil. Una de les pautes àmpliament utilitzada és la combinació de glucocorticoides amb ciclosporina A i azatioprina. Els últims anys s'ha substituït la ciclosporina A pel tacrolimus i l'azatioprina pel micofenolat mofetil. La immunosupressió en el període de manteniment, es basa en les mateixes combinacions però a dosis inferiors per tal de minimitzar alguns efectes secundaris dels fàrmacs i aconseguir al mateix temps l'estat immunosupressor ideal²⁴¹.

Els efectes secundaris del tractament amb glucocorticoides en l'esquelet ja han estat revisats anteriorment, per tant, aquest apartat en centrarà en la revisió de l'efecte sobre la densitat mineral òssia de la resta de fàrmacs utilitzats com a immunosupressors.

- **Inhibidors de la calcineurina**

Els inhibidors de la calcineurina han millorat la supervivència de l'empelt posteriorment al trasplantament²⁴². Tant la ciclosporina (CsA) com el tacrolimus (FK) són potents immunosupressors que exerceixen els seus efectes a través de la inhibició de les cèl·lules T, suprimint així l'alliberament d'interleucina 2 (IL-2).

La CsA és un polipèptid cíclic aïllat a partir del fong *Tolypocladium inflatum* Gams que mitjançant la seva unió a citocines citoplasmàtiques (ciclofilina) penetra al nucli dels limfòcits T i inhibeix l'activitat de la calcineurina, una fosfatasa d'aquests limfòcits T. El FK, mitjançant la unió a la citocina citoplasmàtica *FK binding protein* (FKBP) realitza la mateixa acció. Amb la inhibició de la calcineurina se suprimeix l'activació de les cèl·lules T i per tant, la producció i l'alliberament de la IL-2 i altres citocines²⁴³.

Els efectes aïllats d'aquests fàrmacs sobre l'os són encara força desconeguts, ja que generalment s'utilitzen junt amb els glucocorticoides dificultant que es pugui atribuir l'efecte a un fàrmac o altre. Estudis recents han suggerit que la calcineurina pot regular la diferenciació tant d'osteoblasts com d'osteoclasts⁹⁶.

La **ciclosporina A** pot causar una pèrdua òssia per efecte directe sobre la calcineurina expressada en els osteoclasts o indirecte mitjançant alteracions en la funció de les cèl·lules T. Si bé els estudis *in vitro* amb CsA han demostrat que el fàrmac inhibeix la resorció òssia en l'os cultivat, altres estudis *in vivo* en rates suggereixen que la CsA té efectes independents en el metabolisme ossi que poden contribuir a la pèrdua de massa òssia posterior al trasplantament⁹⁴.

En rates s'ha observat que l'administració de CsA produeix una pèrdua significativa d'os trabecular, un increment marcat de la resorció i la formació òssies i un augment de les concentracions d'osteocalcina i 1,25 (OH)₂D. Encara que aquests resultats en animals suggeririen que la CsA pot ser en part responsable de l'elevat recanvi ossi en el post-trasplantament, determinats estudis realitzats en humans han demostrat resultats contradictoris. Alguns d'ells, realitzats en pacients trasplantats renals, en tractament amb CsA però sense glucocorticoides, no van observar una pèrdua òssia^{244,245}. Per contra, són dos els estudis que objectiven resultats diferents. En un d'ells, també en pacients trasplantats renals, s'observà la mateixa taxa de pèrdua òssia en pacients tractats amb CsA en monoteràpia que en els tractats amb una combinació de glucocorticoides i azatioprina²⁴⁶. En l'altre, la dosi acumulada de CsA va associar-se a una pèrdua òssia durant dos anys de seguiment posttrasplantament, independentment dels efectes dels glucocorticoides²⁴⁷.

El **tacrolimus**, pot causar una pèrdua d'os trabecular en rates⁹⁴, però els seus efectes en humans no han estat ben estudiats.

En algun estudi realitzat en pacients trasplantats cardíacs i hepàtics va observar-se una pèrdua òssia ràpida en els pacients tractats amb FK, no obstant això, aquesta sembla menor que la provocada per la CsA^{248,249}. També en pacients trasplantats hepàtics, va evidenciar-se que aquells pacients que rebien tractament amb FK en comparació als pacients tractats amb CsA, van estar exposats a una menor dosi de glucocorticoides i van presentar una DMO significativament superior a coll femoral a dos anys posttrasplantament²⁵⁰. En un altre estudi realitzat en pacients trasplantats renals van observar-se resultats similars²⁵¹. Per tant, basant-nos en els resultats d'aquests treballs, el tractament amb FK pot suposar un benefici per a l'os, ja que permet un menor ús de glucocorticoides.

- **Agents antimetabòlics**

Es disposa de poca informació sobre l'efecte d'aquests altres immunosupressors sobre el metabolisme ossi. Es considera que pel seu efecte estalviador de glucocorticoides poden protegir l'os, però el seu efecte directe sobre la massa òssia és menys conegut.

L'**azatioprina** (AZA) és un derivat de la 6-mercaptapurina que actua com antimetabòlit específic en la fase de síntesi del cicle cel·lular. Actua com un anàleg purínic i inhibeix la síntesi i la funció de l'àcid desoxiribonucleic (ADN) i per tant suprimeix la proliferació dels limfòcits activats, principalment els limfòcits T. Un estudi

realitzat en rates en tractament amb azatioprina, durant un període curt de temps, en comparació amb CsA, va observar únicament alteracions en els marcadors de formació òssia (osteocalcina) però no sobre els paràmetres histomorfomètrics²⁵². En canvi, un altre estudi en el qual es comparava per histomorfometria la massa òssia de rates tractades amb AZA respecte a altres tractades amb AZA i alendronat, es va evidenciar com aquelles tractades únicament amb AZA presentaven una alteració del remodelat ossi, amb una inhibició de la formació òssia i de la mineralització. En canvi, aquelles rates tractades conjuntament amb alendronat es van prevenir aquests canvis provocats per l'administració d'AZA²⁵³.

El **micofenolat mofetil** (MF) és el precursor del fàrmac actiu l'àcid micofenòlic, també comercialitzat. El micofenolat mofetil inhibeix un enzim, la inosina monofosfat deshidrogenasa, que és precisa per a la síntesi de la guanina, un nucleòtid important en l'estructura dels limfòcits. Així, els limfòcits depleccionats d'aquests nucleòtids es queden paralitzats en la fase S del cicle cel·lular i no poden proliferar. A més, l'àcid micofenòlic induïx l'apoptosi de les cèl·lules T i suprimeix l'expressió de molècules d'adhesió endotelials, dificultant l'adherència dels limfòcits²⁵⁴.

Estudis realitzats *in vivo* en rates no han evidenciat que el tractament amb micofenolat mofetil alteri el metabolisme ossi o condicioni una pèrdua de massa òssia²⁵⁵. No obstant això, un estudi més recent d'histomorfometria en pacients trasplantats renals en tractament amb glucocorticoides i micofenolat mofetil, sense combinar-se amb CsA, ha observat un increment del recanvi ossi²⁴³.

- **Altres fàrmacs**

El **sirolimus o rapamicina** per a realitzar la seva acció forma un complex amb la immunofilina FKBP12, que interfereix en la funció d'un enzim, el p70S6 quinasa, que regula la síntesi proteica necessària per a la proliferació cel·lular. En inhibir aquesta quinasa paralitza el cicle cel·lular en la fase G1 sense arribar a la fase S. Bloqueja així la proliferació de les cèl·lules T, les cèl·lules B i la síntesi d'immunoglobulines.

Determinats estudis *in vitro* amb sirolimus suggereixen que aquest fàrmac inhibeix la proliferació i la diferenciació dels osteoclasts²⁵⁶. En rates, no s'ha observat que el sirolimus provoqui una pèrdua òssia després de 14 dies de tractament, però en administrar-se 28 dies, el sirolimus sembla que preservava l'os, ja que es mantenia el volum trabecular i no s'observaven canvis en les concentracions d' $1,25(\text{OH})_2\text{D}$ o d'osteocalcina. No obstant això, en un altre estudi realitzat en rates tractades amb dosis elevades de sirolimus es va observar una pèrdua d'os cortical sense canvis en el gruix trabecular²⁵⁷.

Els estudis en humans són escassos i principalment realitzats en pacients trasplantats renals. En un d'ells es demostra *in vitro* que el tractament amb sirolimus redueix els marcadors d'activitat osteoclàstica juntament amb una disminució de la seva maduració. En aquest estudi es suggereix que el sirolimus contrarestarà els efectes d'altres fàrmacs com els glucocorticoides o els inhibidors de la calcineurina en el desenvolupament d'osteoporosi²⁵⁸.

L'**everolimus** comparteix amb el sirolimus una estructura i un mecanisme d'acció similar. Exerceix la seva acció també en bloquejar intracel·lularment el senyal produït per les citocines que és necessària per a la replicació cel·lular. En comparació amb el

sirolimus, l'everolimus té una major biodisponibilitat i una semivida d'eliminació més curta, pel que permetria un ajust més ràpid de la dosi²⁵⁹.

L'everolimus, igual que el sirolimus, pot tenir una influència sobre la proliferació i la diferenciació dels osteoblasts o en la disminució de la resorció òssia. S'ha observat, que en rates ooforectomitzades, l'everolimus redueix la pèrdua d'os esponjós per la disminució de la resorció òssia mitjançada pels osteoclasts²⁶⁰.

5.3.- Prevenció i control de l'osteoporosi en el trasplantament pulmonar

Com ja s'ha destacat prèviament, els pacients en espera d'un trasplantament pulmonar tenen una elevada prevalença d'osteoporosi, d'osteopènia i d'anomalies del metabolisme ossi. Aquestes alteracions s'accentuen de forma important quan el pacient se sotmet al trasplantament. Per tal de minimitzar el risc d'osteoporosi i fractures en aquests pacients, cal fer especial èmfasi en la seva prevenció, tant abans com després del trasplantament.

5.3.1.- Pretrasplantament

Prèviament al trasplantament pulmonar, donats els resultats dels estudis realitzats en pacients candidats a un trasplantament pulmonar, és recomanable que tots els pacients siguin avaluats per detectar possibles alteracions del metabolisme ossi¹²². És recomanable la realització d'una densitometria òssia així com de radiografies de columna dorsal i lumbar així com la determinació dels paràmetres analítics del metabolisme ossi per detectar si presenta ja una alteració de la DMO, fractures o altres causes d'osteoporosi secundària. És convenient instar als pacients a modificar aquells hàbits o estil de vida que puguin ser perjudicials i tractar aquelles alteracions que podrien incrementar la pèrdua de massa òssia.

En pacients en llista d'espera de trasplantament pulmonar s'aconsella si presenten osteopènia o osteoporosi, un tractament preventiu amb suplementes de calci i vitamina D i en aquells que sigui necessari, especialment si reben tractament amb glucocorticoides, considerar un tractament osteoactiu, com bifosfonats orals. Es considera que un trasplantament efectuat quan el pacient està rebent tractament amb bifosfonats pot prevenir l'increment de la resorció òssia que es produeix immediatament després del trasplantament i, en teoria, pot mitigar la pèrdua òssia en el posttrasplantament⁹⁶.

5.3.2.- Post trasplantament

La majoria dels estudis en pacients trasplantats pulmonars han demostrat que la pèrdua de massa òssia posterior al mateix és més ràpida, amb una incidència de fractures també elevada tot i ser pacients, alguns, amb una DMO normal. Per tant, també en el post trasplantament, és important valorar aquests pacients i instaurar tractament preventiu.

Els pocs assajos terapèutics dels quals es disposa en aquests pacients han estat principalment dirigits a estudiar l'eficàcia la vitamina D i als fàrmacs antiresortius, en particular els bifosfonats^{128,238,239,261-263}.

Els metabòlits de la vitamina D mitiguen la pèrdua de massa òssia post trasplantament invertint el trastorn de l'absorció intestinal de calci induït pels glucocorticoides i frenant l'hiperparatiroidisme secundari.

En un estudi aleatoritzat i controlat amb placebo en pacients trasplantats cardíacs i pulmonars, es va observar que en els pacients que rebien tractament amb calcitriol (1,25 (OH)₂D) durant 12 o 24 mesos, la pèrdua òssia a columna lumbar no va ser diferent dels pacients tractats amb placebo. A coll femoral, la pèrdua òssia en el grup que completaven el tractament de 24 mesos amb calcitriol era significativament menor que els pacients tractats amb placebo, amb una taxa de fractures també menor però sense significació estadística²⁶⁴.

Per altra banda, els bifosfonats intravenosos han demostrat que prevenen la pèrdua de massa òssia tant a columna lumbar com a coll femoral en pacients amb diferents tipus de trasplantament²⁶⁵⁻²⁶⁷, inclòs el trasplantament pulmonar^{261,263}. Aris i cols.²⁶¹ demostren en pacients amb fibrosi quística sotmesos a un trasplantament pulmonar, un increment de DMO d'aproximadament el 8% tant a columna lumbar com a coll femoral en els pacients tractats amb pamidronat en comparació a un increment del 2,6% a columna lumbar i del 0,3% a coll femoral en els tractats únicament amb calci i vitamina D. Un altre estudi que valora pacients abans i després del trasplantament pulmonar, tractats amb pamidronat, teràpia hormonal substitutiva o suplementes de calci i vitamina D, demostra que el tractament antiresortiu disminueix la pèrdua òssia a columna lumbar durant els sis primers mesos de tractament i porta a un increment de DMO a l'any, sent aquestes diferències significatives a columna lumbar respecte al grup tractat amb suplementes de calci i vitamina D²⁶³.

Els bifosfonats orals han demostrat també la seva eficàcia en el tractament de l'osteoporosi en el trasplantament pulmonar. Un estudi realitzat amb alendronat demostrava que la disminució de DMO 8 mesos després del trasplantament era inferior en els pacients tractats amb alendronat respecte als controls^{128,265}. En un altre treball que valora el tractament abans o després del trasplantament, s'objectivà que les pacients dones que rebien tractament amb alendronat prèviament al trasplantament presentaven valors de T-score menors que aquelles que feien únicament tractament amb pamidronat post trasplantament²³⁸.

No es disposen d'estudis amb fàrmacs diferents dels bifosfonats que valorin la seva eficàcia en la prevenció o en el tractament de l'osteoporosi en el pacient trasplantat pulmonar.

Es recomana doncs, per totes aquestes evidències, un seguiment estricte tant dels pacients candidats a un trasplantament pulmonar com posteriorment al mateix per tal de minimitzar el risc d'osteoporosi i les conseqüents fractures amb les seves complicacions. En aquells pacients amb una baixa massa òssia i amb factors de risc associats caldrà també considerar l'inici d'un tractament osteoactiu.

6.- TRASPLANTAMENT PULMONAR

El trasplantament pulmonar és una opció de tractament ben consolidada en pacients amb una malaltia respiratòria crònica avançada. Està implantat en la majoria dels països desenvolupats des de fa més de 20 anys. Es pot establir un càlcul aproximat que situa l'activitat mundial de trasplantaments pulmonars aproximadament entre els 2.900-3.000 per any. A Espanya, un país líder en generació d'òrgans gràcies a una societat conscienciada i a un sistema de coordinació de bon funcionament, el trasplantament pulmonar ha tingut un desenvolupament en consonància amb la resta del món. Espanya representa aproximadament el 0,8% de la població mundial i realitza el 6% dels trasplantaments pulmonars que es fan anualment en el món. La proporció de població atesa en cada un dels centres autoritzats a Espanya per a la realització d'un trasplantament pulmonar és de 6,7 milions, amb una taxa de trasplantament pulmonar de 5,6 per milió de població. Aquesta taxa és inferior a la d'Estats Units, de 6,1 per milió de població però per sobre de la mitjana de la Unió Europea que va ser de 3,6 trasplantaments per milió d'habitants l'any 2013. A Catalunya, aquesta taxa va ser l'any 2012, amb 66 trasplantaments pulmonars, de 8,7 trasplantaments per milió d'habitants, superior a la de la resta d'Espanya²⁶⁸.

A l'estat espanyol són set els centres autoritzats actualment per a la realització d'un trasplantament pulmonar, aquests són l'Hospital Universitari Vall d'Hebron, l'Hospital Universitari Puerta de Hierro-Majadahonda, l'Hospital Universitari i Politècnic La Fe, l'Hospital Universitari Reina Sofia, l'Hospital Universitari Marqués de Valdecilla i l'Hospital Universitari A Coruña.

El nombre de trasplantaments pulmonars realitzats a Espanya des de l'any 1993 fins al 2014²⁶⁸ es detallen en la figura 13.

Durant l'any 2014 s'han realitzat en aquests set centres 262 trasplantaments pulmonars, la qual cosa suposa que des de l'any 1990 que va ser quan es va efectuar el primer trasplantament pulmonar, se n'han practicat un total de 3.487. D'aquests, són 808 els pacients que s'han trasplantat a Catalunya, a l'Hospital Vall d'Hebron, l'únic centre autoritzat en la nostra comunitat autònoma.

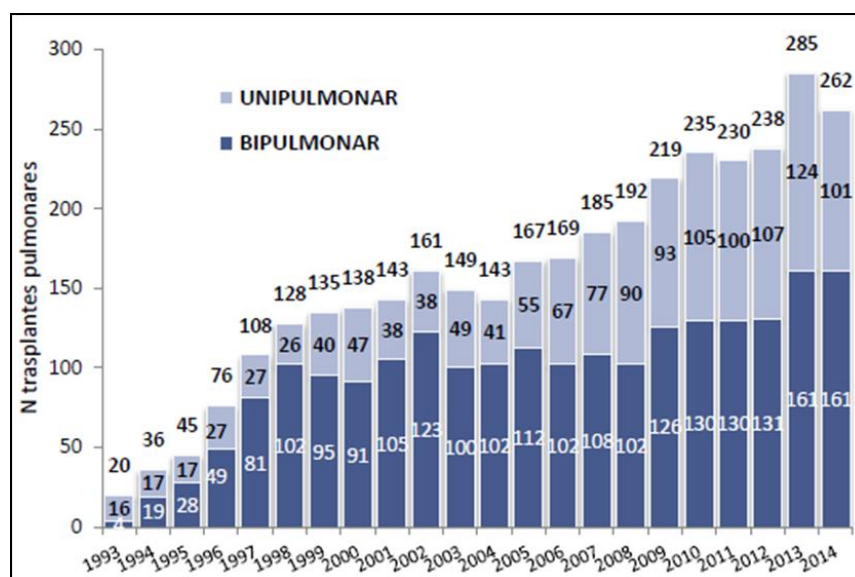


Figura 13. Activitat de trasplantament pulmonar a Espanya de 1993 a 2014²⁶⁸.

La xifra de donants generats a Espanya l'any 2014 va ser de 1.682, sent 405 oferts com a donants pulmonars, extraient-se finalment els pulmons de 297 donants. D'aquests van ser 221 (73,9%) els utilitzats per a un trasplantament pulmonar, descartant-se els 76 restants. En aquests donants pulmonars s'observa una lleugera preponderància del percentatge d'homes, un 54% l'últim any, seguint la tendència dels anys anteriors. L'edat mitjana dels donants pulmonars es va incrementant amb els anys, assolint l'any 2014 els 50 anys. Entre les causes de mort d'aquests donants pulmonars destaca l'accident cerebrovascular com la més freqüent, suposant el 68,9% de causa de mort segons l'últim informe de l'any 2014²⁶⁸.

El trasplantament pulmonar és una opció terapèutica a considerar en aquells pacients menors de 65 anys amb una malaltia pulmonar en fase avançada i sense altres possibilitats terapèutiques. Les indicacions de trasplantament s'han ampliat progressivament durant els anys, de manera que actualment es considera que qualsevol malaltia pulmonar en la fase final i amb una expectativa de vida inferior a dos anys, és tributària de trasplantament sempre que no existeixi cap contraindicació per al mateix, tenint-se també en compte tant la qualitat de vida com la relació cost-benefici.

Respecte als pacients en llista d'espera d'un trasplantament pulmonar, a principis de gener de l'any 2014 eren 236 pacients els que estaven en llista d'espera. Durant l'any es van incloure 365 pacients més, la qual cosa suposa un total de 601 pacients en llista d'espera durant l'any 2014. Es van excloure de la llista uns 30 pacients i en van morir 22, situant la mortalitat global en un 3,7% dels pacients en llista d'espera per a aquest tipus de trasplantament. Al final de l'any 2014 van ser 287 els receptors que seguien en la llista. El percentatge dels pacients trasplantats de la llista d'espera pulmonar l'any 2014 va ser del 43,6%, la xifra més baixa dels últims anys.

Les malalties de base més freqüents en els pacients en llista d'espera segons dades de l'any 2014 van ser la MPOC amb el 35% dels pacients i la malaltia pulmonar intersticial difusa, amb el 38% dels pacients, principalment pacients amb fibrosi

pulmonar idiopàtica. En la figura 14 es representa el percentatge de pacients finalment trasplantats per a cada diagnòstic de malaltia pulmonar.

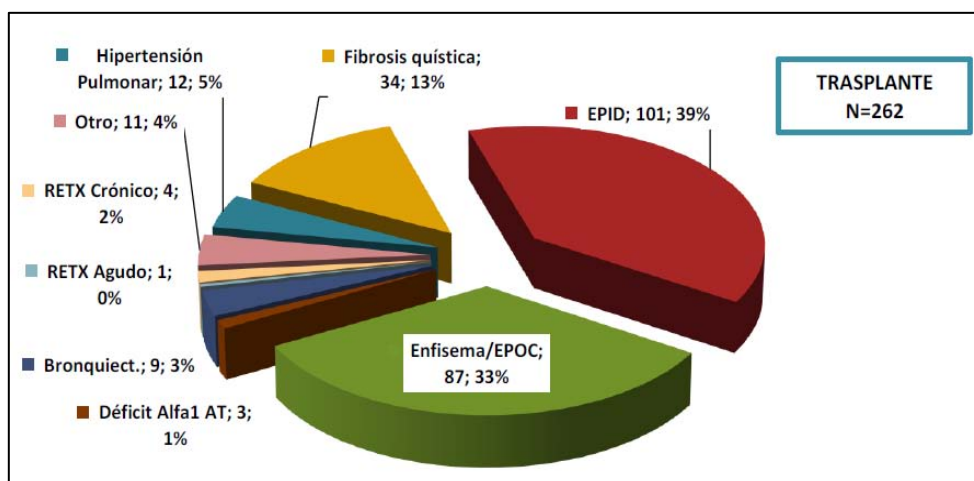


Figura 14. Percentatge de pacients trasplantats pulmonars segons el seu diagnòstic de base²⁶⁸.

La indicació de trasplantament bipulmonar va experimentar un creixement molt important en la dècada dels 90, estabilitzant-se a partir de l'any 2002, presentant un segon pic a partir de l'any 2006, sent especialment cridaner l'any 2013. Del total de 3.487 trasplantaments pulmonars realitzats a Espanya des de 1990 fins a 2014, 2.171 d'aquests són bipulmonars. A l'Hospital Vall d'Hebron, dels 808 trasplantaments realitzats fins a l'any 2014, són 536 trasplantaments els bipulmonars.

El trasplantament unipulmonar està indicat principalment en pacients amb MPOC i fibrosi pulmonar i només ocasionalment en la HTP. Aquesta opció està contraindicada en pacients amb HTP severa o amb infecció recent, bronquiectàsies o fibrosi quística. L'avantatge d'aquesta intervenció és que és més senzilla i té una durada inferior a la del trasplantament bipulmonar, no obstant això, la supervivència a mitjà i llarg termini acostuma a ser lleument inferior.

El trasplantament bipulmonar està indicat en pacients amb HTP severa o amb una infecció recent, pacients amb bronquiectàsies i amb fibrosi quística. També és una bona opció en pacients joves amb enfisema o amb fibrosi pulmonar. L'avantatge principal d'aquesta intervenció és que té una major supervivència als 5 anys que el trasplantament unipulmonar i la reserva pulmonar és també superior.

Des del punt de vista de la supervivència, es considera indicat el trasplantament quan s'estima que la supervivència sense fer-lo seria menor que la post trasplantament. Segons dades de registres internacionals, es coneix que actualment la supervivència del trasplantament pulmonar és del 78% el primer any, del 65% el tercer any i del 48% al cinquè any. Un estudi realitzat amb dades del Registre Espanyol de Trasplantament Pulmonar de l'any 2006 al 2010²⁶⁹, observa que la supervivència no ajustada al cap de 3 mesos del trasplantament, a l'any i a 3 anys, va ser del 79,9, del 71,7 i del 60,1%, respectivament. Aquesta supervivència observada era superior quan els receptors eren menors de 50 anys en el moment del trasplantament i quan aquest

era bipulmonar. La supervivència observada era també diferent segons la patologia de base que indicava el trasplantament, sent pitjor en els pacients amb una hipertensió pulmonar idiopàtica, del 46% al tercer mes, i en l'extrem oposat amb una millor supervivència es trobaven els pacients amb una fibrosi quística.

Entre les principals causes de mort registrades en els pacients trasplantats pulmonars, les infeccions són les més freqüents, tant en el període immediat post trasplantament com passat un any del mateix. Altres causes destacades són el rebuig tant agut com crònic i causes cardiovasculars i pulmonars, entre d'altres.

La indicació de trasplantament pulmonar s'ha de plantejar en pacients amb una malaltia respiratòria avançada i progressiva tot i el màxim tractament mèdic possible, en el moment evolutiu de la malaltia en el qual el pronòstic vital es vegi greument compromès, per sobre de les expectatives de supervivència oferides pel trasplantament. Els candidats potencials han de ser capaços d'entendre el procediment, sotmetre's al procés de selecció, esperar el temps necessari en la llista d'espera i estar en una condició física que permeti predir que es beneficiarà del trasplantament.

Les contraindicacions absolutes per a un trasplantament pulmonar, que fan molt improbable que el pacient incrementi la seva expectativa de vida amb el trasplantament, són principalment la presència d'una neoplàsia en els dos anys previs, un deteriorament cardíac, hepàtic i renal avançat i irreversible i una cardiopatia isquèmica amb una mala funció ventricular. També una infecció extrapulmonar incurable que inclou la infecció pel virus de la immunodeficiència humana (VIH) i alguns casos de virus d'hepatitis B i C, deformitats importants en la caixa toràcica o una malaltia neuromuscular progressiva. Per altra banda, estaria contraindicat també en pacients amb un demostrat i reiterat mal compliment terapèutic, un trastorn psiquiàtric major o desarrelament i l'absència de suport social que faci preveure dificultats en el seguiment i el tractament així com en l'addicció a tòxics sense que hagi passat un temps d'abstinència suficient que redueixi les possibilitats de recaure. A banda d'aquestes contraindicacions absolutes, n'hi ha d'altres de relatives que poden suposar també un increment de risc per al trasplantament pulmonar, pel que cada equip trasplantador, en funció de la seva experiència, haurà de prendre les decisions pertinents. Entre d'altres, aquestes condicions són l'edat, l'obesitat, l'estat clínic en el moment de la derivació del pacient, la colonització d'alguns microorganismes i altres problemes de salut associats²⁴¹.

El pacient candidat a un trasplantament pulmonar ha de seguir un procés d'avaluació en el que es realitza una història clínica detallada i un seguit de proves que inclouen:

- estudi analític: hemograma, bioquímica, estudi de coagulació, grup sanguini ABO, tipatge d'antígens d'histocompatibilitat (*Human Leukocyte Antigen*, HLA) i paràmetres del metabolisme fosfo-càlcic.
- estat infeccions: serologies VIH, virus hepatitis B i C, citomegalovirus, herpes virus, Ebstein-Barr, varicel·la-zóster, cultius d'esput i bacil·loscòpies seriades, proba tuberculínica.

- estudi d'imatge: radiografies de tòrax, columna dorsal i columna femoral, TAC tòrax, gammagrafia pulmonar de perfusió, ventriculografia isotòpica i densitometria òssia.
- avaluació funcional respiratòria: proves funcionals respiratòries, gasometria arterial basal, test de caminar 6 minuts.
- avaluació cardiològica: electrocardiograma, ecocardiografia doppler, cateterisme cardíac i coronariografia si existeixen factors de risc.
- despistatge de neoplàsies subjacents si s'escau.
- valoració per diferents serveis i especialitats com cirurgia toràcica, dietètica, psiquiatria, rehabilitació respiratòria i reumatologia, entre d'altres.
- administració de vacunes com la gripal, virus d'hepatitis B, pneumococ, *haemophilus influenzae* tipus b i tètanus.

JUSTIFICACIÓ i OBJECTIUS

1.- JUSTIFICACIÓ

La pèrdua de massa òssia és una complicació observada en els pacients trasplantats pulmonars amb el consegüent increment del risc de fractures òssies. La presència d'una fractura pot condicionar una reducció de la capacitat pulmonar en els pacients trasplantats pulmonars i un empitjorament de la seva qualitat de vida.

Actualment, la prevalença d'osteoporosi en els pacients candidats a un trasplantament pulmonar i post trasplantats no està del tot establerta, així com tampoc aquells factors de risc més relacionats amb la pèrdua de massa òssia en aquests pacients.

En el nostre país, no es disposa de cap estudi que analitzi conjuntament la prevalença d'osteoporosi en els pacients trasplantats pulmonars i els factors de risc que s'hi relacionen.

Per aquest motiu, el present projecte pretén determinar la prevalença d'osteoporosi tant en els pacients candidats a un trasplantament pulmonar com post trasplantament. Així mateix, pretén identificar els possibles factors de risc de baixa massa òssia i de fractures en aquests pacients per tal d'identificar els pacients que presenten un risc superior i poder intervenir en ells.

2.- OBJECTIU PRIMARI

- Determinar la prevalença d'osteoporosi i d'osteopènia en els pacients candidats a un trasplantament pulmonar i post trasplantats, en un centre de referència per a aquest trasplantament a Espanya

3.- OBJECTIUS SECUNDARIS

- Determinar si els factors de risc d'osteoporosi estan associats a una pèrdua de massa òssia en els pacients trasplantats pulmonars
- Determinar la prevalença de fractures simptomàtiques en els pacients trasplantats pulmonars
- Avaluar el grau de pèrdua de massa òssia posterior al trasplantament

- Estudiar l'efecte de la patologia pulmonar que condiona el trasplantament en la massa òssia i les fractures
- Estudiar l'efecte del tractament per l'osteoporosi en els pacients trasplantats pulmonars
- Estudiar l'efecte del tractament amb glucocorticoides i altres immunosupressors en la densitat mineral òssia dels pacients trasplantats pulmonars.

MATERIAL i MÈTODES

1.- PACIENTS

En el present estudi s'ha realitzat de manera retrospectiva una revisió d'històries clíniques dels pacients que han estat sotmesos a un trasplantament pulmonar des d'agost de l'any 1990 al juliol de 2014 a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron de Barcelona, un dels 7 centres de l'estat espanyol on es realitza el trasplantament pulmonar a Espanya i l'únic centre en la nostra comunitat autònoma, Catalunya.

Es van revisar els pacients trasplantats pulmonars al nostre centre partint d'una llista que inclou el total de pacients facilitat pel servei de Pneumologia. D'aquest llistat es van seleccionar aquells pacients que havien estat avaluats pel servei Reumatologia abans o després del trasplantament.

1.1.- Criteris d'inclusió

Els **criteris d'inclusió** dels pacients van ser:

- pacient trasplantat pulmonar en el nostre centre
- pacients majors de 18 anys
- haver estat avaluat per Reumatologia abans del trasplantament i disposar almenys d'una DXA prèvia a aquest, realitzada a l'Hospital Vall d'Hebron
- pacients avaluats posteriorment al trasplantament per Reumatologia i que a més de la DXA prèvia al trasplantament s'hagués realitzat una altra DXA posterior al mateix, realitzada també al mateix hospital

1.2.- Criteris d'exclusió

Els **criteris d'exclusió** dels pacients van ser:

- pacients no visitats a Reumatologia
- pacients dels quals no es disposés d'una DXA prèvia al trasplantament
- pacients no avaluats per Reumatologia després del trasplantament
- pacients dels quals no es disposés d'una DXA posterior al trasplantament
- pacients èxits en els 6 mesos després del trasplantament i per tant sense seguiment
- pacients trasplantats infantils (< 18 anys)
- pacients sotmesos a un segon trasplantament
- pacients que realitzaven control per Reumatologia fora del nostre centre i per tant la DXA no es realitzava en el mateix aparell

Donada l'estreta col·laboració establerta des de ja fa anys entre el servei de Pneumologia i Reumatologia, els pacients sotmesos a la valoració d'un possible trasplantament pulmonar realitzen de manera protocol·litzada l'avaluació d'osteoporosi. Ja sigui durant un ingrés a l'hospital o de manera ambulatoria, se'ls realitzen totes les exploracions complementàries i consultes necessàries per a l'avaluació del trasplantament pulmonar, entre les quals s'inclou la visita a Reumatologia i les exploracions necessàries per estudiar la presència d'osteoporosi.

Entre les exploracions sol·licitades s'inclou una anàlisi de sang i orina amb paràmetres del metabolisme ossi, radiografies simples de la columna dorsal i lumbar així com una densitometria òssia.

Aquestes proves que es realitzen prèviament al trasplantament pulmonar són les que han estat avaluades en tots els pacients inclosos en el present projecte.

Dels 780 pacients trasplantats pulmonars des d'agost del 1990 fins a juliol de 2014 a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron, s'han seleccionat per a revisió aquells que complien els criteris d'inclusió i d'exclusió prèviament definits.

En la figura següent es detallen els motius d'exclusió i el nombre de pacients exclosos per a cada un dels motius, sent finalment **179 pacients** els que es van incloure per a l'estudi.

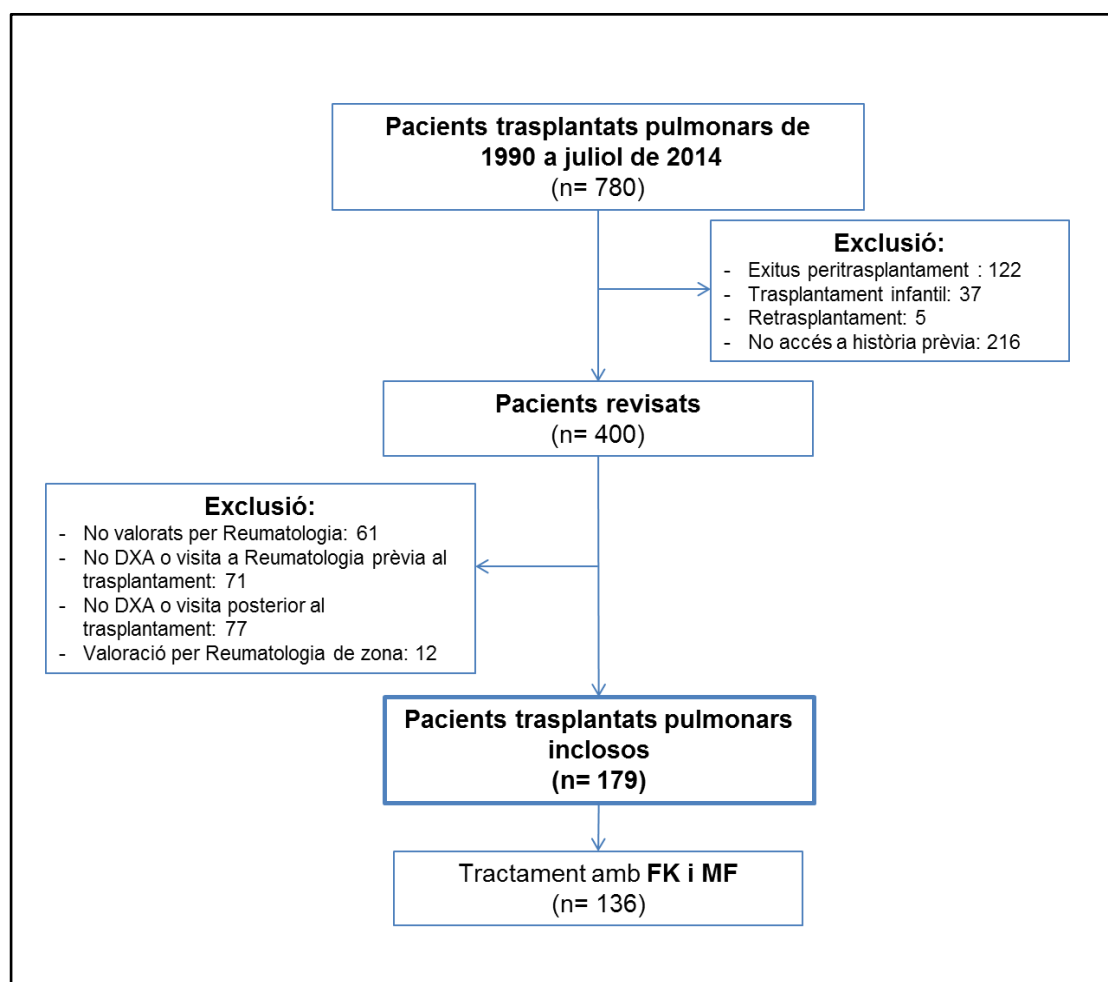


Figura 15. Diagrama de selecció dels pacients trasplantats pulmonars.

Tal com s'observa en la figura anterior, es va seleccionar un subgrup de 136 pacients que rebia tractament immunosupressor amb la mateixa combinació de fàrmacs, de manera que es definiria un subgrup homogeni idoni per tal de poder estudiar l'efecte dels glucocorticoides sobre la massa òssia.

2.- MÈTODES

2.1.- Disseny de l'estudi

S'ha realitzat un estudi retrospectiu en el qual s'han revisat les històries clíniques dels pacients trasplantats pulmonars en el nostre centre per tal de seleccionar aquells pacients dels quals es disposés d'una DXA lumbar i femoral prèvia al trasplantament i una altra després del mateix.

L'estudi s'ha dividit en dues fases. Una primera fase l'any 2012 durant el qual es van registrar les dades dels pacients trasplantats pulmonars des de l'any 1990 fins a l'any 2012 i una segona fase, l'any 2014, en la qual es van incloure els pacients trasplantats pulmonars des de l'any 2012 fins al juliol de 2014.

Per a l'obtenció de les dades hem diferenciat dos períodes. El primer, el pretrasplantament, en el que s'inclouen totes les variables demogràfiques dels pacients, els factors de risc associats a una baixa massa òssia i a fractures, la DXA pretrasplantament, l'ús de glucocorticoides previ al trasplantament i si realitzaven tractament per l'osteoporosi en aquell moment així com diverses variables analítiques.

En el segon període es van incloure totes les variables posteriors al trasplantament, que eren la presència de fractures, les dosis acumulades de glucocorticoides i la resta de fàrmacs immunosupressors, la DXA post trasplantament i si se'n disposava d'una segona DXA de seguiment. A més, es va revisar si els pacients iniciaven tractament per l'osteoporosi després del trasplantament.

Per al càlcul de les dosis acumulades de fàrmacs i per tal d'establir els períodes en els quals s'havien realitzat les DXAs pre i post trasplantament, es va tenir en compte el període de temps des de la realització de la DXA prèvia fins al trasplantament i d'aquesta a les realitzades posteriorment al mateix, tal com es presenta en la següent figura.

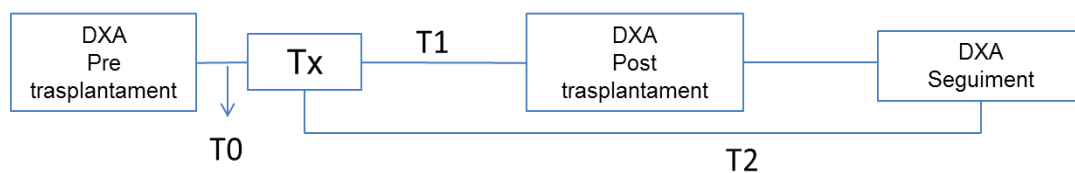


Figura 16. Esquema dels períodes de registre de les dosis acumulades de fàrmacs.

En aquest esquema, el T0 correspon al temps en mesos des de la realització de la DXA pretrasplantament fins a la intervenció. El T1 correspon al temps, igualment en mesos, des del trasplantament (Tx) fins a la primera DXA post trasplantament i el T2 al temps des del trasplantament fins a la segona DXA posterior al mateix, anomenada DXA de seguiment.

2.2.- Pla de treball

El present projecte de tesis doctoral s'ha dut a terme seguint les següents etapes:

- Etapa I: Disseny de l'estudi.
Període: Gener 2012 – Febrer 2012
- Etapa II: Elaboració de la base de dades
Període: Març 2012 – Juny 2012
- Etapa III: Revisió de les diferents fonts d'informació
Període: Juny 2012 – Gener 2015
- Etapa IV: Introducció de les dades
Període: Maig 2012 – Gener 2013
Període: Agost 2014 – Gener 2015
- Etapa V: Anàlisi estadístic
Període: Gener 2015 – Juny 2015
- Etapa VI: Estructura i difusió dels resultats
Període: Gener 2015 – Gener 2016

El present projecte d'investigació clínica s'ha realitzat seguint el pla de treball establert i no s'han presentat incidències rellevants en la seva execució.

2.3.- Variables clíniques

Un cop seleccionats els pacients que complien els criteris d'inclusió i no complien els d'exclusió, es van revisar de forma detallada les històries clíniques dels pacients finalment inclosos en l'estudi per tal de registrar les següents variables:

- **Variables demogràfiques**
 - Gènere
 - Edat en el moment del trasplantament pulmonar
 - Raça
- **Factors de risc de baixa massa òssia o de fractures previs al trasplantament**

Es van registrar aquells factors de risc per a una baixa massa òssia o factors de risc de fractures presents abans del trasplantament. Aquests van ser:

- Menopausa
 - presència de menopausa en el moment del trasplantament
 - càlcul del temps de menopausa en anys

Aquesta variable va ser obtinguda de la història clínica i en les pacients en les quals no constava aquesta dada es va contactar telefònicament amb elles per tal de completar la informació.

- Antecedents familiars de fractura i la seva localització

Es considerava l'antecedent familiar de fractura si així havia estat recollit a la història clínica i en cas que el pacient ho conegués, es registrava la localització de la fractura.

- Grau d'activitat física
 - normal: definida segons si el pacient considerava que podia realitzar una activitat física similar a la prèvia a l'empitjorament de la patologia pulmonar
 - sedentària: si el pacient considerava que tenia una activitat física marcadament inferior a la prèvia

- Alcoholisme

Es registrava l'antecedent d'alcoholisme, segons el professional considerés aquest hàbit en el pacient en realitzar-ne l'avaluació clínica, sense recollir-se però els grams/dia consumits.

- Tabaquisme
 - presència o no de tabaquisme
 - càlcul dels paquets/any

- Ingesta de calci en la dieta

Es calculava el calci diari de la dieta d'aquell pacient mitjançant l'interrogatori de la ingesta habitual de lactis consumits, segons el calci conegut que representa cada mesura consumida. Aquesta ingesta s'estratificava en:

- baixa: < 500 mg/dia
- normal: ≥ 500-999 mg/dia
- alta: ≥ 1000 mg/dia
- Antecedent personal d'una malaltia osteopenitzant
- Variables antropomètriques:
 - pes (kg)
 - alçada (cm)
 - càlcul de l'índex de massa corporal

$$\text{IMC} = \text{pes (Kg)} / \text{talla (m}^2\text{)}$$

- Antecedent personal d'una fractura de baix impacte prèvia al trasplantament i la seva localització

Es considerava la presència d'una fractura si constava a la història clínica com a tal i en cas que es disposés d'una radiografia, s'utilitzava per al seu diagnòstic el mètode de Genant.

- Tractament amb glucocorticoides prèviament al trasplantament pulmonar per a la malaltia pneumològica

S'avaluava si el pacient havia realitzat tractament amb glucocorticoides i si era així, s'estratificava aquest tractament segons les dosis rebudes⁷⁶:

- dosis baixes: menys de 5 mg/dia durant menys de 3 mesos de prednisona (o el seu equivalent) o \leq de 3 tandes de tractament a l'any
- dosis altes: \geq de 5 mg/dia durant \geq de 3 mesos o més de 3 tandes/any

- **Càlcul del FRAX®**

En aquells pacients en els quals era aplicable per criteris d'edat, d'entre 40 a 90 anys, es va calcular el risc de fractura principal i de fractura femoral a 10 anys segons l'índex de FRAX® en el pretrasplantament, utilitzant les característiques basals dels pacients i les dades de la DXA realitzada abans del trasplantament. Per al seu càlcul, d'entre la utilització de la DMO o el T-score a coll femoral, es va utilitzar el valor de T-score, pel fet que aquest valor estava disponible en el total dels pacients.

El risc^{157,268} calculat de fractura principal o femoral es va estratificar en:

- Fractura principal:
 - baix risc: FRAX® < 10%
 - moderat-alt risc: FRAX® \geq 10%
- Fractura femoral:
 - baix risc: FRAX® < 3%
 - moderat-alt risc: FRAX® \geq 3%

- **Diagnòstic de la malaltia que condiciona el trasplantament pulmonar**

Segons el diagnòstic de la malaltia pulmonar de base que havia condicionat el trasplantament pulmonar es van classificar els pacients en tres grups en funció del patró d'afectació pulmonar amb el que cursés aquesta patologia. L'afectació pulmonar condicionarà el probable tractament amb glucocorticoides que rebien abans del trasplantament i per aquest motiu es van diferenciar aquests tres grups.

- Grup 1: incloïa pacients amb una malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC) tant del tipus bronquitis crònica com emfisema
- Grup 2: pacients amb malalties pulmonars intersticials (MPID) o amb un patró d'afectació similar a les mateixes, incloïa: malaltia intersticial difusa, fibrosi pulmonar, pneumònia intersticial usual, histiocitosis X, bronquiolitis obliterant, pneumonitis per hipersensibilitat, dermatopolimiositis, esclerosi sistèmica amb fibrosi pulmonar i sarcoïdosi.
- Grup 3: pacients que no presentaven cap dels anteriors diagnòstics, englobava pacients amb fibrosi quística, bronquiectàsies, hipertensió pulmonar primària i secundària i limfangioleiomiomatosi.

- **Tractament amb glucocorticoides en el post trasplantament**

El registre de les dosis de glucocorticoides realitzades en el post trasplantament pulmonar es va realitzar mitjançant la revisió dels informes d'alta hospitalària i posteriorment a l'alta, es van revisar els registres de cada visita de seguiment del servei de Pneumologia on consta la dosi de glucocorticoides rebuda i si es realitzava alguna modificació.

La pauta inicial de tractament amb glucocorticoides immediatament posterior al trasplantament pulmonar consta d'un bolus de 875 mg/dia de metilprednisolona el primer dia del trasplantament, posteriorment durant set dies s'administren 1-2 mg/kg/dia de metilprednisolona seguits de 21 dies de 0,5 mg/kg/dia. Per una mitjana de pes de 60 Kg aquestes dosis corresponen a 2.135 mg de metilprednisolona en tot el primer mes, sent la dosi diària del primer mes de 71,1 mg.

En cas que el pacient hagués presentat un rebuig agut se sumava la dosi total de metilprednisolona administrada durant el rebuig, segons constés a la història clínica, a la dosi acumulada de glucocorticoides.

A partir del primer mes, mitjançant les dades dels registres de Pneumologia, es realitzava un càlcul de la dosi acumulada de glucocorticoides des del moment del trasplantament pulmonar fins a la data de la DXA posterior al trasplantament i en el cas que el pacient tingués feta una altra DXA de seguiment en el post trasplantament es calculava també la dosi acumulada de glucocorticoides fins aquesta altra DXA. Els temps, en mesos, utilitzats per al càlcul de la dosi acumulada de glucocorticoides corresponen al T1 i T2 representats en la figura 16.

Les dosis de metilprednisolona eren posteriorment transformades a prednisona tenint en compte l'equivalència següent:

$$4 \text{ mg metilprednisolona} \equiv 5 \text{ mg de prednisona}$$

En resum, en cada un dels pacients inclosos en aquest projecte es va registrar:

- dosi de glucocorticoides en cada visita
- temps de tractament fins a la DXA valorada (mesos)
- tipus de glucocorticoides utilitzats
- conversió de dosis de metilprednisolona a prednisona

- **Tractament immunosupressor en el post trasplantament**

De la mateixa manera que amb els glucocorticoides, es van revisar els registres de Pneumologia per tal de valorar el tipus de tractament immunosupressor realitzat i la dosi dels mateixos durant el temps des del trasplantament fins a la DXA post trasplantament, i en aquells pacients que s'hagués realitzat una altra DXA en el seguiment també fins a la data d'aquesta altra. Igual que amb els glucocorticoides, es va calcular la dosi acumulada per cada un dels fàrmacs immunosupressors, des del trasplantament fins cada una de les densitometries òssies de seguiment, tenint en compte els temps (T1 i T2) des del trasplantament fins a la realització de les DXAs.

En els pacients que havien rebut tractament amb micofenolat mofetil es calculava la dosi acumulada equivalent de micofenolat sòdic, tenint en compte l'equivalència següent:

$$250 \text{ mg de micofenolat mofetil} \equiv 180 \text{ mg de micofenolat sòdic}$$

Els pacients es van classificar en diferents grups segons la combinació de fàrmacs immunosupressors utilitzats, diferenciant els pacients que rebien tractament amb tacrolimus en combinació amb micofenolat sòdic de la resta dels pacients, per ser aquesta la combinació que havien rebut majoritàriament els pacients inclosos en l'estudi. Aquest subgrup de pacients tractats amb tacrolimus i micofenolat sòdic serà el grup utilitzat per a estudiar els canvis de massa òssia en relació a la dosi acumulada de glucocorticoides.

En resum, en cada un dels pacients es registrava per a cada fàrmac immunosupressor:

- dosi de fàrmac immunosupressor en cada visita
- temps de tractament fins a la DXA valorada (mesos)
- conversió de dosis de micofenolat mofetil a micofenolat sòdic

- **Presència de fractures en el post trasplantament i tipus de fractura**

Es va valorar la presència de fractures posteriors al trasplantament si constaven en la història clínica, fos reportada pel mateix pacient o documentada amb alguna prova d'imatge.

- **Tractament per l'osteoporosi**

Alguns pacients inclosos en l'estudi rebien tractament per l'osteoporosi ja abans del trasplantament. Aquests eren pacients amb una DMO baixa, pacients amb dosis elevades de glucocorticoides, pacients amb altres factors de risc associats o amb una fractura pretrasplantament.

Es va registrar en tots els pacients pretrasplantament:

- si realitzaven algun tractament per osteoporosi
- tipus de fàrmac
- data d'inici del tractament
- període des de l'inici del tractament fins al trasplantament

En el post trasplantament es va registrar:

- si iniciaven tractament per osteoporosi si no el prenien prèviament
- tipus de fàrmac
- data d'inici del tractament
- canvis en el tipus de fàrmac realitzat abans del trasplantament
- data del canvi de tractament en el post trasplantament
- període des de l'inici del tractament fins a la DXA post trasplantament

En aquells pacients que ja realitzaven tractament abans del trasplantament i continuaven tractats posteriorment, es va calcular el temps en mesos des de l'inici del tractament fins a la data de realització de la DXA post trasplantament.

Tot i que no es va recollir per al present estudi, els pacients realitzaven també tractament amb suplementes de calci i vitamina D conjuntament amb el tractament osteoactiu.

Segons si els pacients havien rebut o no tractament per l'osteoporosi en el moment de la DXA post trasplantament, fos abans o després del trasplantament, es classificaven en pacients tractats o no tractats per tal de valorar les possibles diferències de DMO o del diagnòstic d'osteopènia o osteoporosi en funció del tractament.

2.4.- Variables analítiques

Entre les proves realitzades en els pacients en avaluació d'un trasplantament pulmonar, en el moment que es realitzen totes les proves, s'inclou una anàlisi de sang

i orina. Es determina l'hemograma, la funció renal i hepàtica, el metabolisme fosfocàlcic que inclou la determinació del calci, el fosfat, la $25(\text{OH})_2$ vitamina D, la PTH, l'osteocalcina, la calciúria en orina de 24 hores, així com altres paràmetres útils per al trasplantament com el grup sanguini i el factor Rh, un estudi immunològic amb immunoglobulines, el fenotipat HLA i l'estudi microbiològic tant virològic, bacteriològic com de micobactèris.

D'aquests paràmetres abans del trasplantament es van registrar:

- calcèmia: diferenciant-se en baixa, normal o elevada segons el llindar del laboratori de l'hospital
- $25(\text{OH})_2$ vitamina D: diferenciant-se en deficient, insuficient, normal o possible intoxicació segons els valors considerats pel laboratori de l'hospital
- PTH: estratificada en baixa, normal o elevada segons el llindar del laboratori de l'hospital
- Osteocalcina: diferenciant si era baixa, normal o elevada també en funció del llindar del laboratori de l'hospital

Els valors corresponents a cada estratificació es detallen posteriorment en la taula 7.

2.5.- Densitometria òssia

En l'avaluació prèvia al trasplantament es realitzava en tots els pacients una densitometria mineral òssia mesurada mitjançant absorciometria radiològica de doble energia (DXA). Per a la seva mesura s'utilitzava en tots els casos el mateix equip detector, un densitòmetre model Lunar Prodigy Advance, versió 11,40 de General Electric Healthcare del servei de Medicina Nuclear de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron. Aquest densitòmetre utilitza radiografies digitals quantitatives per a mesurar de forma exacta i ràpida el contingut mineral ossi en grams i la densitat mineral òssia (DMO) en g/cm^2 .

En el nostre cas, les mesures analitzades van ser la columna lumbar de L2 a L4, el coll femoral i el fèmur total. La calibració del densitòmetre es realitza amb dos fantomes que subministra la casa comercial. Un d'ells és un bloc de material equivalent de teixits amb tres càmeres simulant l'os. Aquest es col·loca sobre la taula d'exploració i es realitzen 5 talls sobre el fantoma. La mitja de les 5 mesures ha d'estar dins d'un 2,5% dels valors esperats. El coeficient de variació calculat en les 5 mesures ha de ser menor o igual a un 2%. Mitjançant aquest procediment es poden detectar alteracions en els diferents components de l'equip. El segon fantoma utilitzat és d'alumini i reproduceix amb diferents gruixos les vèrtebres lumbars i amb ell es controla la qualitat del rendiment de l'equip.

Per tal de determinar la presència o no d'osteoporosi o d'osteopènia es va tenir en compte tant el valor de la DMO en g/cm^2 com el valor de T-score en cada una de les regions, seguint els de l'OMS¹⁷.

Es considerà:

- Normal: T-score > -1 DE en les tres regions valorades
- Osteopènia: T-score entre -1 i -2,5 DE, en almenys una de les tres regions valorades
- Osteoporosi: T-score ≤ -2,5 DE, en almenys una de les tres regions valorades

A causa de la gran variabilitat en el període en el qual es va realitzar la DXA post trasplantament, es van definir tres períodes d'estudi:

- en els 6 mesos posteriors al trasplantament
- de 7 a 12 mesos després del trasplantament
- més de 12 mesos des del trasplantament

Segons el període en el qual es realitzà la DXA de seguiment es van diferenciar els pacients si l'havien realitzat:

- passats 12 mesos des del trasplantament
- passats 24 mesos des del trasplantament

Es va determinar si els pacients presentaven osteopènia o osteoporosi abans del trasplantament i si es modificava aquest diagnòstic posteriorment al mateix, segons el resultat de la DXA realitzada després del trasplantament i també després de la de seguiment.

En cada pacient es va calcular el percentatge de canvi de DMO en g/cm² en totes les regions d'interès entre la DMO pretrasplantament, la posttrasplantament i també la DXA de seguiment. El càlcul realitzat en cada una de les regions de la DXA va ser el següent:

$$\% \text{ canvi DMO} = (\text{DMO post Tx} - \text{DMO basal}) / \text{DMO basal}$$

La DMO basal el valor de DMO en la regió a calcular abans del trasplantament i la DMO post Tx al valor de DMO de la mateixa regió en el post trasplantament. En el seguiment es va realitzar el mateix càlcul utilitzant el valor de DMO de la DXA de seguiment.

Segons el percentatge de canvi de DMO, es va establir en cada pacient si presentava un guany de massa òssia en cada prova realitzada, una pèrdua o no es modificava respecte al valor de DMO basal.

2.6.- Registre de les dades

Per a la consecució dels objectius del present projecte es va desenvolupar una base de dades específica que incloïa totes les variables a estudi descrites anteriorment. Aquesta base de dades ha estat elaborada per una de les directores del present projecte, la Dra. S. Farietta i per la doctorand M. Barceló.

La base de dades s'ha desenvolupat mitjançant el programa SPSS (versió 15.0, Chicago, EEUU) i inclou 158 variables en total, entre les variables inicials i les recodificades.

La introducció de totes les dades en la base de tots els pacients inclosos ha estat realitzada per la doctorand M. Barceló en dos períodes de registre, tal com s'ha detallat en el pla de treball anteriorment descrit.

2.7.- Recodificació de les variables

En les següents taules es presenta la recodificació de les variables clíniques i analítiques que s'han utilitzat en el present projecte de tesi doctoral.

Taula 6. Recodificació de les variables clíniques

Variables recodificades	
Ingesta de calci (mg/dia)	
· < 499	Baix
· 500-999	Normal
· ≥ 1000	Recomanat
IMC (Kg/m²)	
· < 19,9	Baix pes
· 20-24,99	Normo pes
· 25-29,99	Sobrepès
· > 30	Obesitat
Glucocorticoides previs al Tx	
· < 5 mg/d PDN < de 3 mesos o ≤ 3 tandes/any	Dosis baixes
· ≥ 5 mg/d PDN ≥ de 3 mesos o > 3 tandes/any	Dosis altes
DXA	
· T-score > -1 DE	Normal
· T-score < -1 i > -2,5 DE	Osteopènia
· T-score ≤ -2,5 DE	Osteoporosi
FRAX® major	
· < 10%	Baix risc
· ≥ 10%	Risc moderat-alt
FRAX® femoral	
· < 3%	Baix risc
· ≥ 3%	Risc moderat-alt

IMC: índex de massa corporal, Tx: trasplantament

Taula 7. Recodificació de les variables analítiques

Variables recodificades	
Calcèmia (mg/dl)	
· < 8,8	Baixa
· 8,8 – 10,2	Normal
· > 10,3	Elevada
Concentració 25 (OH)₂D (ng/ml)	
· < 20	Deficient
· 20-30	Insuficient
· 31-80	Normal
· > 81	Possible intoxicació
Paratirina (PTH) (pg/ml)	
· < 14,5	Baixa
· 14,5-87,1	Normal
· > 87,2	Elevada
Osteocalcina (ng/ml)	
· < 7,4	Baixa
· 7,4-27,3	Normal
· > 27,4	Elevada

3.- MÈTODE ESTADÍSTIC

L'anàlisi estadístic de les dades es va realitzar utilitzant el programa SPSS (versió 15.0, Chicago, EEUU). Les dades es van expressar com a mitjana \pm desviació típica i es van considerar com a estadísticament significatius valors de P inferiors a 0.05.

L'anàlisi de les característiques basals i dels factors de risc de baixa massa òssia i de fractures entre els diferents grups de patologia pulmonar es realitzà mitjançant el test d'independència D^2 amb distribució χ^2 .

Per tal de tenir una estimació dels factors de risc més associats a osteoporosi i a fractures es va tenir en compte la raó de prevalença (RP) i es va estimar l'interval de confiança per a cada una d'elles.

Per tal d'analitzar les diferències estadístiques entre els factors de risc de baixa massa òssia o de fractures i la densitometria òssia, es va realitzar un Anàlisi de la Variància (ANOVA) d'un factor, amb correcció de Scheffé.

Per a valorar les interaccions o efectes entre el gènere o el grup de patologia pulmonar dels pacients es va utilitzar un ANOVA de dos factors fixes amb interacció.

Es va realitzar una regressió logística binària per tal de valorar si els factors de risc de baixa massa òssia i de fractures podien predir la presència o absència d'osteoporosi tant abans com després del trasplantament.

RESULTATS

1.- CARACTERÍSTIQUES DELS PACIENTS

A l'Hospital Vall d'Hebron durant el període comprès des d'agost de 1990 fins a juliol de 2104 s'han realitzat 780 trasplantaments pulmonars. Per a la correcta execució del proposat projecte de tesi doctoral s'han revisat 400 històries clíniques. Finalment, un cop avaluats tots els criteris d'inclusió i els criteris d'exclusió, s'inclouen en el present projecte 179 pacients trasplantats pulmonars en el nostre centre.

1.1.- Característiques epidemiològiques

A continuació es descriuen l'edat i el gènere del total dels pacients inclosos així com cada un dels grups en els quals es van distribuir als pacients segons la patologia pulmonar de base que motivava el trasplantament.

Taula 8. Característiques epidemiològiques dels pacients trasplantats pulmonars

Variables	Total	MPOC (n=65)	MPID (n=82)	ALTRES (n=32)	G1 vs G2 P	G1 vs G3 P
Gènere (n,%)						
· Femení	69 (38,5)	18 (27,7)	29 (35,4)	22 (68,8)	0,209	0,000
· Masculí	110 (61,5)	47 (72,3)	53 (64,6)	10 (31,2)		
Edat al tx (anys)						
· Dones	51,0±10,4	54,4±6,1	52,8±9,4	39,8±12,7	0,246	0,000
· Homes	50,6±11	53,0±7,6	54,8±10	43,4±12,1		
	51,2±10	54,9±5,4	51,7±8,9	31,7±10,7		

Tx: trasplantament. G1: grup 1 o MPOC, G2: grup 2 o MPID, G3: grup 3 o amb altres patologies.

Si comparem les diferències d'edat entre els homes i les dones en el total de pacients i en cada un dels grups, observem que en el total de pacients l'edat no va ser significativament diferent entre els dos gèneres ($P=0,073$). En el grup MPOC no es van observar diferències en la mitjana d'edat entre els homes i les dones ($P=0,266$) ni tampoc en el grup MPID ($p=0,157$). En canvi, en el grup amb altres patologies la mitjana d'edat va ser significativament inferior en els homes respecte a les dones ($P=0,013$).

D'entre les 69 dones, 46 (66,6%) estaven ja en el període de menopausa en el moment del trasplantament, 19 eren no menopàusiques i en 4 pacients no es va poder aconseguir aquesta dada, ja que no estava disponible en la història clínica i no es van poder localitzar telefònicament. El temps d'evolució de la menopausa va ser calculable en 37 de les 46 pacients, sent la mitjana d'aquest temps entre la menopausa i el trasplantament de $10,3 \pm 7,7$ anys.

Tots els pacients inclosos en l'estudi eren de raça caucàsica excepte un d'ells que era de raça negra.

1.2.- Malaltia pulmonar

Les diferents patologies pulmonars que van motivar el trasplantament i la distribució dels pacients en els diferents grups segons la patologia pulmonar així com el nombre de pacients amb cada grup diagnòstic es presenten en la taula 9.

Taula 9. Malaltia pulmonar i la seva distribució per grups

Diagnòstics	Nombre de pacients (%)
GRUP 1 o MPOC	
• Bronquitis crònica	19 (10,6)
• Emfisema	46 (25,7)
GRUP 2 o MPID	
• Malaltia intersticial difusa	21 (11,7)
• NIU	3 (1,7)
• Fibrosi pulmonar	41 (22,9)
• Histiocitosi X	7 (3,9)
• Bronquiolitis obliterant	4 (2,2)
• Pneumonitis hipersensibilitat	2 (2,2)
• DM-PM	1 (0,6)
• Esclerosi sistèmica-fibrosi	1 (0,6)
• Sarcoïdosi	3 (1,7)
GRUP 3 o ALTRES	
• Fibrosi quística	12 (6,7)
• Bronquiectàsies	7 (3,9)
• Hipertensió pulmonar primària	1 (0,6)
• Hipertensió pulmonar secundària	1 (0,6)
• Limfangioleiomiomatosi	11 (6,1)

MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica, MPID: malaltia pulmonar intersticial difusa, DM_PM: dermatomiositis-polimiositis, NIU: pneumònia intersticial usual.

Com s'observa en la taula anterior, en el grup amb MPOC es van incloure 65 pacients, 82 en el grup MPID i 32 en el grup amb altres patologies.

2.- PRETRASPLANTAMENT

2.1.- Factors de risc de baixa massa òssia i de fractura previs al trasplantament

En el total dels pacients inclosos en el present estudi es van analitzar els factors de risc de baixa massa òssia així com els factors de risc de fractura previs al trasplantament i es va valorar també la presència d'aquests factors en cada un dels grups de patologia pulmonar als que es van assignar els pacients i les diferències entre aquests.

Les característiques basals del total dels pacients i per a cada grup es presenten en la taula 10. En ella es comparen també les diferències entre els grups de patologia pulmonar respecte a la presència en cada un d'ells dels factors de risc de baixa massa òssia i de fractures, establint com a grup de referència l'MPOC i comparant aquest amb els altres dos grups.

Taula 10. Factors de risc de baixa massa òssia i de fractures en el total dels pacients i en cada grup de patologia pulmonar

Factors de risc	Total	MPOC (n=65)	MPID (n=82)	ALTRES (n=32)	MPOC vs. MPID		MPOC vs. ALTRES	
					RP (IC)	P	RP (IC)	P
Menopausa#	46 (66,6)	14 (77,8)	24 (82,7)	8 (36,4)	0,93 (0,72-1,20)	0,426	2,16 (1,20-3,89)	0,007
Ingesta de calci baixa	41 (22,9)	19 (29,2)	17 (20,7)	5 (12,2)	1,23 (0,81-1,87)	0,235	1,44 (0,71-2,90)	0,213
IMC baix	22 (12,3)	8 (12,3)	5 (6,1)	9 (28,1)	2,01 (0,69-5,88)	0,153	0,44 (0,19-1,03)	0,053
Tabaquisme	102 (57)	58 (89,2)	38 (46,3)	6 (18,8)	1,92 (1,50-2,46)	0,000	4,75 (2,30-9,83)	0,000
·paquets/any	24,7 (32,4)	51,1 (37)	12,1 (17)	3,4 (8)		0,000		0,000
Alcoholisme	9 (5)	5 (7,7)	4 (4,9)	0	1,57 (0,44-5,64)	0,356	-	0,128
Sedentarisme	79 (44,1)	37 (56,9)	34 (41,5)	8 (25)	1,37 (0,98-1,91)	0,045	2,27 (1,20-4,30)	0,003
Fractura prèvia	17 (9,5)	7 (10,8)	10 (12,2)	0	0,88 (0,36-2,19)	0,500	-	0,054
Fractura familiar	15 (8,4)	5 (7,7)	5 (6,1)	5 (5,6)	1,26 (0,38-4,17)	0,475	2,03 (0,63-6,51)	0,195
Malaltia osteopenitzant	28 (15,6)	9 (13,8)	7 (8,5)	12 (37,5)	1,62 (0,64-4,12)	0,220	0,37 (0,17-0,78)	0,009
Glucocorticoides orals	154 (86)	62 (95,4)	75 (91,5)	17 (53,1)	1,04 (0,96-1,14)	0,270	1,79 (1,29-2,49)	0,000
· dosis altes	101 (56,4)	29 (46,8)	59 (78,7)	13 (76,5)	0,59 (0,44-0,80)	0,000	0,61 (0,42-0,89)	0,027
Vitamina D (ng/ml)	18,1 (12,3)	16,2 (11,3)	19,2 (11,3)	19,4 (15,7)		0,388		0,092
PTH (pg/ml)	66,7 (39,2)	73,2 (48)	59,8 (28)	71,1 (40,2)		0,060		0,521

MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica, MPID: malalties intersticials difuses, IMC: índex de massa corporal, PTH: paratohormona.

#S'expressa el percentatge de menopausa en relació al total de dones i segons les dones en cada grup.

Els valors corresponen al nombre de pacients amb el factor de risc i el percentatge corresponent.

En relació al tabaquisme (paquets/any) i a les concentracions de vitamina D i PTH, el valor correspon a la mitjana i a la DE.

En la taula anterior, per aquells factors que van resultar significativament més prevalents en un grup o en un altre, es van calcular les raons de prevalença d'aquest factor en el grup MPOC en comparació amb els altres dos grups, establint com més o menys prevalent era aquest factor en el grup MPOC respecte a la resta de grups.

Com s'observa en la taula 10, els factors de risc de baixa massa òssia i de fractures que van ser més prevalents en el grup MPOC respecte al grup MPID amb diferències significatives van ser el tabaquisme, quasi dues vegades més prevalent en els MPOC i el sedentarisme. En canvi, la presa de dosis elevades de glucocorticoides va ser més prevalent en el grup MPID.

Per altra banda, analitzant els factors més prevalents de forma significativa en els MPOC respecte al grup de pacients amb altres patologies, observem que la menopausa va ser dues vegades més prevalent en el grup MPOC, el tabaquisme va ser més de quatre vegades superior, i el sedentarisme i la presa de glucocorticoides orals van ser també més prevalents en aquest grup de pacients. En canvi, aquells factors que van ser més prevalents de forma significativa en el grup amb altres patologies que en els MPOC van ser la presència d'una malaltia osteopenitzant i la presa de dosis elevades de glucocorticoides.

Tot i que no està reflectit en la taula, cal destacar que donat que l'IMC baix s'observava majoritàriament en el grup de pacients amb altres patologies, es va analitzar la diferència d'aquest grup en relació als altres dos. S'observà una tendència a un menor IMC en el grup altres en relació a l'MPOC ($p=0,053$), com es detalla en la taula, i en comparació amb el grup MPID les diferències van ser francament significatives ($p=0,003$), sent la RP de 4,61 (1,67-12,71).

Dels 179 pacients, 17 presentaven una fractura prèvia al trasplantament, sent per tant, la prevalença de fractura pretrasplantament del 9,5%. En 14 pacients la localització de les fractures va ser a la regió dorso-lumbar i en 3 pacients al radi distal (fractura de Colles). Com es pot observar en la taula anterior, cap pacient del grup amb altres patologies presentava una fractura abans del trasplantament, mentre que en el grup MPOC 6 pacients tenien fractures dorso-lumbars i un pacient havia presentat una fractura de Colles. En el grup MPID van ser 8 els pacients amb fractura dorso-lumbar i 2 els que havien presentat una fractura de Colles.

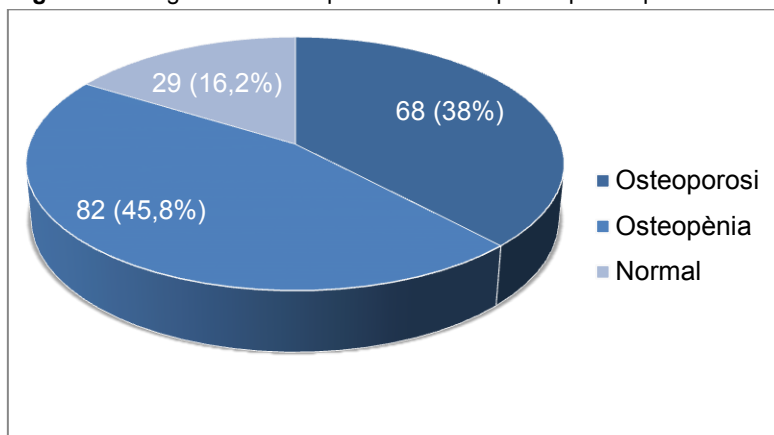
2.2.- Prevalença d'osteoporosi i d'osteopènia pretrasplantament

Tots els pacients inclosos en l'estudi tenien una DXA realitzada abans del trasplantament per tal de determinar la seva massa òssia. La mitjana de temps de realització en mesos d'aquesta DXA respecte al moment del trasplantament va ser d'11,71 mesos (1-49). En analitzar si aquesta DXA estava realitzada en els 12 mesos previs al trasplantament o en més de 12 mesos del mateix, es va observar que en 112 pacients (62,6%) estava realitzada en els 12 mesos abans del trasplantament o menys i en la resta, 67 pacients, la DXA s'havia realitzat més de 12 mesos abans del trasplantament.

La presència d'osteoporosi o d'osteopènia en el total de pacients es detalla en la figura 17.

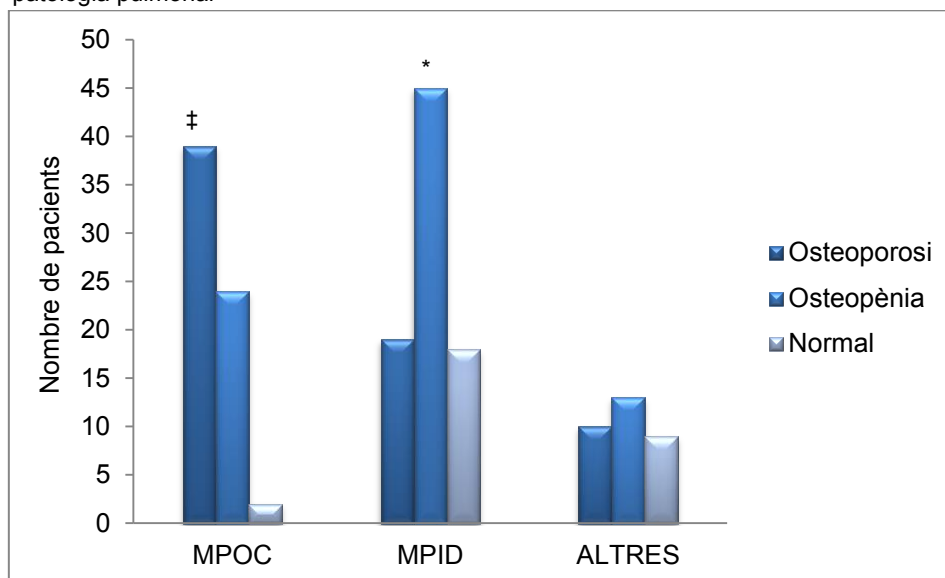
Comparant el percentatge d'homes i de dones amb osteoporosi no es van observar diferències ($P=0,120$) ni tampoc en els pacients amb osteopènia ($P=0,296$). Pel que respecta a l'edat dels pacients, no va ser diferent entre els que presentaven una osteoporosi i els que no ($P=0,865$) ni tampoc entre els pacients amb osteopènia i els que no ($P=0,821$).

Figura 17. Diagnòstic d'osteoporosi o d'osteopènia pretrasplantament



La presència d'osteoporosi o d'osteopènia en cada un dels grups de patologia pulmonar es detalla en la figura 18.

Figura 18. Diagnòstic d'osteoporosi i d'osteopènia pretrasplantament per grups de patologia pulmonar



‡ $P < 0,01$ entre MPOC i MPID i entre MPOC i altres. * $P < 0,05$, entre MPOC i MPID.

La prevalença d'osteoporosi i d'osteopènia, com es pot observar en el diagrama anterior (figura 18), és elevada en tots els grups de pacients, principalment en el grup MPOC, on observem que únicament el 3,1% dels pacients tenien una DMO normal abans del trasplantament. La prevalença d'osteoporosi és significativament superior en

els pacients del grup MPOC respecte als altres dos grups, en els que la prevalença d'osteoporosi és del 23,2% en el grup MPID i del 31,3% en el grup amb altres patologies, en comparació al 60% dels pacients MPOC. La prevalença d'osteopènia, en canvi, és significativament superior en el grup MPID en comparació amb el grup MPOC, sent el 54,9% dels pacients del grup enfront del 36,9% dels MPOC, però sense diferències significatives en comparació amb el grup de pacients amb altres patologies, en el qual la prevalença d'osteopènia és del 40,6% ($P=0,209$).

La mitjana del valor de DMO (g/cm^2) i de la T-score en el total de pacients per cada localització i segons el gènere es detallen en les taules 11, 12 i 13, així com si presentaven el diagnòstic d'osteoporosi o d'osteopènia en cada una de les regions.

Taula 11. DMO i T-score a columna lumbar pretrasplantament

L2-L4				
	Total (n=179)	Homes (n=110)	Dones (n=69)	P
DMO (g/cm^2)	1,017 (0,16)	1,008 (0,16)	1,031 (0,17)	0,383
T-score	-1,69 (1,34)	-1,93 (1,33)	-1,31 (1,28)	0,003
Osteoporosi	51 (28,5%)	37 (33,6%)	14 (20,3%)	0,038
Osteopènia	78 (43,6%)	49 (44,5%)	29 (42%)	0,431

Entre parèntesi s'expressa la DE de cada valor de la DMO i la T-score.

Per a l'osteoporosi i l'osteopènia s'expressa entre parèntesi el percentatge de pacients.

Taula 12. DMO i T-score a coll femoral pretrasplantament

Coll femoral				
	Total (n=179)	Homes (n=110)	Dones (n=69)	P
DMO (g/cm^2)	0,834 (0,13)	0,844 (0,14)	0,871 (0,13)	0,179
T-score	-1,59 (1,05)	-1,74 (1,02)	-1,37 (1,07)	0,021
Osteoporosi	37 (20,7%)	26 (23,6%)	11 (15,9%)	0,147
Osteopènia	94 (52,5%)	60 (54,5%)	34 (49,3%)	0,297

Entre parèntesi s'expressa la DE de cada valor de la DMO i la T-score.

Per a l'osteoporosi i l'osteopènia s'expressa entre parèntesi el percentatge de pacients.

Taula 13. DMO i T-score a fèmur total pretrasplantament

Fèmur total				
	Total (n=179)	Homes (n=110)	Dones (n=69)	P
DMO (g/cm^2)	0,871 (0,15)	0,893 (0,15)	0,836 (0,15)	0,017
T-score	-1,38 (1,23)	-1,45 (1,22)	-1,27 (1,24)	0,340
Osteoporosi	37 (20,7%)	26 (23,6%)	11 (15,9%)	0,105
Osteopènia	78 (43,6%)	45 (40,9%)	33 (47,8%)	0,200

Entre parèntesi s'expressa la DE de cada valor de la DMO i la T-score.

Per a l'osteoporosi i l'osteopènia s'expressa entre parèntesi el percentatge de pacients.

Comparant els resultats de la DMO en g/cm² segons cada regió d'interès, en el total dels pacients, observem que els valors de DMO són superiors a columna lumbar respecte a coll femoral i a fèmur total de manera significativa ($P=0,000$). Els valors de P en relació al gènere, per a cada una de les regions, es detallen en les taules anteriors.

La mitjana del valor de DMO (g/cm²) i de la T-score per cada localització en els diferents grups de patologia pulmonar i les diferències entre ells es detallen en la taula 14.

Taula 14. DMO i T-score pretrasplantament segons els grups de patologia pulmonar

	MPOC	MPID	ALTRES	G1 vs G2 <i>P</i>	G1 vs G3 <i>P</i>
DMO (g/cm²)					
· L2-L4	0,939 (0,14)	1,073 (0,54)	1,033 (0,18)	0,000	0,007
· Coll femoral	0,772 (0,11)	1,074 (0,15)	0,839 (0,10)	0,000	0,004
· Fèmur total	0,804 (0,14)	0,929 (0,15)	0,860 (0,13)	0,000	0,060
T-score					
· L2-L4	-2,34 (1,25)	-1,26 (1,14)	-1,50 (1,52)	0,000	0,005
· Coll femoral	-2,16 (0,88)	-1,24 (1,07)	-1,37 (0,86)	0,000	0,000
· Fèmur total	-1,97 (1,15)	-0,99 (1,16)	-1,23 (1,11)	0,000	0,003

Entre parèntesi s'expressa la DE de cada valor de la DMO i la T-score. G1: grup 1 o MPOC, G2: grup 2 o MPID, G3: grup 3 o amb altres patologies.

Tal i com s'observa en la taula anterior, el grup MPOC va presentar una DMO i una T-score en totes les regions significativament inferior als altres dos grups, excepte per a la DMO a fèmur total quan es comparava amb el grup de pacients amb altres patologies, tot i que aquest valor va ser molt proper a la significació estadística.

Realitzant una anàlisi de la variància de dos factors, estudiant la T-score en totes les localitzacions i l'efecte dels grups de diagnòstic i considerant el gènere dels pacients, observem que el grup MPOC es diferencia del grup MPID, ja que la T-score en homes MPOC és significativament més baixa que en les dones a columna lumbar ($P=0,007$), sense que les diferències fossin significatives en les altres dues regions ni tampoc respecte al grup de pacients amb altres patologies. Per tant, els homes MPOC presenten una T-score significativament menor a columna lumbar en comparació als pacients MPID i a les dones.

2.3.- Associació dels factors de risc de baixa massa òssia i de fractures amb la presència d'osteoporosi

Es va determinar si els factors de risc coneguts de baixa massa òssia i de fractures suposaven també en els nostres pacients un factor de risc, relacionant la presència d'aquest factor amb el fet de tenir osteoporosi. Aquest anàlisi es va realitzar en el total dels pacients i per cada grup de patologia pulmonar. També es va avaluar si existia una associació entre la puntuació de T-score en cada una de les regions d'interès valorades en la DXA i els diferents factors de risc, que es detallen en la taula 15.

Taula 15. Associació dels factors de risc amb la T-score pretrasplantament en cada regió valorada de la DXA

Factors de risc		L2-L4	P	Coll femoral	P	Fèmur total	P
IMC	Baix pes	-1,99 (1,04)	0,025	-2,00 (0,77)	0,003	-2,11 (0,81)	0,000
	Normopes	-2,05 (1,30)		-1,86 (1,06)		-1,81 (1,16)	
	Sobrepès	-1,44 (1,46)		-1,44 (1,09)		-1,12 (1,25)	
	Obesitat	-1,38 (1,10)		-1,13 (0,87)		-0,64 (0,93)	
Tabaquisme	Si	-1,85 (1,32)	0,063	-1,74 (1,06)	0,036	-1,54 (1,20)	0,045
	No	-1,47 (1,37)		-1,41 (1,02)		-1,17 (1,22)	
Fractura prèvia	Si	-2,64 (1,04)	0,002	-1,97 (0,99)	0,127	-1,88 (1,15)	0,090
	No	-1,59 (1,33)		-1,56 (1,05)		-1,33 (1,22)	
Glucocorticoides	Si	-1,74 (1,35)	0,279	-1,65 (1,05)	0,126	-1,45 (1,22)	0,093
	No	-1,42 (1,28)		-1,30 (1,05)		-1,00 (1,22)	
	Dosis altes	-1,21 (1,30)	0,088	-1,42 (1,23)	0,407	-1,01 (1,30)	0,151
	Dosis baixes	-1,76 (1,57)		-1,62 (1,03)		-1,43 (1,22)	

IMC: índex de massa corporal. Entre parèntesi s'expressa la DE de cada valor de T-score.

Tal com es destaca en la taula anterior, tant l'IMC com el tabaquisme i la presència d'una fractura prèvia es van associar de forma significativa amb el valor de la T-score de les diferents regions de la DXA. L'IMC baix va associar-se principalment amb una T-score baixa a les regions femorals, igual com el tabaquisme i en canvi la presència d'una fractura prèvia es va relacionar amb una menor T-score a columna lumbar.

En els pacients tractats amb glucocorticoides, tot i observar-se una tendència a presentar un menor valor de T-score en totes les regions respecte als pacients no tractats, les diferències no van ser estadísticament significatives.

No es va observar una associació estadísticament significativa entre la resta de factors de risc analitzats i la puntuació de la T-score en cada una de les regions d'interès. És a dir ni l'edat, la baixa ingesta de calci, l'alcoholisme, la presència d'una malaltia osteopenitzant, una menopausa establerta a l'edat del trasplantament, l'antecedent familiar de fractures, el sedentarisme ni tampoc la presència d'una hipovitaminosi D i d'hiperparatiroidisme estaven associats als valors de la T-score en el nostre grup de pacients abans del trasplantament pulmonar.

En la taula a continuació es detalla l'associació dels factors de risc amb la presència d'osteoporosi.

Taula 16. Associació dels factors de risc amb osteoporosi pretrasplantament

Factors de risc		Osteoporosi	No osteoporosi	RP (IC)	P
IMC	Baix	13 (19,1)	9 (8,1)	2,35 (1,06-5,21)	0,027
	Alt	55 (80,9)	102 (91,9)		
Tabaquisme	Si	46 (67,6)	56 (50,5)	1,34 (1,04-1,71)	0,017
	No	22 (32,4)	55 (49,5)		
Fractura prèvia	Si	12 (17,6)	5 (4,5)	3,91 (1,44-10,63)	0,005
	No	56 (82,4)	106 (95,5)		
GC	Si	61 (89,7)	93 (83,8)	1,07 (0,95-1,20)	0,188
	No	7 (10,3)	18 (16,2)		
	Dosis altes Dosis baixes	4 (6) 63 (94)	16 (14,5) 94 (85,5)		

Els valors corresponen al nombre de pacients i al percentatge. IMC: índex de massa corporal, GC: glucocorticoides, RP: raó de prevalença, IC: interval de confiança.

De la mateixa manera que ja s'havia observat per a la puntuació T-score, els factors de risc que van associar-se a una osteoporosi van ser l'IMC baix, el tabaquisme i la presència d'una fractura prèvia. El percentatge de pacients amb aquests factors de risc va ser superior en el grup de pacients amb osteoporosi que en el grup de pacients amb osteopènia o amb DXA normal.

En relació al tabaquisme, no únicament trobem diferències entre el fet de ser fumador o no, sinó també en relació al nombre de paquets/any, sent significativament superior la mitjana de paquets/any en els pacients amb osteoporosi, de 36,4 paquets/any, respecte d'aquells amb osteopènia o DXA normal, de 17,6 paquets/any ($P=0,000$).

Cap dels altres factors de risc valorats, prèviament descrits, es va associar amb la presència d'osteoporosi.

L'associació dels factors de risc en els diferents grups de patologia pulmonar es detallen en les taules 17, 18 i 19.

Taula 17. Associació dels factors de risc amb osteoporosi pretrasplantament en el grup MPOC

Factors de risc		Osteoporosi	No osteoporosi	RP (IC)	P
IMC	Baix	7 (17,9)	1 (3,8)	4,66 (0,61-37,7)	0,091
	Alt	32 (82,1)	25 (96,2)		
Tabaquisme	Si	35 (89,7)	23 (88,5)	1,01 (0,85-1,20)	0,587
	No	4 (10,3)	3 (11,5)		
Fractura prèvia	Si	7 (17,9)	32 (82,1)	1,81 (1,44-2,28)	0,022
	No	0	26 (100)		
GC	Si	36 (92,3)	26 (100)	0,92 (0,84-1,01)	0,209
	No	3 (7,7)	0		
	Dosis altes	15 (41,7)	14 (53,8)	0,77 (0,46-1,31)	0,245
	Dosis baixes	21 (58,3)	12 (46,2)		

Els valors corresponen al nombre de pacients i al percentatge. IMC: índex de massa corporal, GC: glucocorticoides, RP: raó de prevalença, IC: interval confiança.

Taula 18. Associació dels factors de risc amb osteoporosi pretrasplantament en el grup MPID

Factors de risc		Osteoporosi	No osteoporosi	RP (IC)	P
IMC	Baix	3 (15,8)	2 (3,2)	4,97 (0,89-27,6)	0,079
	Alt	16 (84,2)	61 (96,8)		
Tabaquisme	Si	10 (46,3)	28 (44,4)	1,18 (0,71-1,96)	0,357
	No	9 (47,4)	35 (55,6)		
Fractura prèvia	Si	5 (26,3)	5 (7,9)	3,31 (1,07-10,24)	0,047
	No	14 (73,7)	58 (92,1)		
GC	Si	17 (89,5)	58 (92,1)	0,97 (0,82-1,15)	0,515
	No	2 (10,5)	5 (7,9)		
	Dosis altes	14 (82,4)	45 (77,6)	1,06 (0,82-1,38)	0,481
	Dosis baixes	3 (17,6)	13 (22,4)		

Els valors corresponen al nombre de pacients i al percentatge. IMC: índex de massa corporal, GC: glucocorticoides, RP: raó de prevalença, IC: interval confiança.

Taula 19. Associació dels factors de risc amb osteoporosi pretrasplantament en el grup Altres patologies

Factors de risc		Osteoporosi	No osteoporosi	RP (IC)	P
IMC	Baix	3 (30)	6 (27,3)	0,64 (0,19-2,22)	0,595
	Alt	7 (70)	16 (72,7)		
Tabaquisme	Si	1 (10)	5 (22,7)	0,44 (0,05-3,29)	0,373
	No	9 (90)	17 (77,3)		
Fractura prèvia	Si	0	0	-	-
	No	10 (100)	22 (100)		
GC	Si	8 (80)	9 (40,9)	1,95 (1,08-3,52)	0,046
	No	2 (20)	13 (59,1)		
	Dosis altes	7 (87,5)	6 (66,7)	1,31 (0,77-2,23)	0,335
	Dosis baixes	1 (12,5)	3 (33,3)		

Els valors corresponen al nombre de pacients i al percentatge. IMC: índex de massa corporal, GC: glucocorticoides, RP: raó de prevalença, IC: interval confiança.

Tal com es destaca en les taules anteriors, l'únic factor de risc associat de manera significativa a la presència d'osteoporosi tant en el grup MPOC com en el MPID va ser la presència d'una fractura prèvia.

Per altra banda, en el grup amb altres patologies va ser el tractament amb glucocorticoides el que es va associar significativament a la presència d'osteoporosi, sense observar-se diferències en relació a les dosis del fàrmac.

Analitzant les diferències entre els diferents grups de patologia pulmonar respecte als factors de risc de baixa massa òssia i de fractures, mitjançant una anàlisi de la variància de dos factors, no observem diferències significatives entre el grup MPOC i el MPID en el valor de la T-score a cap de les regions valorades en relació a cap factors de risc. Si analitzem les diferències possibles entre els pacients MPOC i els pacients amb altres patologies, no trobem tampoc diferències significatives en el valor de T-score en les regions valorades per a la majoria dels factors de risc. Únicament s'observen diferències en el tractament amb glucocorticoides pretrasplantament, a columna lumbar, coll femoral i a fèmur total, però cal tenir en compte que només són 3 els pacients del grup MPOC que no han rebut tractament amb glucocorticoides pretrasplantament, per tant, és molt probable que existeixi un clar biaix.

Respecte a l'associació dels diferents factors de risc prèviament estudiats i la presència de fractures pretrasplantament, no va observar-se cap associació significativa. Tot i que un IMC baix, el tabaquisme, la presència d'una fractura prèvia i el tractament amb glucocorticoides s'havien associat a una baixa massa òssia, fos en el total de pacients o en els diferents grups de patologia pulmonar, aquests mateixos factors no es van associar a la presència de fractures abans del trasplantament en els nostres pacients.

En relació al tractament amb glucocorticoides, es va observar que 15 dels 17 pacients amb una fractura prèvia al trasplantament havien rebut tractament amb

glucocorticoides i 10 d'ells a dosis elevades, tot i que les diferències no van ser estadísticament significatives.

Els resultats de l'estudi d'associació dels diferents factors de risc amb la presència de fractures pretrasplantament es detallen en la taula següent.

Taula 20. Associació dels factors de risc amb la presència de fractures pretrasplantament

Factors de risc	Fracturats (n=17)	No fracturats (n=162)	P
Edat	54,6 (6,2)	50,6 (10,8)	0,143
Gènere (home/dona)	13 / 4	97/65	0,140
Menopausa	4	42	0,241
Baixa ingesta calci	5	36	0,346
IMC baix	1	21	0,351
Tabaquisme	9	93	0,458
Alcoholisme	2	7	0,206
Sedentarisme	11	68	0,062
Fractura prèvia	-	-	-
Fractura familiar	1	14	0,571
Malaltia osteopenitzant	3	25	0,517
Glucocorticoides	15	139	0,556
· Dosis altes	10	91	0,585

Tal com ja hem comentat prèviament i observant els resultats de la taula anterior, no es va observar cap associació entre la presència d'aquests factors de risc i les fractures abans del trasplantament.

2.4.- Tractament per a l'osteoporosi pretrasplantament

Dels 179 pacients trasplantats inclosos en el present projecte, 89 (49,7%) havien rebut tractament per l'osteoporosi abans del trasplantament i 90 (50,3%) no havien estat tractats. Dels 89 pacients tractats, es disposava de la data d'inici del tractament per osteoporosi en 74 pacients i per tant, es va poder calcular la mitjana de temps de tractament fins a la data del trasplantament, la qual va ser de 17,3 mesos (1-111).

El nombre de pacients tractats i no tractats per osteoporosi, el diagnòstic d'osteopènia o osteoporosi i el tipus de fàrmac utilitzat per aquest tractament es detallen en la taula 21.

Taula 21. Tractament per osteoporosi pretrasplantament

	Tractats (n=89)	No tractats (n=90)
Osteopènia	41 (46,1)	41 (45,5)
Osteoporosi	38 (42,7)	30 (33,3)
Normal	10 (11,2)	19 (21,2)
Tipus fàrmac		
· Bifosfonat oral	66 (74,2)	
· Bifosfonat i.v.	22 (24,7)	
· Ranelat estronci	1 (1,1)	

Els valors corresponen al nombre de pacients i al percentatge.

El nombre de pacients que van realitzar tractament per osteoporosi pretrasplantament en cada un dels grups de patologia pulmonar es detallen en la taula següent així com el tipus de fàrmacs utilitzats per aquests pacients.

Taula 22. Tractament per osteoporosi pretrasplantament en els grups de patologia pulmonar

	Tractats (n=89)			G1 vs G2 <i>P</i>	G1 vs G3 <i>P</i>
	MPOC (n=65)	MPID (n=82)	ALTRES (n=32)		
Pacients	26 (40)	48 (58,5)	15 (46,8)	0,019	0,334
Tipus fàrmac:					
· Bifosfonat oral	19 (29,2)	37 (45,1)	10 (31,3)		
· Bifosfonat i.v.	6 (9,2)	11 (13,4)	5 (15,6)		
· Ranelat estronci	1 (1,5)				

Els valors corresponen al nombre de pacients i al percentatge de pacients tractat en cada grup. G1: grup 1 o MPOC, G2: grup 2 o MPID, G3: grup 3 o amb altres patologies.

No es van observar diferències significatives en els valors de DMO i de T-score en cap de les regions valorades entre els pacients que realitzaven tractament per osteoporosi abans del trasplantament i els que no.

Analitzant la distribució dels diferents factors de risc de baixa massa òssia entre els pacients tractats per osteoporosi i els que no, no hem observat diferències en la majoria de factors de risc excepte en el gènere, sent superior el percentatge de dones que rebia tractament en relació als homes ($P=0,028$) i en el nombre de pacients tractats amb dosis elevades de glucocorticoides, també superiors en els pacients en tractament per osteoporosi ($P=0,015$).

Per altra banda, dels 17 pacients amb fractura prèvia al trasplantament, 10 d'ells no havien rebut tractament per osteoporosi, però sense que les diferències amb els pacients tractats fossin significatives ($P=0,314$).

3.- CÀLCUL DEL FRAX®

Tenint en compte els diferents factors de risc descrits i les característiques dels pacients, es va calcular en aquells que era aplicable el risc de fractura mitjançant l'eina FRAX®. Com ja s'ha comentat anteriorment, es van diferenciar els pacients segons el seu risc de fractura principal o de fractura femoral fos baix o elevat en funció dels resultats d'aquest càlcul. Aquest no va poder aplicar-se en 25 pacients a causa de la seva edat, per ser aquesta inferior als 40 anys, edat a partir de la qual està validat el model de càlcul FRAX® fins als 90 anys.

El FRAX® va poder-se calcular en 154 pacients, sent 64 pacients del grup MPOC, 75 del grup MPID i 15 pacients del grup amb altres patologies.

El resultat de la mitjana del FRAX® principal i femoral en el total de pacients i en cada un dels grups, així com l'estratificació del risc segons aquest càlcul, es detallen en la taula 23.

Taula 23. Càlcul del FRAX® en el total dels pacients i per grups

	Total (n=154)	MPOC (n=64)	MPID (n=75)	ALTRES (n=15)	G1 vs G2 P	G1 vs G3 P
FRAX® principal	6,1	8,2	4,9	3,3		
FRAX® femoral	3,1	5,1	1,9	0,5		
FRAX® principal						
· Baix risc	133 (86,4)	50 (78,1)	69 (92)	14 (93,3)		
· Moderat-alt risc	21 (13,6)	14 (21,9)	6 (8)	1 (6,7)	0,018	0,163
FRAX® femoral						
· Baix risc	109 (70,8)	31 (48,4)	63 (84)	15 (100)		
· Moderat-alt risc	45 (29,2)	33 (51,6)	12 (16)	0 (0)	0,000	0,000

Els valors corresponen a la mitjana del FRAX principal i femoral i al nombre de pacients i al percentatge en cada estratificació del risc. G1: grup 1 o MPOC, G2: grup 2 o MPID, G3: grup 3 o amb altres patologies.

Com s'observa en la taula anterior, la mitjana del FRAX® principal i femoral en el total de pacients i en cada un dels grups no va ser elevada. Les diferències entre els grups es van observar principalment en els pacients MPOC, amb un percentatge de pacients amb un moderat-alt risc superior que els altres dos grups.

En analitzar el resultat del càlcul del FRAX® en relació a la presència de fractures pretrasplantament, es va observar que aquells pacients amb fractures eren majoritàriament pacients en els quals el càlcul del FRAX® principal i femoral era de moderat-alt risc. D'entre els pacients amb fractura, un 47,1% tenien un FRAX® principal considerat de risc moderat-alt i el 64,7% un FRAX® femoral també considerat de risc moderat-alt, en comparació al 9,5% i al 24,8%, respectivament, dels pacients sense fractura pretrasplantament.

4.- POST TRASPLANTAMENT

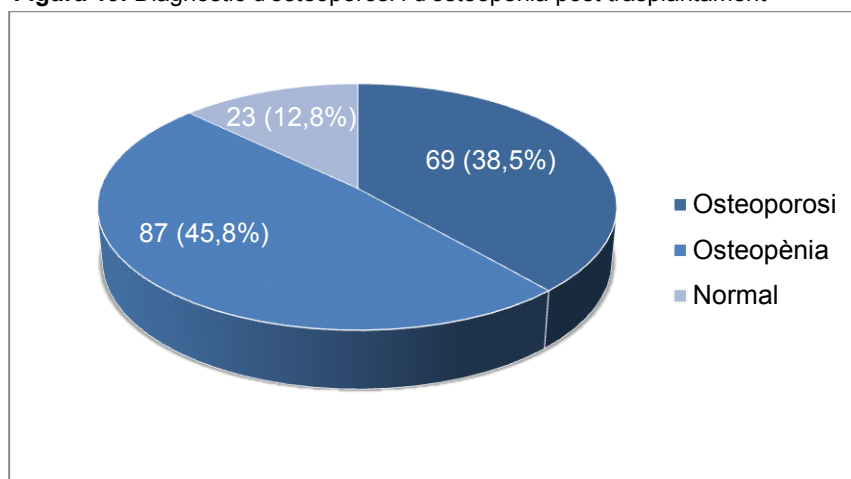
4.1.- Prevalença d'osteoporosi i d'osteopènia post trasplantament

Tots els pacients trasplantats pulmonars inclosos en l'estudi disposaven d'una DXA realitzada posteriorment al trasplantament. En tractar-se d'un estudi retrospectiu no es va poder estandarditzar el moment de realització d'aquesta DXA post trasplantament i per tant aquest període presenta una certa variabilitat.

El període de temps mitjà des del trasplantament fins a la realització de la DXA posterior va ser de 12,4 mesos (1-96). A causa de la gran variabilitat ja comentada, es van estratificar els pacients en tres grups segons el temps en què s'hagués realitzat aquesta prova. En 61 (34,1%) pacients s'havia realitzat la DXA post trasplantament en menys de 6 mesos, en 58 (32,4%) pacients dels 7 als 12 mesos posteriors al trasplantament i en 60 (33,5%) pacients s'havia realitzat a més de 12 mesos del trasplantament.

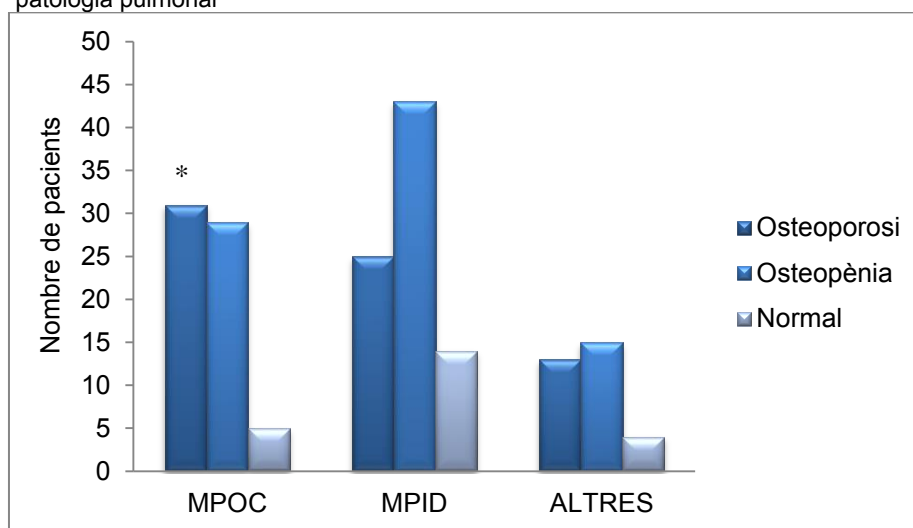
La presència d'osteoporosi o d'osteopènia en el total de pacients post trasplantament es detalla en la figura 19.

Figura 19. Diagnòstic d'osteoporosi i d'osteopènia post trasplantament



De la mateixa manera que en el pretrasplantament, no es van observar diferències significatives el percentatge de pacients amb osteoporosi i osteopènia en relació al gènere dels pacients ni tampoc en relació a l'edat (per osteoporosi $P=0,366$ i $P=0,869$ respectivament, per osteopènia $P=0,439$ i $P=0,101$).

La distribució per grups de patologia pulmonar dels pacients segons el nombre de pacients que presentaven una osteoporosi, una osteopènia o un valor normal de DXA pot observar-se en la figura 20.

Figura 20. Diagnòstic d'osteoporosi o d'osteopènia post trasplantament per grups de patologia pulmonar

* $P < 0,05$ entre MPOC i MPID.

Tal com ja s'havia observat en els diferents grups en el pretrasplantament, la prevalença d'osteoporosi i d'osteopènia va ser també elevada en els tres grups de patologia pulmonar. El grup MPOC, tal com s'observa en el diagrama anterior, és el grup que presenta una major proporció de pacients amb osteoporosi, el 47,7% del grup, sent aquesta prevalença significativament superior al grup MPID ($P=0,025$) però no respecte al grup altres ($P=0,331$).

El grup MPID, per altra banda, és el grup amb una major proporció de pacients amb osteopènia, el 52,4% dels pacients, sense que aquesta prevalença fos tampoc significativament superior al grup MPOC ($P=0,198$) o al grup amb altres patologies ($P=0,511$).

El percentatge de pacients amb osteopènia o osteoporosi segons el període en el qual es va realitzar la DXA post trasplantament es detalla en la taula 24.

Taula 24. Diagnòstic segons el període de realització de la DXA

	≤ 6 mesos (n=61)	7-12 mesos (n=58)	>12 mesos (n=60)
Osteopènia	25 (41)	33 (56,9)	29 (48,3)
Osteoporosi	28 (45,9)	18 (31)	23 (38,3)
Normal	8 (13,1)	7 (12,1)	8 (13,4)

Els valors corresponen al nombre de pacients i al percentatge.

Els resultats de la DXA en g/cm^2 i en la puntuació T-score en cada localització en el total de pacients i segons el grup de patologia pulmonar al qual pertanyen pot observar-se en la taula 25.

Taula 25. DMO i T-score post trasplantament i segons els grups de patologia pulmonar

	Total (n=179)	MPOC (n=65)	MPID (n=82)	ALTRES (n=32)	G1 vs G2 P	G1 vs G3 P
DMO						
. L2-L4	1,022 (0,17)	0,984 (0,15)	1,064 (0,17)	0,993 (0,18)	0,004	0,783
. CF	0,810 (0,12)	0,782 (0,11)	0,840 (0,13)	0,790 (0,11)	0,005	0,741
. FT	0,847 (0,14)	0,819 (0,14)	0,886 (0,15)	0,808 (0,12)	0,006	0,692
T-score						
. L2-L4	-1,66 (1,34)	-2,04 (1,21)	-1,32 (1,26)	-1,77 (1,58)	0,001	0,369
. CF	-1,79 (0,96)	-2,11 (0,81)	-1,55 (1,01)	-1,75 (0,96)	0,000	0,053
. FT	-1,63 (1,09)	-1,95 (1,01)	-1,33 (1,11)	-1,76 (1,01)	0,001	0,382

DMO expressada en g/cm². CF: coll femoral, FT: femur total. MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica, MPID: malalties intersticials difuses, G1: grup 1 o MPOC, G2: grup 2 o MPID, G3: grup 3 o amb altres patologies.

Si comparem els resultats de la DMO en cada regió d'interès observem que en total dels pacients la DMO a columna lumbar respecte al coll femoral i al fèmur total és significativament superior ($P < 0,01$), de la mateixa manera que s'havia observat en la DXA pretrasplantament. Analitzant els valors de T-score en tots els pacients en cada regió en relació al gènere, no s'observen diferències significatives en cap de les regions d'interès.

Realitzant una anàlisi de la variància de dos factors, tenint en compte la T-score en totes les localitzacions i el seu efecte en els grups de diagnòstic considerant el gènere dels pacients, observem en el post trasplantament que el grup MPOC es diferencia dels pacients MPID, sent la T-score en els homes MPOC més baixa que en les dones a columna lumbar i en relació als pacients amb MPID ($P = 0,004$), sense observar-se diferències a coll femoral ($P = 0,914$) ni a fèmur total ($P = 0,478$). Per altra banda, els homes MPOC tenen una T-score a columna lumbar més elevada respecte als homes amb altres patologies, en canvi en les dones MPOC la T-score és menor que en les dones MPID, sense ser aquestes diferències significatives però, en aquesta localització ($P = 0,060$). A coll femoral per altra banda, s'observen diferències significatives en relació al gènere dels pacients ($P = 0,009$) però no en relació al diagnòstic que presenten ($P = 0,393$). En aquesta localització, la T-score en dones és superior a la que presenten els homes, en els diferents grups de patologia pulmonar i, en canvi, a fèmur total no s'observen diferències significatives en relació al gènere i al diagnòstic dels pacients ($P = 0,094$).

4.2.- Prevalença de fractures post trasplantament

Dels 179 pacients trasplantats pulmonars, 17 presentaven fractures ja abans del trasplantament. Posteriorment a aquest, són 20 els pacients que presenten alguna fractura, 4 d'ells són pacients que ja havien presentat una fractura anteriorment però els 16 restants són pacients amb noves fractures. La localització d'aquestes fractures és en 19 casos a columna vertebral dorso-lumbar i en un pacient no es va poder recollir la localització de la fractura.

Taula 26. Prevalença de fractures post trasplantament

	Total (n=179)	MPOC (n=65)	MPID (n=82)	ALTRES (n=32)	G1 vs G2 P	G1 vs G3 P
Fractures	20 (11,2)	8 (12,3)	9 (10,9)	3 (9,4)	0,500	0,478
No fractures	159 (88,8)	57 (87,7)	73 (89,1)	29 (90,6)		

Els valors corresponen al nombre de pacients i al percentatge. MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica, MPID: malalties intersticials difuses, G1: grup 1 o MPOC, G2: grup 2 o MPID, G3: grup 3 o amb altres patologies.

Tot i que les diferències no van ser estadísticament significatives, les fractures post trasplantament van observar-se en 11 pacients amb el diagnòstic d'osteoporosi, en 8 pacients amb el diagnòstic d'osteopènia i únicament en un pacient amb una DMO normal.

Les diferències de DMO i T-score pretrasplantament i post trasplantament entre els pacients amb i sense fractura després del trasplantament es detallen en la taula 27.

Taula 27. DMO i T-score segons les fractures post trasplantament

	Fractures (n=20)	No fractures (n=159)	P
Pretrasplantament			
DMO (g/cm²)			
. L2-L4	0,925 (1,4)	1,027 (1,7)	0,016
. coll femoral	0,804 (1,5)	0,837 (1,3)	0,338
. fèmur total	0,833 (1,4)	0,875 (1,6)	0,299
T-score			
. L2-L4	-2,64 (1,0)	-1,59 (1,3)	0,002
. coll femoral	-1,97 (1,0)	-1,56 (1,1)	0,127
. fèmur total	-1,88 (1,2)	-1,22 (1,2)	0,090
Post trasplantament			
DMO (g/cm²)			
. L2-L4	0,926 (0,2)	1,035 (0,2)	0,007
. coll femoral	0,806 (0,1)	0,811 (0,1)	0,852
. fèmur total	0,819 (0,2)	0,851 (0,1)	0,349
T-score			
. L2-L4	-2,48 (1,2)	-1,56 (1,3)	0,004
. coll femoral	-2,10 (1,0)	-1,75 (0,9)	0,125
. fèmur total	-1,97 (1,2)	-1,59 (1,1)	0,144

Els valors corresponen a la mitjana i a la DE.

Tal com es detalla en la taula anterior, els únics valors de DMO i de T-score que es van associar de manera significativa amb la presència de fractura post trasplantament van ser els de la regió lumbar, tant els de la DXA pretrasplantament com els de la DXA post trasplantament.

El percentatge de canvi de la DMO post trasplantament a columna lumbar, tot i no assolir la significació estadística, va ser d'una pèrdua de DMO de -2,5% en els pacients amb fractura, superior respecte als pacients sense fractura que presentaven un increment d'1,74%. A més, el percentatge de pacients amb fractura que havien perdut DMO a columna lumbar en el post trasplantament va ser significativament superior que el percentatge de paicents que havien presentat un guany ($P=0,038$), sent 14 (70%) els pacients amb fractura que presentaven una pèrdua de DMO a columna lumbar.

Per altra banda, valorant quants d'aquests pacients amb fractura havien rebut tractament amb glucocorticoides prèviament al trasplantament, s'observà que 19 dels pacients fracturats havien estat tractats amb glucocorticoides enfront d'1 pacient amb fractura que no n'havia rebut. Aquests resultats no són estadísticament significatius però sí que ens indiquen, tot i el baix nombre de pacients amb fractura, que són principalment els pacients amb osteoporosi i tractats amb glucocorticoides els que han presentat fractures post trasplantament. En relació a la dosi de glucocorticoides pretrasplantament i a la dosi acumulada post trasplantament, no es van observar diferències entre els pacients amb fractura i sense.

El resultat de l'estudi de l'associació entre els diferents factors de risc de baixa massa òssia i de fractures amb la presència de fractures post trasplantament es detalla en la taula 28. Cal destacar que per a aquest estudi no es van recollir de nou els factors de risc sinó que es van utilitzar els estudiats en el pretrasplantament.

Taula 28. Associació dels factors de risc amb la presència de fractures post trasplantament

Factors de risc	Fracturats (n=20)	No fracturats (n=159)	P
Edat	50,35 (12,4)	51,1 (10,3)	0,756
Gènere (home/dona)	14 / 6	96/63	0,282
Menopausa	5	41	0,166
Baixa ingesta calci	5	36	0,346
IMC baix	4	18	0,216
Tabaquisme	11	91	0,516
Alcoholisme	1	8	0,735
Sedentarisme	5	74	0,054
Fractura prèvia	4	13	0,103
Fractura familiar	2	13	0,520
Malaltia osteopenitzant	2	26	0,361
Glucocorticoides	19	135	0,193
· Dosis altes	11	90	0,305

Com s'observa en la taula anterior, igualment com s'havia observat en el pretrasplantament, analitzant els diferents factors de risc estudiats en el pretrasplantament que podrien condicionar el risc d'una fractura, no es va evidenciar cap associació significativa entre cap dels factors i la presència de fractures.

Únicament es va observar una tendència ($P=0,059$), en el càlcul del FRAX® principal, sent major el percentatge de pacients amb fractura post trasplantament els que presentaven un càlcul de moderat-alt risc en comparació als no fracturats.

4.3.- Variació de DMO entre el pre i el post trasplantament

En el total dels pacients trasplantats pulmonars i per a cada grup de diagnòstic s'ha calculat el percentatge de canvi del valor de DMO en g/cm² en totes les regions valorades en la DXA post trasplantament respecte a la DXA que s'havia realitzat en el pretrasplantament.

La mitjana del canvi de DMO en el total de pacients trasplantats pulmonars en cada una de les regions valorades es detalla en la taula 29.

Taula 29. Variació de DMO en cada regió post trasplantament

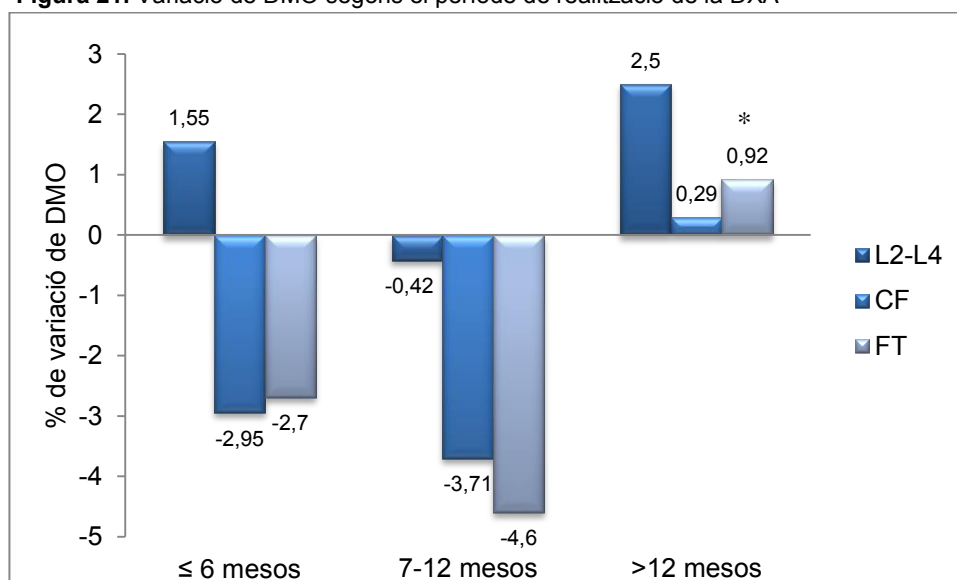
	L2-L4	Coll femoral	Fèmur total
Variació DMO	+1,3 (15,3)	- 2,1 (11,3)	-2,1 (9)

Els valors corresponen a la mitjana de canvi de DMO i a la DE.

Donat que es tracta d'un estudi retrospectiu i no s'ha pogut estandarditzar prèviament el període en el qual es realitzaria la DXA post trasplantament, s'han diferenciat els pacients, segons s'hagués fet aquesta DXA en 6 mesos o menys des del trasplantament, de 7 a 12 mesos o a més de 12 mesos del trasplantament.

Els percentatges de canvi de DMO per a cada regió i segons els tres períodes en què es van realitzar les DXAs post trasplantament es representen gràficament en la figura 21.

Figura 21. Variació de DMO segons el període de realització de la DXA



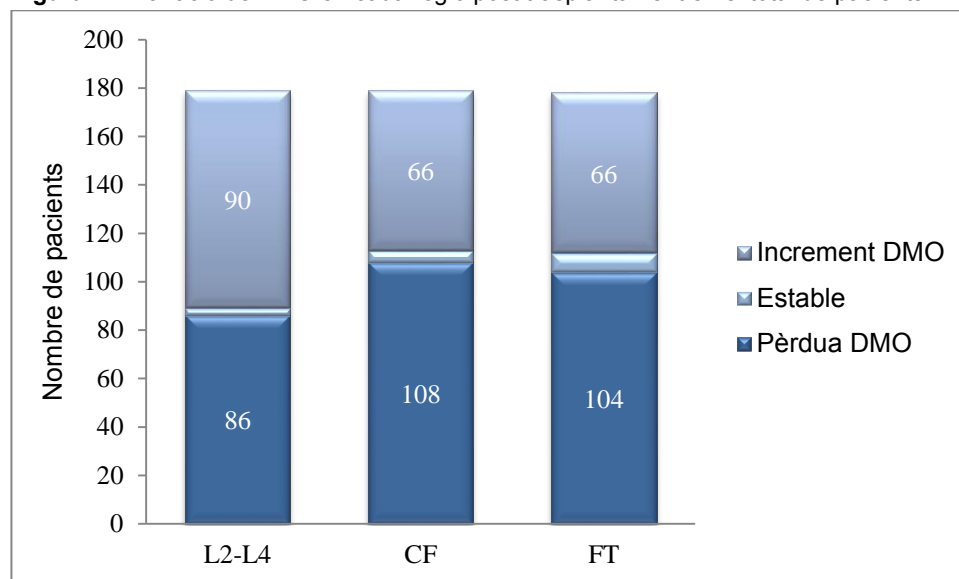
*P<0,05

S'observa que tant els pacients que van realitzar la DXA durant els 6 primers mesos després del trasplantament com els que la van realitzar dels 7 als 12 mesos posteriors, presenten una pèrdua de DMO predominantment a coll femoral i a fèmur total. En

canvi, els pacients amb la DMO realitzada passat l'any del trasplantament presenten ja un increment de DMO en les tres regions valorades, sent significatiu l'increment a fèmur total respecte els altres dos períodes ($P=0,024$ comparant respecte ≤ 6 mesos, $P=0,002$ respecte als 7-12 mesos).

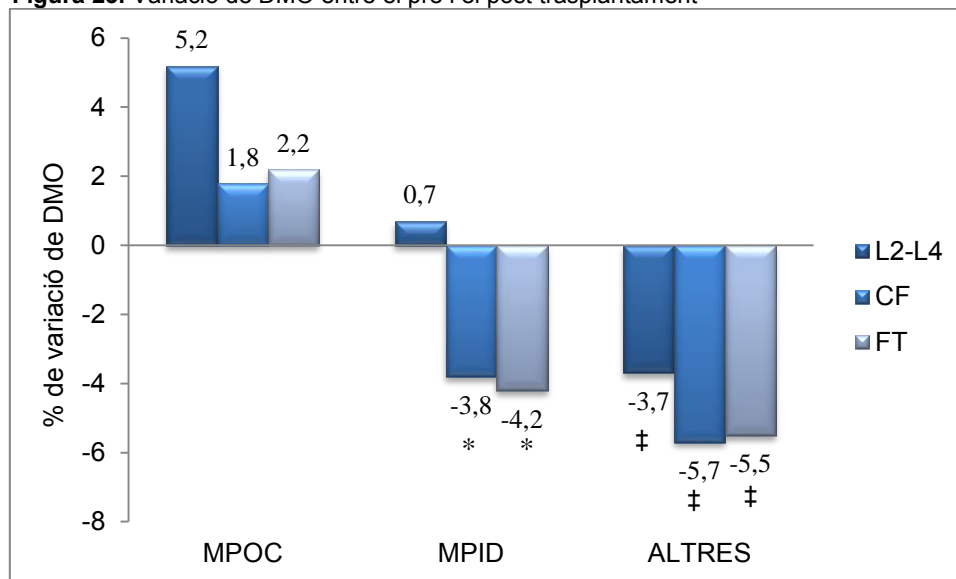
El nombre de pacients que han presentat un guany, una pèrdua de DMO o s'han mantingut estables en cada una de les regions valorades es representen en la figura 22.

Figura 22. Variació de DMO en cada regió post trasplantament en el total de pacients



El percentatge de variació de DMO per a cada regió d'interès en el post trasplantament respecte al pretrasplantament en cada un dels grups de diagnòstic pot observar-se en la figura 23.

Figura 23. Variació de DMO entre el pre i el post trasplantament



* $P < 0,05$ entre MPOC i MPID, ‡ $P < 0,05$ entre MPOC i altres.

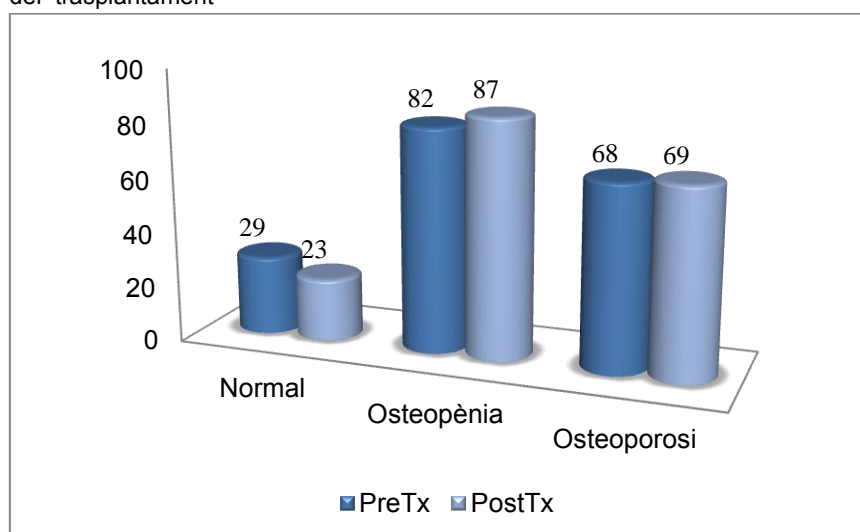
Tal com s'observa en la figura anterior, els pacients MPOC presenten un increment de DMO en totes les regions valorades i en canvi els pacients MPID i amb altres patologies presenten predominantment una pèrdua de DMO, sobretot a les regions femorals.

4.4.- Canvi de diagnòstic d'osteoporosi i d'osteopènia entre el pre i el post trasplantament

Els pacients trasplantats pulmonars del present estudi van ser diagnosticats d'osteoporosi o d'osteopènia segons presentessin un valor diagnòstic de T-score en alguna de les regions d'interès. Aquest criteri es va utilitzar tant amb la DXA pretrasplantament com amb la DXA post trasplantament.

El nombre de pacients diagnosticats d'osteoporosi i d'osteopènia tant abans com després del trasplantament es representen gràficament en la figura 24.

Figura 24. Nombre de pacients amb osteoporosi i osteopènia abans i després del trasplantament



S'han valorat, per altra banda, aquells pacients que canviaven el seu diagnòstic després del trasplantament. El nombre de pacients que modifiquen el diagnòstic i els que el mantenen es detallen en la taula 30.

Taula 30. Canvi de diagnòstic en el post trasplantament

		Post trasplantament		
		Normal (n=23)	Osteopènia (n=87)	Osteoporosi (n=69)
Pretrasplantament	Normal (n=29)	18 (62,1)	11 (37,9)	-
	Osteopènia (n=82)	4 (4,9)	62 (75,6)	16 (19,5)
	Osteoporosi (n=68)	1 (1,5)	14 (20,6)	53 (77,9)

Els valors corresponen al nombre de pacients i al percentatge.

Podem observar com la majoria dels pacients, més del 60% en cada diagnòstic, no modifica després del trasplantament el diagnòstic que presentava anteriorment.

Dels 11 pacients amb DMO normal abans del trasplantament i que presenten una osteopènia després del mateix, 9 no havien rebut cap tractament per osteoporosi abans del trasplantament. Dels pacients amb osteopènia pretrasplantament, 16 presenten posteriorment una osteoporosi. D'aquests 8 no havien rebut cap tractament preventiu per osteoporosi abans del trasplantament. Per últim, dels 14 pacients amb osteoporosi pretrasplantament amb una millora a osteopènia posteriorment al mateix, 12 van realitzar tractament per osteoporosi ja abans del trasplantament. Per tant globalment observem com aquells pacients que empitjoren en el seu diagnòstic eren majoritàriament pacients que no van rebre tractament per l'osteoporosi abans del trasplantament, i aquells amb una millora havien rebut ja tractament abans del trasplantament.

4.5.- Tractament per l'osteoporosi post trasplantament

En la nostra sèrie, els pacients que havien estat diagnosticats d'osteoporosi prèviament al trasplantament, que rebien una dosi elevada de glucocorticoides, presentaven una osteopènia associada a aquest factor o tenien l'antecedent d'una fractura o una altre factor de risc associat, eren els que rebien ja tractament amb algun fàrmac osteoactiu abans del trasplantament. Els pacients que no presentaven cap d'aquests criteris o no havien estat derivats a la consulta de reumatologia, no havien rebut cap tractament per l'osteoporosi abans del trasplantament i aquest es va iniciar després del trasplantament.

Considerant el moment en el qual es va realitzar la DXA post trasplantament, als 89 pacients amb tractament pretrasplantament s'hi van sumar 32 pacients que van iniciar el tractament per osteoporosi després del trasplantament. Aquests 121 pacients van ser els considerats tractats post trasplantament.

El diagnòstic d'osteopènia o d'osteoporosi en els pacients tractats i no tractats per osteoporosi així com el tipus de tractament es detallen en la taula 31.

Taula 31. Tractament per osteoporosi post trasplantament

	Tractats (n=121)	No tractats (n=58)	P
Osteopènia	61 (50,4)	26 (44,8)	0,272
Osteoporosi	46 (38)	23 (39,7)	0,480
Normal	14 (11,6)	9 (15,5)	
Tipus fàrmac			
· Bifosfonat oral	64 (52,9)		
· Bifosfonat i.v.	46 (38)		
· Ranelat estronci	2 (1,7)		
· Teriparatida	2 (1,7)		
· Calcitonina	1 (0,8)		
· Denosumab	3 (2,5)		

Els valors corresponen al nombre de pacients i al percentatge.

El nombre de pacients tractats per osteoporosi en cada un dels grups de patologia pulmonar així com els fàrmacs utilitzats es representen en la taula 32.

Taula 32. Tractament per osteoporosi post trasplantament en els grups de patologia pulmonar

	Tractats			G1 vs G2 P	G1 vs G3 P
	MPOC	MPID	ALTRES		
Pacients	42 (64,6)	57 (69,5)	22 (68,7)	0,325	0,433
Tipus fàrmac:					
· Bifosfonat oral	24 (57,1)	30 (52,6)	12 (54,5)		
· Bifosfonat i.v.	15 (35,7)	23 (40,4)	9 (40,9)		
· Ranelat estronci	-	2 (3,5)	-		
· Teriparatida	2 (4,8)	-	-		
· Calcitonina	1 (2,4)	-	-		
· Denosumab	-	2 (3,5)	1 (4,5)		

Els valors corresponen al nombre de pacients i al percentatge. MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica, MPID: malalties intersticials difuses, G1: grup 1 o MPOC, G2: grup 2 o MPID, G3: grup 3 o amb altres patologies.

Dels 121 pacients tractats per osteoporosi en el moment de la DXA post trasplantament, 61 eren pacients que seguien rebent el mateix tractament osteoactiu que abans del trasplantament, 32 pacients van iniciar tractament després del trasplantament i 28 pacients van modificar el tractament rebut pretrasplantament.

De 106 pacients es disposa de la data d'inici del tractament osteoactiu, sigui abans o després del trasplantament. La mitjana del temps entre la data d'inici del tractament i la data de realització de la DXA posterior al trasplantament va ser de 24 mesos (5-120 mesos).

El valor de DMO i de T-score en la DXA post trasplantament en els pacients tractats i no tractats per osteoporosi es detalla en la taula següent.

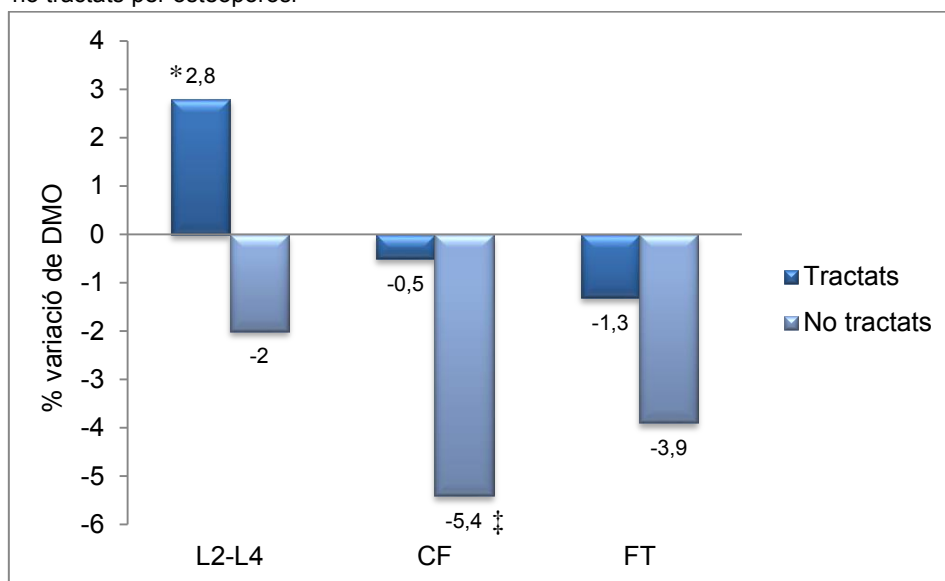
Taula 33. DMO i T-score post trasplantament segons el tractament per osteoporosi

	Tractats (n=121)	No tractats (n=58)	P
DMO (g/cm²):			
· L2-L4	1,019 (0,17)	1,029 (0,17)	0,704
· coll femoral	0,809 (0,13)	0,812 (0,12)	0,903
· fèmur total	0,838 (0,15)	0,867 (0,14)	0,207
T-score:			
· L2-L4	-1,70 (1,29)	-1,59 (1,44)	0,620
· coll femoral	-1,79 (0,96)	-1,79 (0,97)	0,964
· fèmur total	-1,69 (1,06)	-1,51 (1,15)	0,301

Els valors corresponen a la mitjana i a la DE.

El percentatge de variació de DMO calculat entre la DXA post trasplantament respecte a la prèvia, entre els pacients que havien rebut tractament osteoactiu i els que no el van rebre, es detalla en la figura 25.

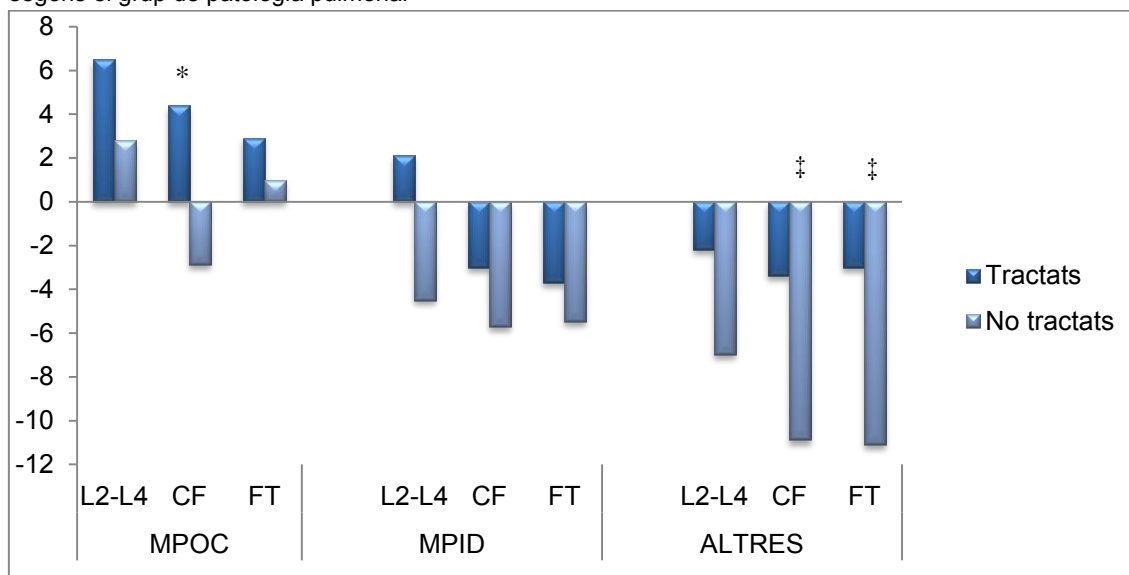
Figura 25. Variació de DMO entre el pre i el post trasplantament en pacients tractats i no tractats per osteoporosi



* $P < 0,05$, ‡ $P < 0,01$. CF: coll femoral, FT: fèmur total.

El percentatge de variació de DMO entre el pre i el post trasplantament entre els pacients tractats per osteoporosi i els no tractats, per a cada regió valorada i segons el grup de patologia pulmonar es presenta en la figura 26.

Figura 26. Variació de DMO en el post trasplantament en pacients tractats i no tractats per osteoporosi segons el grup de patologia pulmonar



* $P < 0,05$, ‡ $P < 0,01$

Comparant les diferències del percentatge de canvi de la DMO pre i el post trasplantament entre els tres grups de patologia pulmonar i en funció de si els pacients havien o no rebut tractament per l'osteoporosi, observem que en el grup MPOC la

mitjana de canvi de DMO a columna lumbar és d'un guany del 2,8% en els no tractats per osteoporosi mentre que en el grup MPID la mitjana de canvi lumbar és d'una pèrdua del 4,5%. En el grup amb altres patologies la pèrdua de DMO lumbar mitjana és del 7%, però sense ser significatives aquestes diferències. A coll femoral, es produeix una pèrdua de DMO en tots els grups de pacients no tractats, en el grup MPOC del 2,9%, en el grup MPID del 5,7% i en el grup amb altres patologies del 10,9%, però tampoc aquestes diferències van ser significatives. Per últim, a fèmur total, les diferències entre els pacients del grup MPOC no tractats i sobretot el grup amb altres patologies són considerables, però no assoleixen la significació estadística.

4.6.- Evolució densitomètrica

En 113 pacients dels 179 trasplantats pulmonars, es va poder recollir una altra DXA de seguiment posterior al trasplantament pulmonar.

Aquesta DXA va realitzar-se en un període de temps força variable entre els pacients, sent la mitjana de 34,6 mesos (14-117).

La mitjana del valor de DMO i de la puntuació T-score en cada regió en la DXA de seguiment es detalla en la taula 34.

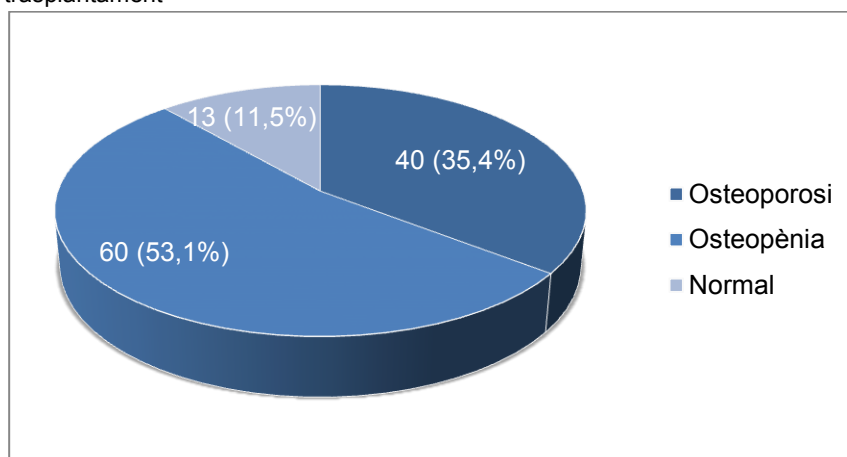
Taula 34. DMO i T-score en la DXA de seguiment post trasplantament

DXA seguiment	
DMO (g/cm²):	
. L2-L4	1,050 (0,18)
. coll femoral	0,808 (0,11)
. fèmur total	0,836 (0,14)
T-score:	
. L2-L4	-1,41 (1,34)
. coll femoral	-1,78 (0,90)
. fèmur total	-1,68 (1,10)

Els valors corresponen a la mitjana i a la DE.

El percentatge de pacients amb osteoporosi i ostepènia en la DXA de seguiment es representa en la figura 27.

Figura 27. Diagnòstic d'osteoporosi o d'osteopènia en el seguiment post trasplantament



El percentatge de canvi de la DMO en el seguiment respecte la DMO prèvia al trasplantament es detalla en la taula següent.

Taula 35. Variació de DMO en cada regió en el seguiment

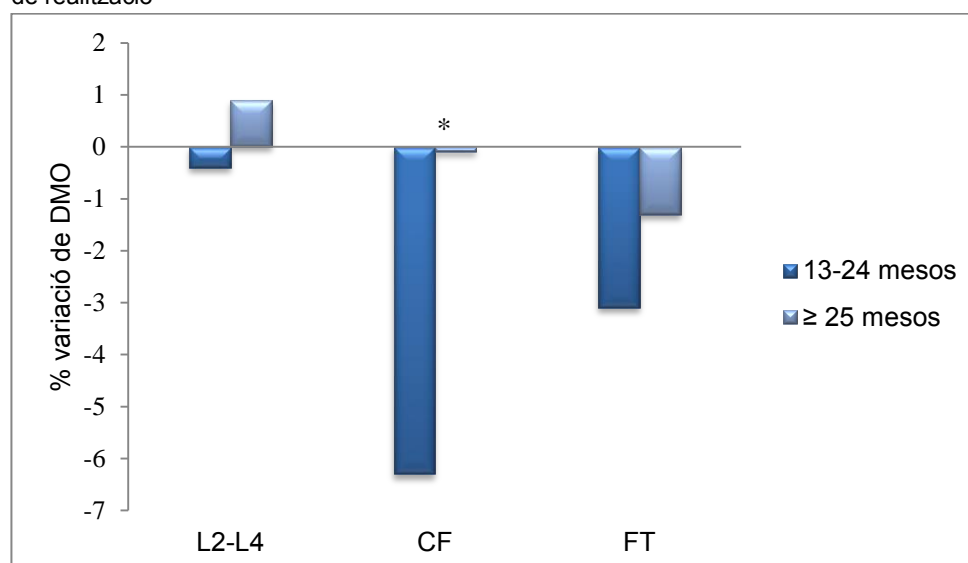
	L2-L4	Coll femoral	Fèmur total
Variació DMO	+3,7 (11,5)	- 0,8 (11,5)	-1,3 (10,2)

El valor s'expressa en percentatge i entre parèntesi la DE.

Dels 113 pacients amb la DXA de seguiment, en 32 se'ls realitzà passat un any des del trasplantament i en 81 passats ja els dos anys.

La variació de la DMO segons el període en el qual es realitzà la DXA de seguiment es representa en la figura 28.

Figura 28. Percentatge de variació de DMO en la DXA de seguiment segons el període de realització



* $P < 0,05$. CF: coll femoral, FT: fèmur total.

El nombre de pacients tractats per osteoporosi en els que s'havia realitzat la DXA de seguiment i el nombre de pacients tractats segons el període en el qual s'havia realitzat aquesta DXA es detallen en la taula 36.

Taula 36. Tractament per osteoporosi en el seguiment

	Tractats (n=106)	No tractats (n=7)	P
DXA 13-24 mesos	31 (96,9)	1 (3,1)	0,359
DXA ≥ 25 mesos	75 (92,6)	6 (7,4)	

Els valors corresponen al nombre de pacients i al percentatge.

El nombre de pacients que van modificar el seu diagnòstic en la DXA de seguiment respecte del diagnòstic previ al trasplantament es detalla en la taula 37.

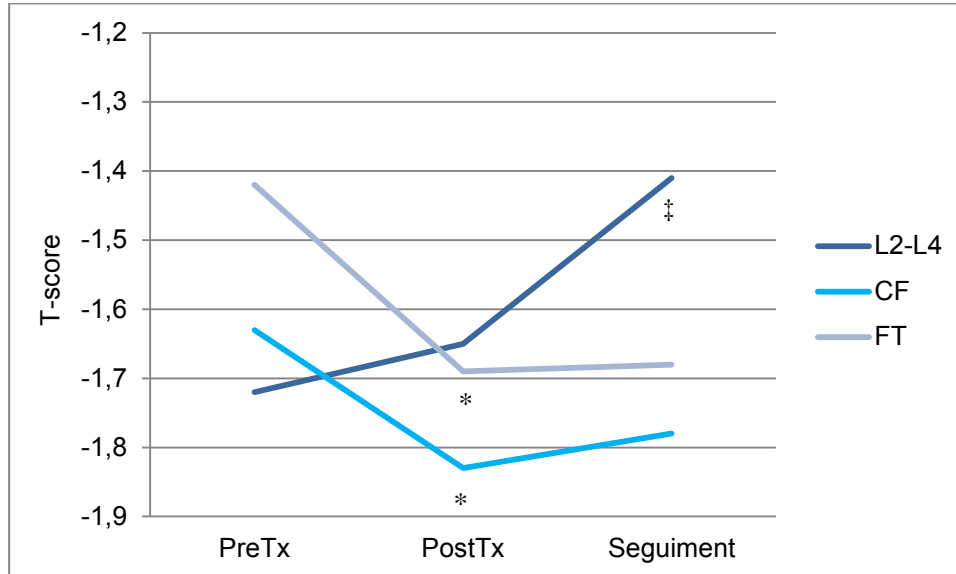
Taula 37. Canvi de diagnòstic en el seguiment

		Seguiment		
		Normal (n=13)	Osteopènia (n=60)	Osteoporosi (n=41)
Pretrasplantament	Normal (n=18)	10 (55,6)	8 (44,4)	-
	Osteopènia (n=52)	2 (3,8)	39 (75)	11 (21,2)
	Osteoporosi (n=43)	1 (2,3)	13 (29,5)	30 (68,2)

Els valors corresponen al nombre de pacients i al percentatge.

L'evolució dels valors mitjans de la puntuació T-score en cada regió d'interès per a cada una de les DXA realitzades es presenta de manera gràfica en la figura 29.

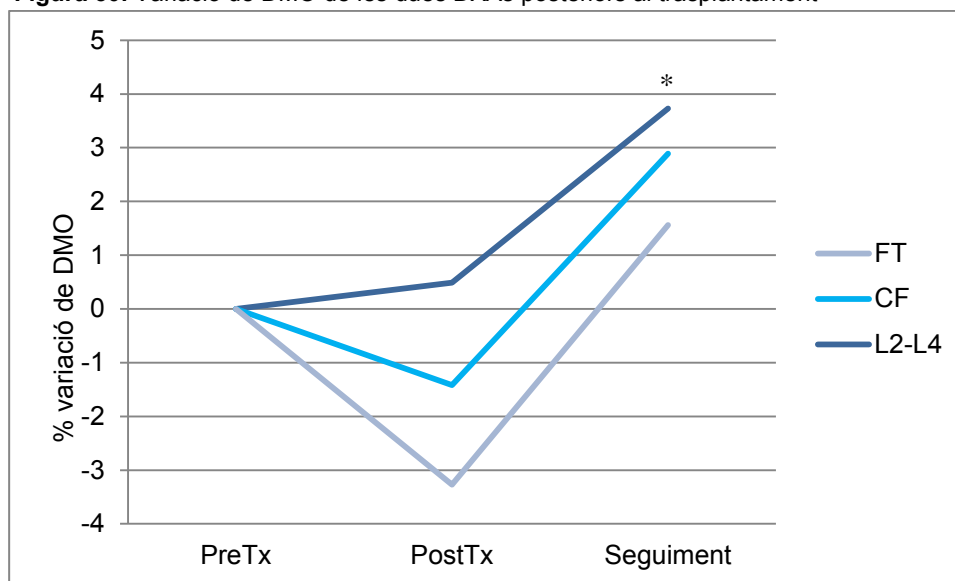
Figura 29. Evolució dels valors de T-score per a cada localització durant tot el període de seguiment



* $P < 0,001$, ‡ $P < 0,05$

En la gràfica anterior s'observa com la mitjana de la T-score dels pacients en el post trasplantament presenta una davallada significativa a coll femoral i a fèmur total respecte la T-score de la DXA pretrasplantament, estabilitzant-se posteriorment en el seguiment. A columna lumbar l'evolució observada és oposada a aquestes dues regions, incrementant-se la mitjana de la T-score tant en el post trasplantament com en el seguiment. En aquesta regió, la diferència observada en el post trasplantament no és significativa respecte a la DXA basal però sí que ho és l'increment observat en el seguiment, tant respecte a la DXA basal com respecte al post trasplantament.

Per altra banda, s'ha calculat també el percentatge de pèrdua de DMO per a cada regió d'interès en la DXA de seguiment comparant-la amb la realitzada abans del trasplantament. Aquest percentatge de canvi es presenta de manera gràfica i en comparació al que s'havia ja detallat en la DXA realitzada en el post trasplantament en la figura 30.

Figura 30. Variació de DMO de les dues DXAs posteriors al trasplantament* $P < 0,05$

Analitzant el percentatge mitjà de canvi de la DMO post trasplantament i de la de seguiment, observem en el post trasplantament una disminució d'aquest percentatge de canvi de la DMO, tant a coll femoral com a fèmur total, en comparació als valors pretrasplantament. A columna lumbar, en canvi, s'observa en el post trasplantament un lleu increment, d'aquest percentatge de canvi de la DMO. En l'exploració realitzada en el seguiment, s'evidencia un augment de la DMO en totes les regions, tant en comparació amb els valors pretrasplantament com més encara si ho comparem amb els valors de la DXA post trasplantament. Aquest increment observat respecte a la DXA post trasplantament és significatiu únicament a la columna lumbar però no a les regions femorals.

4.7.-Tractament amb glucocorticoides i immunosupressors post trasplantament

Els pacients trasplantats pulmonars, reben en el moment del post trasplantament dosis elevades de glucocorticoides i s'instaura en aquell moment també el tractament immunosupressor, habitualment amb la combinació de dos fàrmacs immunosupressors.

La mitjana de la dosi acumulada de prednisona en el total de pacients i en cada un dels grups de patologia pulmonar es detalla en la taula 38.

Taula 38. Dosi acumulada de prednisona

		Dosi acumulada	Període tractament	G1 vs G2 P	G1 vs G3 P
Prednisona	Total	23,3 (40,9)	12,4 (1-96)		
	MPOC	21,6 (35,2)	13,9 (2-96)	0,269	0,060
	MPID	29,9 (50,8)	10,5 (1-40)		
	ALTRES	9,7 (3,7)	14,5 (2-83)		

La dosi acumulada de prednisona està expressada en grams i correspon a la mitjana i la DE. El període de tractament correspon a la mitjana del temps de tractament en mesos i al seu l'interval. MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica, MPID: malalties intersticials difuses. G1: grup 1 o MPOC, G2: grup 2 o MPID, G3: grup 3 o amb altres patologies.

Les diferents combinacions de fàrmacs immunosupressors utilitzades pels pacients inclosos en l'estudi es representen en la taula següent.

Taula 39. Tractament immunosupressor

Fàrmacs	Pacients (%)
FK-MyF	136 (75,97)
FK-AZA	13 (7,26)
FK-Eve	1 (0,55)
FK-Sir	1 (0,55)
FK-MyF-AZA	4 (2,23)
FK-AZA-CsA	1 (0,55)
FK-MyF-Eve	1 (0,55)
FK-MyF-AZA-CsA	1 (0,55)
FK-MyF-AZA-Eve	1 (0,55)
MF-CsA	3 (1,67)
MF-Eve	1 (0,55)
MyF-AZA-CsA	1 (0,55)
AZA-CsA	14 (7,82)
CsA	1 (0,55)

FK: tacrolimus, MyF: micofenolat sòdic, AZA: azatioprina, Eve: everolimus, Sir: sirolimus, CsA: ciclosporina A, MF: micofenolat mofetil.

Tal com es destaca en la taula anterior, la combinació de fàrmacs utilitzada per un major nombre de pacients va ser l'associació de tacrolimus i micofenolat sòdic (FK-MyF), que la rebien 136 pacients. D'aquests, 49 són pacients diagnosticats d'MPOC, 64 són pacients del grup MPID i 23 pacients que pertanyien al grup amb altres patologies pulmonars.

Per tal d'estudiar l'efecte dels glucocorticoides i els immunosupressors en la pèrdua de massa òssia en els pacients trasplantats pulmonars, s'han seleccionat els 136 pacients tractats de manera més homogènia, amb tacrolimus i micofenolat sòdic. Els resultats de les dosis acumulades de prednisona, FK i MF i el període de tractament en el subgrup de 136 pacients, en relació al grup de patologia pulmonar i al període de realització de la DXA post trasplantament i les diferències entre ells, es detallen a continuació.

Taula 40. Dosis acumulades de glucocorticoides i immunosupressors

	Diagnòstic	Dosi acumulada	G1 vs G2 P	G1 vs G3 P	Període tractament	G1 vs G2 P	G1 vs G3 P
Prednisona (g)	Total	26,2 (45,7)	0,336	0,072	9,5 (1-33)	0,344	0,820
	MPOC	24,6 (40,2)			9,9 (2-33)		
	MPID	33,6 (55,5)			8,8 (1-22)		
	ALTRES	9,1 (3,4)			10,4 (2-27)		
Tacrolimus (mg)	Total	2.308,8 (1.483,6)	0,570	0,098	9,5 (1-33)	0,344	0,820
	MPOC	2.124,8 (1.364,3)			9,9 (2-33)		
	MPID	2.264,5 (1.242,1)			8,8 (1-22)		
	ALTRES	9.330 (2.160)			10,4 (2-27)		
Micofenolat sòdic (g)	Total	262,5 (250)	0,584	0,062	9,5 (1-33)	0,344	0,820
	MPOC	229,9 (161,1)			9,9 (2-33)		
	MPID	246,2 (149,7)			8,8 (1-22)		
	ALTRES	377,9 (495,6)			10,4 (2-27)		

Els valors corresponen a la mitjana de dosi acumulada i la (DE) i al període de tractament en mesos i l'interval. g: grams, mg: mil·ligrams. MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica, MPID: malalties intersticials difuses, G1: grup 1 o MPOC, G2: grup 2 o MPID, G3: grup 3 o amb altres patologies.

Taula 41. Dosis acumulades de glucocorticoides i d'immunosupressors segons el període de realització de la DXA post trasplantament

	Període DXA	Dosi acumulada	P1 vs P2 P	P1 vs P3 P
Prednisona (g)	≤ 6	36,8 (58,6)	0,063	0,0130
	7-12	18,8 (34,5)		
	> 12	19,8 (32)		
Tacrolimus (mg)	≤ 6	1.438,1 (855,4)	0,000	0,000
	7-12	2.278,2 (920,6)		
	> 12	3.779,1 (1.814,5)		
Micofenolat sòdic (g)	≤ 6	130,3 (662,5)	0,000	0,000
	7-12	248,5 (110)		
	> 12	499,7 (387,9)		

Els valors corresponen a la mitjana de dosi acumulada i la (DE) i al període de tractament en mesos i l'interval. P1: període 1 o ≤ 6 mesos, P2: període 2 o 7-12 mesos, P3: període 3 o > 12 mesos. g: grams, mg: mil·ligrams.

A causa de la influència del temps en els resultats de la DXA, es van diferenciar els pacients en què la DXA post trasplantament s'havia realitzat en els 6 mesos posteriors al mateix, entre els 7 i 12 mesos i més de 12 mesos després. Dels 136 pacients, en 54 s'havia realitzat la DXA post trasplantament en els 6 mesos posteriors, en 49 pacients aquesta s'havia realitzat entre els 7 i els 12 mesos post trasplantament i en 33 pacients a més de 13 mesos del trasplantament.

Tal com s'observa en la taula 40, no s'evidencien diferències significatives en les dosis acumulades de glucocorticoides i d'immunosupressors i els diferents grups de patologia pulmonar.

Per altra banda, respecte a les dosis acumulades de fàrmacs segons el període de realització de la DXA post trasplantament, no s'han observat diferències en la dosi acumulada de prednisona. Únicament s'han observat per a les dosis acumulades de tacrolimus i micofenolat sòdic, superiors en el període de més de 12 mesos des del trasplantament.

Donat l'efecte controvertit de la ciclosporina A en el metabolisme mineral ossi, hem estudiat de manera independent els 25 pacients que van rebre aquest tractament en el post trasplantament.

Els valors de DMO i de T-score en les tres regions valorades en aquest subgrup de pacients que van rebre tractament amb CsA respecte a la resta de pacients es detallen en la taula 42.

Taula 42. DMO i T-score en pacients tractats amb ciclosporina A

	CsA (n=25)	Altres fàrmacs (n=154)	P
DMO (g/cm²):			
. L2-L4	0,957 (0,12)	1,033 (0,18)	0,041
. coll femoral	0,787 (0,09)	0,815 (0,13)	0,305
. fèmur total	0,863 (0,14)	0,846 (0,14)	0,587
T-score:			
. L2-L4	-2,18 (0,92)	-1,58 (1,58)	0,039
. coll femoral	-2,08 (0,71)	-1,74 (0,99)	0,100
. fèmur total	-1,62 (1,09)	-1,62 (1,09)	0,995

Entre parèntesi s'expressa la DE de cada valor. CsA: ciclosporina A.

El percentatge de pacients amb osteopènia i osteoporosi en els pacients tractats amb ciclosporina així com la variació de DMO en cada una de les regions estudiades, es detallen en la taula 43.

Taula 43. Diagnòstic i variació de DMO en pacients tractats amb ciclosporina A

	CsA	Altres fàrmacs	P
Osteopènia	12 (92,3)	74 (77,1)	0,188
Osteoporosi	12 (48)	55 (36,4)	0,188
Variació DMO			
. L2-L4	+1,25 (9,6)	+1,29 (16,2)	0,990
. coll femoral	+1,42 (11,7)	-2,71 (11,2)	0,092
. fèmur total	+5,29 (12,4)	-3,29 (7,8)	0,000

Els valors corresponen per a osteopènia i osteoporosi al nombre de pacients i al (percentatge). La variació de DMO s'expressa en percentatge i la seva DE. CsA: ciclosporina A.

Com es destaca en la taula anterior, no es van observar diferències significatives entre els pacients tractats amb CsA i la resta de fàrmacs en el diagnòstic d'osteopènia o d'osteoporosi. Tampoc es van observar diferències significatives en la variació de la DMO post trasplantament a columna lumbar ni a coll femoral. A fèmur total en canvi, en els pacients tractats amb CsA es va observar un guany de DMO mentre que la resta de pacients presentaven una pèrdua de DMO en aquesta regió.

En els pacients en tractament amb CsA es va estudiar si presentaven diferències en els factors de risc de baixa massa òssia analitzats en el pretrasplantament respecte als pacients que no havien rebut aquest tractament. En aquest subgrup de pacients tractat amb CsA, no es van observar diferències respecte als pacients sense tractament amb CsA en relació a cap dels factors de risc pretrasplantament. Així mateix, tampoc es van observar diferències en relació a la dosi acumulada de prednisona en el post trasplantament entre els pacients tractats amb CsA i els no tractats.

Cal destacar, tot i les diferències observades a fèmur total, que els pacients en tractament amb CsA van ser un grup reduït de pacients en comparació als que no van rebre aquest tractament.

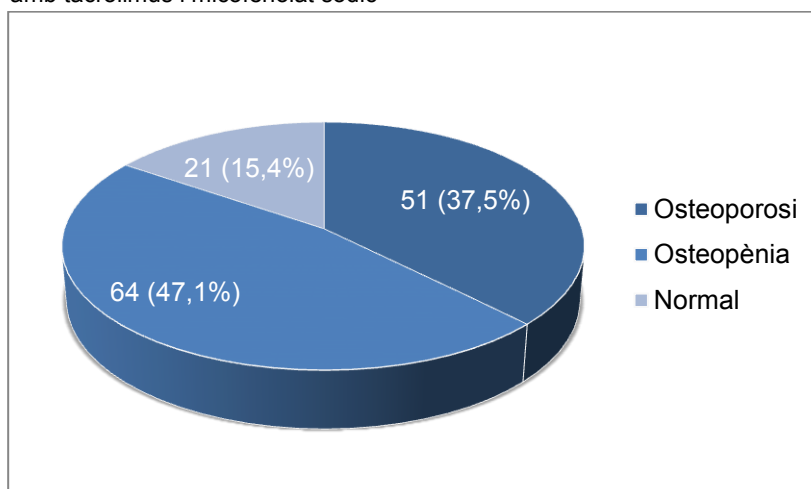
4.8.- Efecte dels glucocorticoides i els immunosupressors en la massa òssia

El subgrup de 136 pacients tractat amb FK i MF, seleccionat per a l'anàlisi de l'efecte dels glucocorticoides i els immunosupressors en la massa òssia dels pacients post trasplantament, eren 80 (58,8%) homes i 56 (41,2%) dones amb una mitjana d'edat al moment del trasplantament de 51,8 anys (24-66).

Com ja s'ha destacat en l'apartat anterior, 49 pacients eren pacients amb MPOC, 64 pacients amb MPID i 23 pacients amb altres patologies.

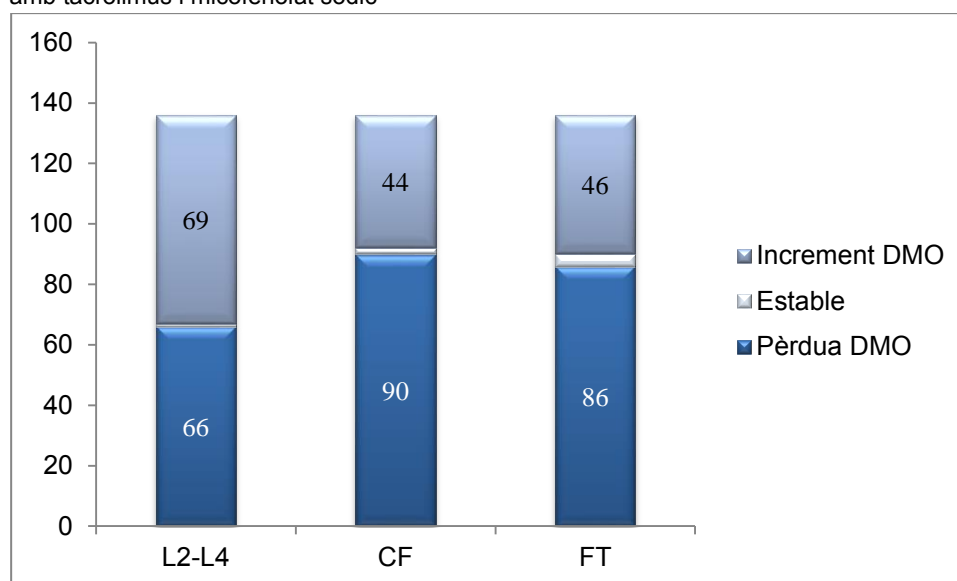
El nombre de pacients diagnosticats d'osteoporosi i d'osteopènia en el subgrup de 136 pacients tractats amb FK i MF es detalla en la figura 31.

Figura 31. Diagnòstic d'osteoporosi i d'osteopènia en els pacients tractats amb tacrolimus i micofenolat sòdic



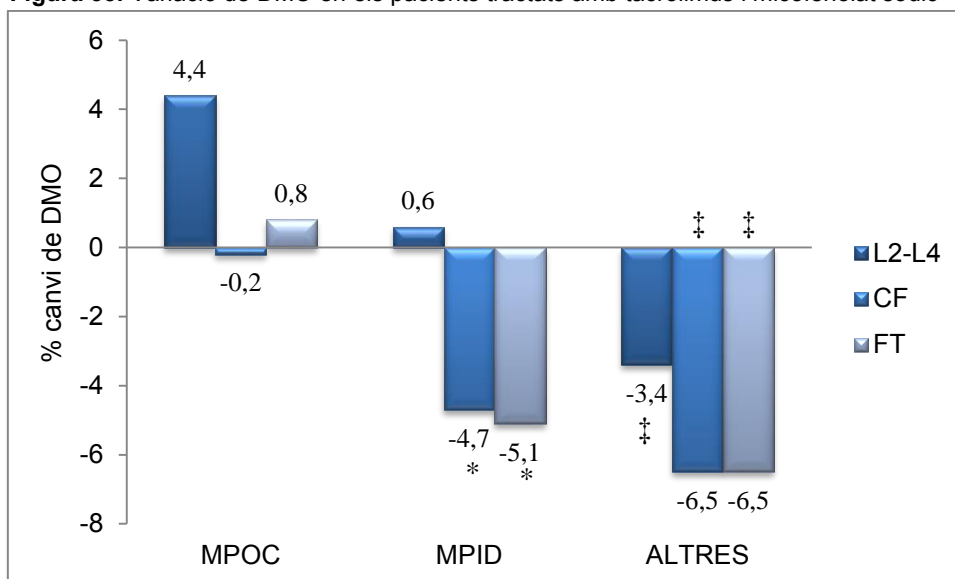
El nombre de pacients en què el valor de DMO es va incrementar, es va mantenir estable o va disminuir en la DXA post trasplantament respecte a la realitzada abans del mateix es representa en la figura 32.

Figura 32. Variació de DMO en cada regió post trasplantament en els pacients tractats amb tacrolimus i micofenolat sòdic



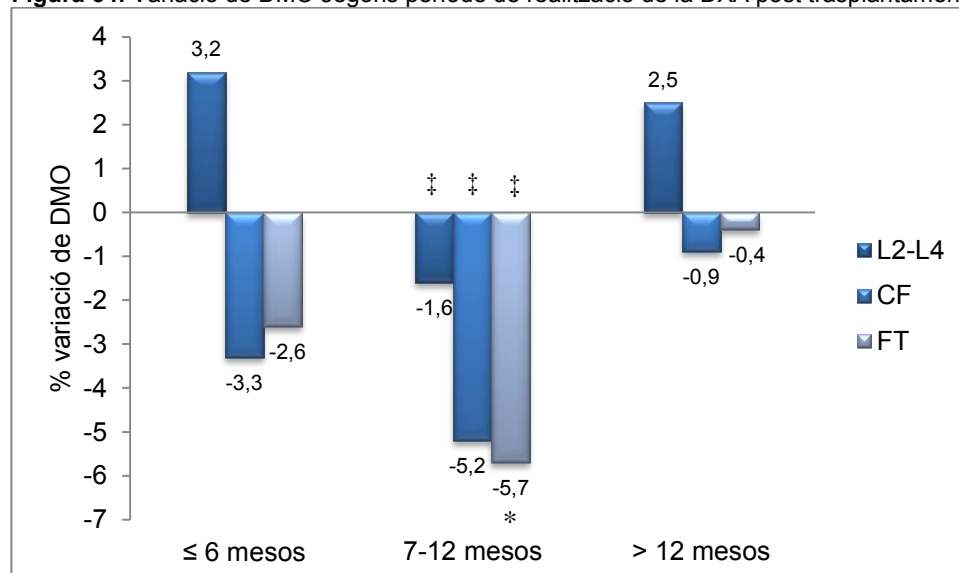
CF: coll femoral, FT: fèmur total

El percentatge de variació de DMO calculat en els 136 pacients va ser d'un increment de l'1,3% a columna lumbar, d'una pèrdua d'un 3,4% a coll femoral i a fèmur total la pèrdua va ser del 3,2%. El percentatge de canvi per a cada regió valorada segons el grup de patologia pulmonar es representa en la figura 33.

Figura 33. Variació de DMO en els pacients tractats amb tacrolimus i micofenolat sòdic

* $P < 0,01$ entre MPOC i MPID, ‡ $P < 0,01$ entre MPOC i ALTRES. MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica, MPID: malalties intersticials difuses.

Es va calcular per altra banda, el percentatge de variació de DMO en el grup de pacients que havia realitzat la DXA en els 6 mesos posteriors al trasplantament i es va comparar als altres dos grups de pacients que havien realitzat la DXA dels 7 als 12 mesos o a més de 12 mesos del trasplantament. El percentatge de canvi de DMO per a cada període de temps es detalla en la figura 34.

Figura 34. Variació de DMO segons període de realització de la DXA post trasplantament

* $P = 0,042$ entre ≤ 6 mesos i 7-12 mesos, ‡ $P < 0,05$ entre 7-12 mesos i > 12 mesos.

Observant el percentatge de canvi de DMO segons el període de temps en què es realitzà la DXA post trasplantament, s'evidencia una disminució predominant a coll

femoral i fèmur total principalment en els pacients en què la DXA es realitza entre els 7 i 12 mesos del trasplantament, sent aquest canvi significatiu respecte els altres dos períodes.

La mitjana de la dosi acumulada de cada un dels fàrmacs en els pacients amb un guany o una pèrdua de DMO en les diferents regions valorades es detalla en la taula 44.

Taula 44. Dosis acumulades de prednisona i immunosupressors segons la variació de DMO

	Prednisona	P	Tacrolimus	P	Micofenolat s.	P
L2-L4						
· guany DMO	24,7 (42,4)	0,681	2.372,2 (1.668,7)	0,530	262,2 (180,2)	0,926
· pèrdua DMO	27,9 (49,5)		2.211,6 (1.257,2)		258,2 (307,1)	
Coll femoral						
· guany DMO	27,6 (44,8)	0,836	2.468,5 (1.616,7)	0,240	262,4 (180,9)	0,961
· pèrdua DMO	25,8 (46,9)		2.157,3 (1.333,5)		260,1 (280,3)	
Fèmur total						
· guany DMO	21,7 (36,9)	0,436	2.447,3 (1.809,4)	0,433	266,2 (177,2)	0,914
· pèrdua DMO	28,2 (49,8)		2.231,3 (1.314,2)		261,2 (285,9)	

Els valors corresponen a la mitjana de la dosi acumulada i a la DE. Les dosis de prednisona i micofenolat sòdic s'expressen en grams i les de tacrolimus en mil·ligrams.

Les diferències entre les dosis mitjanes acumulades de prednisona i els fàrmacs immunosupressors entre els pacients que guanyen o perden DMO post trasplantament en cada un dels grups de patologia pulmonar es detallen en la taula 45.

Taula 45. Dosis acumulades de prednisona i immunosupressors segons variació de DMO en els diferents grups de patologia pulmonar

	Prednisona	P	Tacrolimus	P	Micofenolat s.	P
MPOC						
L2-L4						
· guany DMO	26 (40,7)	0,644	2.291,4 (1.373,1)	0,112	247,2 (170,8)	0,163
· pèrdua DMO	19,5 (39,7)		1.546,4 (1.218,5)		169,8 (107,6)	
Coll femoral						
· guany DMO	32,2 (49,4)	0,219	2.295 (1.303,2)	0,054	226,3 (140,9)	0,914
· pèrdua DMO	17,3 (29,1)		1.642,8 (915,5)		221,2 (182,6)	
Fèmur total						
· guany DMO	26,2 (43,4)	0,747	2.297,2 (1.474,7)	0,331	228,8 (142)	0,959
· pèrdua DMO	22,5 (36,7)		1.911,8 (1.215)		231,2 (185,4)	
MPID						
L2-L4						
· guany DMO	25,6 (48,9)	0,324	2.271,3 (1.549,4)	0,830	264,2 (158,5)	0,288
· pèrdua DMO	39,8 (60,3)		2.203,4 (952,9)		224,4 (134,5)	
Coll femoral						
· guany DMO	24,2 (42,3)	0,417	2.404,4 (1.225,6)	0,592	287,8 (172,3)	0,182
· pèrdua DMO	37 (59,6)		2.213,9 (1.257,2)		230,9 (139,6)	
Fèmur total						
· guany DMO	16,9 (28,7)	0,221	2.005,7 (1.283,2)	0,374	279,3 (161,7)	0,404
· pèrdua DMO	37,8 (60,9)		2.352,4 (1.266,3)		240,3 (149,4)	
ALTRES						
L2-L4						
· guany DMO	10,4 (4,3)	0,341	3.510 (3.625,9)	0,436	365 (331,6)	0,949
· pèrdua DMO	8,8 (3,1)		2.635 (1.664,6)		381,5 (540,3)	
Coll femoral						
· guany DMO	9,8 (4,8)	0,738	4.220 (4.432,7)	0,239	406,8 (430,7)	0,917
· pèrdua DMO	9 (3,3)		2.616 (1.727,2)		373,6 (514,5)	
Fèmur total						
· guany DMO	10,1 (4,5)	0,515	4.494 (3.357,5)	0,049	431,6 (304,8)	0,782
· pèrdua DMO	8,9 (3,2)		2.310 (1.561,1)		357,7 (559,3)	

Els valors corresponen a la mitjana de la dosi acumulada i a la DE. Les dosis de prednisona i micofenolat sòdic s'expressen en grams i les de tacrolimus en mil·ligrams. MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica, MPID: malalties intersticials difuses.

En les taules següents, taula 46, 47 i 48, es detallen les diferències entre els grups de patologia pulmonar respecte a les dosis acumulades de prednisona, tacrolimus i micofenolat sòdic segons presentin un guany o una pèrdua de DMO en cada una de les regions estudiades.

Taula 46. Dosis acumulades de prednisona entre els grups de patologia pulmonar en relació a la variació de DMO

Prednisona			G1 vs G2 P	G1 vs G3 P
	Guany CL	Pèrdua CL		
MPOC	26 (40,7)	19,5 (39,7)	0,333	0,817
MPID	25,6 (48,9)	39,8 (60,3)		
ALTRES	10,4 (4,3)	8,8 (3,1)		
	Guany CF	Pèrdua CF		
MPOC	32,2 (49,4)	17,3 (29,1)	0,175	0,543
MPID	24,2 (42,3)	37 (59,6)		
ALTRES	9,8 (4,8)	9 (3,3)		
	Guany FT	Pèrdua FT		
MPOC	26,2 (43,4)	22,5 (36,7)	0,236	0,896
MPID	16,9 (28,7)	37,8 (60,9)		
ALTRES	10,1 (4,5)	8,9 (3,2)		

Els valors corresponen a la mitjana de la dosi acumulada i a la (DE). Les dosis de prednisona i micofenolat sòdic s'expressen en grams i les de tacrolimus en mil·ligrams. CL: columna lumbar, CF: coll femoral, FT: fèmur total. MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica, MPID: malalties intersticials difuses. G1: grup 1 o MPOC, G2: grup 2 o MPID, G3: grup 3 o amb altres patologies.

Taula 47. Dosis acumulades de tacrolimus entre els grups de patologia pulmonar en relació a la variació de DMO

Tacrolimus			G1 vs G2 P	G1 vs G3 P
	Guany CL	Pèrdua CL		
MPOC	2.291,4 (1.373,1)	1.546,4 (1.218,5)	0,219	0,898
MPID	2.271,3 (1.549,4)	2.203,4 (952,9)		
ALTRES	3.510 (3.625,9)	2.635 (1.664,6)		
	Guany CF	Pèrdua CF		
MPOC	2.295 (1.303,2)	1.642,8 (915,5)	0,346	0,365
MPID	2.404,4 (1.225,6)	2.213,9 (1257,2)		
ALTRES	4.220 (4.432,7)	2.616 (1727,2)		
	Guany FT	Pèrdua FT		
MPOC	2.297,2 (1.474,7)	1.911,8 (1215)	0,186	0,059
MPID	2.005,7 (1.283,2)	2.352,4 (1266,3)		
ALTRES	4.494 (3.357,5)	2.310 (1561,1)		

Els valors corresponen a la mitjana de la dosi acumulada i a la (DE). Les dosis de prednisona i micofenolat sòdic s'expressen en grams i les de tacrolimus en mil·ligrams. CL: columna lumbar, CF: coll femoral, FT: fèmur total. MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica, MPID: malalties intersticials difuses. G1: grup 1 o MPOC, G2: grup 2 o MPID, G3: grup 3 o amb altres patologies.

Taula 48. Dosis acumulades de micofenolat sòdic entre els grups de patologia pulmonar en relació la variació de DMO

Micofenolat sòdic			G1 vs G2 P	G1 vs G3 P
	Guany CL	Pèrdua CL		
MPOC	247,2 (170,8)	169,8 (107,6)	0,562	0,623
MPID	264,2 (158,5)	224,4 (134,5)		
ALTRES	365 (331,6)	381,5 (540,3)		
	Guany CF	Pèrdua CF		
MPOC	226,3 (140,9)	221,2 (182,6)	0,413	0,897
MPID	287,8 (172,3)	230,9 (139,6)		
ALTRES	406,8 (430,7)	373,6 (514,5)		
	Guany FT	Pèrdua FT		
MPOC	228,8 (142)	231,2 (185,4)	0,530	0,679
MPID	279,3 (161,7)	240,3 (149,4)		
ALTRES	431,6 (304,8)	357,7 (559,3)		

Els valors corresponen a la mitjana de la dosi acumulada i a la (DE). Les dosis de prednisona i micofenolat sòdic s'expressen en grams i les de tacrolimus en mil·ligrams. CL: columna lumbar, CF: coll femoral, FT: fèmur total. MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica, MPID: malalties intersticials difuses G1: grup 1 o MPOC, G2: grup 2 o MPID, G3: grup 3 o amb altres patologies.

Les diferències en la dosi acumulada de prednisona, tacrolimus i micofenolat sòdic entre els pacients amb DXA normal, osteopènia o osteoporosi es detallen en les taules 49 i 50.

Taula 49. Dosis acumulades de fàrmacs segons el diagnòstic d'osteopènia i d'osteoporosi

	DXA normal	Osteopènia	Osteoporosi
Prednisona	34,3 (47,9)	26,4 (50)	22,7 (39,1)
Tacrolimus	2.333,6 (1.829,5)	2.431,9 (1.488,4)	2.144,1 (1.328,8)
Micofenolat	273,3 (191,4)	290,4 (316,3)	260,5 (259,9)

Els valors corresponen a la mitjana de la dosi acumulada i a la (DE). Les dosis de prednisona i micofenolat sòdic s'expressen en grams i les de tacrolimus en mil·ligrams. Op: osteopènia, OP: osteoporosi.

Taula 50. Comparació entre les dosis acumulades de fàrmacs i el diagnòstic d'osteopènia i d'osteoporosi

	N vs Op/OP P	Op vs OP P
Prednisona	0,383	0,669
Tacrolimus	0,934	0,283
Micofenolat	0,830	0,169

N: normal, Op: osteopènia, OP: osteoporosi.

Tot i les pèrdues de DMO observades, predominantment a coll femoral i a fèmur total, en el total dels pacients i en els diferents grups de patologia pulmonar als que van assignar-se; realitzant una anàlisi de regressió logística per valorar la correlació

entre la pèrdua de DMO en les tres regions d'interès i les dosis acumulades de prednisona, tacrolimus i micofenolat sòdic, no s'observa cap correlació entre elles per a cap de les regions. Afegint en l'anàlisi multivariant el gènere i el diagnòstic dels pacients, s'observa que l'única variable que es relaciona amb la pèrdua de DMO és el gènere, sent les dones les que presenten una major pèrdua de DMO ajustada per la dosi mitja acumulada de fàrmacs en totes les regions excepte a coll femoral. Analitzant els diferents fàrmacs per separat, observem que es manté la significació estadística del gènere per al tacrolimus concretament. Per altra banda, analitzant l'efecte del gènere en el canvi de DMO de manera independent sense tenir en compte la dosi acumulada de fàrmacs, s'observen canvis significatius a columna lumbar i a coll femoral, sent superior la proporció de dones que perd DMO en aquestes regions respecte als homes. La mitja del percentatge de canvi de DMO entre homes i dones no és però significativament diferent en cap de les regions valorades en la DXA.

DISCUSSIÓ

Durant les últimes dècades, el trasplantament pulmonar és un procediment establert i representa una opció de tractament en pacients que es troben en una fase avançada de la seva malaltia pulmonar. Aquest fet ha comportat un increment de la supervivència d'aquests pacients i ens trobem amb una sèrie de patologies associades, secundàries a la malaltia de base i al tractament immunosupressor. D'aquestes, per la seva freqüència i elevada morbiditat, cal tenir especialment en compte l'osteoporosi i les fractures per fragilitat secundàries, que en definitiva afecten de forma clara la capacitat pulmonar i la qualitat de vida dels pacients.

En els pacients en espera d'un trasplantament pulmonar són molts els factors que influeixen en la pèrdua de massa òssia, des de la patologia pulmonar de base a l'edat, el pes, l'IMC, el tractament, la baixa activitat física, la hipòxia, la malnutrició i els hàbits tòxics, entre d'altres. Posteriorment al trasplantament, s'hi sumen altres factors que contribueixen a una pèrdua de massa òssia sobretot en els primers mesos posteriors al mateix, principalment el tractament amb glucocorticoides i altres fàrmacs immunosupressors.

Actualment es disposen encara de pocs estudis que determinin la prevalença d'osteoporosi i dels seus factors de risc en pacients candidats a un trasplantament pulmonar i posteriorment a aquest. A més molts d'aquests estudis, a causa de la complexitat de la patologia a estudiar, inclouen un baix nombre de pacients. La prevalença d'osteoporosi descrita abans del trasplantament oscil·la entre el 29 i el 61% segons el treball realitzat⁹⁶. Després del trasplantament s'ha evidenciat que la prevalença d'osteoporosi s'incrementa, principalment en el primer any, podent arribar fins a un 73%²³⁷.

En el nostre país únicament s'han realitzat dos estudis en aquest tipus de pacients. Un d'ells té com a objectiu avaluar la prevalença d'osteoporosi en pacients candidats a un trasplantament pulmonar²⁷⁰ i d'aquest, s'ha realitzat un subestudi que avalua els factors de risc associats però només en el grup de pacients amb MPOC. L'altre estudi, més recent, avalua la prevalença d'osteoporosi tant abans com després del trasplantament però en canvi no n'estudia els factors de risc associats²⁷¹.

El present estudi doncs està dirigit a determinar la prevalença d'osteoporosi abans i després del trasplantament pulmonar en un dels centres de referència d'aquest trasplantament a Espanya, així com avaluar aquells factors de risc que s'associen a osteoporosi en aquests pacients. Els resultats del present projecte ens permetran poder minimitzar l'impacte dels factors de risc estudiats, tant abans com després del trasplantament, en els futurs pacients candidats a un trasplantament pulmonar. Tanmateix ens permetran disposar de dades de prevalença en el nostre entorn que ens serviran de referència de cara a avaluar també l'impacte d'accions preventives i terapèutiques futures en aquest grup de pacients.

1.- CARACTERÍSTIQUES DELS PACIENTS

En el present estudi s'han inclòs pacients trasplantats pulmonars a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron seleccionats d'una consulta monogràfica de Reumatologia en els quals s'havia avaluat la presència d'osteoporosi.

Hem realitzat un estudi retrospectiu durant el qual s'han revisat 400 històries clíniques de pacients trasplantats pulmonars al nostre centre incloent-se finalment en l'estudi els 179 pacients en els quals se'ls havia realitzat un estudi d'osteoporosi i determinat els seus factors de risc abans i després del trasplantament.

Per la complexitat de la patologia estudiada i donat que no són molts els centres on es realitza aquest tipus de trasplantament, no es disposen de molts estudis que avaluin la patologia òssia que s'associa al trasplantament pulmonar i a més molts d'ells inclouen un baix nombre de pacients. Alguns d'aquests treballs només estudien pacients candidats a un trasplantament pulmonar sense fer-ne el seguiment posterior i d'altres, inclouen l'estudi tant abans com després del trasplantament.

En la taula següent es descriuen les principals característiques dels diferents estudis realitzats en pacients candidats a un trasplantament pulmonar, en pacients abans i després del trasplantament i tres estudis on únicament s'inclouen pacients ja trasplantats pulmonars. Es detalla a part de l'any de publicació, el nombre de pacients inclosos i el tipus d'estudi, si diferenciaven els pacients segons diferents grups de patologia pulmonar, si avaluaven la presència d'osteoporosi globalment o únicament en cada regió de manera independent i si s'estudiava la presència de fractures.

Taula 51. Estudis relacionats amb el trasplantament pulmonar

Any	N	Tipus estudi	Grups	OP/op	Fx	
Pretrasplantament						
Shane ²⁷²	1996	70	Prospectiu	3	Regions	Si
Tschopp ²⁷³	2002	74	Prospectiu	5	Global/Regions	No
Lakey ²⁷⁴	2010	137	Retrospectiu	4	Global	Si
Arenas ²⁷⁰	2010	156	Transversal	4	Global	No
Pre i post trasplantament						
Ferrari ²⁶²	1996	21 pre/12 post	Prospectiu	-	Global ⁺ /Regions	Si
Aris ²³⁷	1996	55 pre/45 post [‡]	Transversal	3	Global*	Si
Spira ¹²⁷	1999	28	Prospectiu	4	Regions	Si
Trombetti ²⁶³	2000	42	Prospectiu	-	Global/Regions	Si
Cahill ²³⁸	2001	45 pre/21 post	Prospectiu	-	-	Si
Wang ²³⁹	2013	72 pre/42 post	Retrospectiu	-	Global	No
Mora ²⁷¹	2014	227	Retrospectiu	-	Global	No
Post trasplantament						
Aringer ²⁷⁵	1998	33	Retrospectiu	-	Global/Regions*	Si
Shane ¹²⁸	1999	30	Prospectiu	-	-	Si
Aris ²⁶¹	2000	34	Prospectiu	1	Global	Si

OP: osteoporosi, op: osteopènia, Fx: fractures. ‡ diferents pacients valorats abans i després del trasplantament. +DMO < 2DE del pic de massa òssia *Z-score < -2 DE.

El treball presentat actualment per nosaltres és juntament amb el de Mora, el que inclou un major nombre de pacients avaluats tant abans com després del trasplantament. L'estudi de Mora però, com ja s'ha comentat, no estudia els factors de

risc associats a osteoporosi en aquests pacients sinó que únicament en descriu la prevalença. A més, pel fet de no estar publicat com article sinó com a pòster no disposem dels detalls de l'estudi.

Les característiques dels pacients del nostre estudi les compararem amb les característiques dels pacients inclosos en aquells treballs realitzats amb un major nombre de pacients i en els quals aquestes estan millor descrites. La taula següent descriu algunes de les característiques més importants dels pacients inclosos en aquests estudis.

Taula 52. Característiques dels pacients pretrasplantament en els estudis de referència

	Shane ²⁷²	Tshopp ²⁷³	Lakey ²⁷⁴	Ferrari ²⁶²	Trombetti ²⁶³	Wang ²³⁹	HVH
N	70	74	137	21	42	72	179
Raça caucàsica (%)	96	-	89	-	-	77	99,4
Home/dona	25/45	33/41	74/63	9/12	22/20	34/38	110/69
Menopausa (%)	-	-	-	50	60	-	66,6
Edat (mitjana, anys)	43,3	39,2	52,7	47	46	46,7	51
Distribució de les patologies pulmonars	MPOC FQ Altres	MPOC FQ FP HTP Altres	MPOC FQ FP Altres	MPOC FQ FP	No grups	No grups	MPOC MPID Altres
IMC (mitjana, Kg/m²)	-	20,2	24,2	21,4	22	23,3	25,3
Tabaquisme (%)	-	-	73	66,6	57	41,7	57
Glucocorticoides (%)	60	-	50	57,1	48	14,7	86

HVH: Hospital Vall d'Hebron. IMC: Índex de massa corporal. MPOC: malaltia pulmonar obstructiva crònica, FQ: fibrosi quística
FP: fibrosi pulmonar, HTP: hipertensió pulmonar, MPID: malalties pulmonars intersticials difuses.

Tenint en compte que les diferències entre els estudis poden estar condicionades per la variabilitat en la mida mostral, observem com majoritàriament els pacients són de raça caucàsica, tot i que aquesta dada no es descriu en tots els treballs. Únicament en l'estudi de Lakey s'estudien les diferències entre les diferents races. Comparant els pacients caucàsics i els afro-americans, els menys afectats per osteoporosi van ser aquests últims, si bé val a dir que corresponien només a l'11% dels pacients inclosos.

D'entre els estudis descrits, el nostre treball és el que inclou una major proporció d'homes, concretament el 61,5% dels pacients. En l'estudi de Lakey, amb 137 pacients inclosos, el percentatge d'homes va ser del 54% i en el de Trombetti del 52%. En els estudis restants, en canvi, la proporció de dones és superior.

Únicament en dos dels treballs es descriu el percentatge de dones que estaven en menopausa. En ambdós estudis el percentatge va ser superior al 50% de les pacients, resultat similar al nostre treball on el 66,6% de les dones estaven en menopausa en el moment del trasplantament. El percentatge observat per nosaltres és superior al dels altres dos estudis però cal dir que el nombre de pacients inclosos és clarament més elevat.

Respecte a l'edat dels pacients, s'observa com la mitjana de l'edat oscil·la entre els 39 i els 52 anys. Tant en l'estudi presentat per nosaltres com en el de Lakey, tots dos amb major nombre de pacients, la mitjana d'edat és superior a la de la resta d'estudis. En el nostre estudi va ser de 51 anys i en l'estudi de Lakey de 52,7 anys. L'estudi de Tschopp en canvi, és en el que la mitjana de l'edat és inferior, probablement degut al fet que aquest estudi és el que inclou un major nombre de pacients amb fibrosi quística.

Pel que respecta a la distribució dels pacients per grups de patologia pulmonar únicament podem fer la comparació amb l'estudi de Lakey, ja que es l'estudi que inclou un nombre més similar de pacients. En el nostre treball, s'inclouen 65 pacients en el grup MPOC o Grup 1, 82 pacients en el grup MPID o Grup 2 i 32 pacients en el grup amb altres patologies o Grup 3. En el de Lakey, són 54 els pacients amb MPOC, 40 amb fibrosi pulmonar, 16 pacients amb FQ i 20 amb altres patologies. A diferència del nostre treball, en el de Lakey els pacients amb FQ s'inclouen com un grup independent i no dins del grup amb altres patologies. Cal destacar, que de tots els grups de patologia pulmonar dels diferents estudis, el grup més homogeni és el grup MPOC, considerat en totes les sèries com un grup independent, sent la resta de grups més variables entre els diferents estudis.

2.- PRETRASPLANTAMENT

2.1.- Distribució dels factors de risc en relació a la patologia pulmonar

Els pacients amb malalties pulmonars en un estat avançat d'evolució i en espera d'un trasplantament pulmonar presenten, com ja s'ha comentat, diversos factors que poden contribuir a una pèrdua de massa òssia i per tant, a un increment del risc d'osteoporosi i de fractures. Molts d'aquests factors són comuns en les diferents

patologies que condicionaran el futur trasplantament i altres s'associen principalment a una patologia determinada.

El tractament crònic amb glucocorticoides, un IMC baix, el tabaquisme, la hipòxia i la hipercàpnia, una baixa activitat física, una mala funció pulmonar i el sedentarisme són alguns d'aquests factors de risc que són comuns a moltes de les patologies pulmonars que motivaran un trasplantament. Concretament, en els pacients amb fibrosi quística s'hi afegeixen altres factors per les característiques pròpies de la malaltia que contribueixen també a una pèrdua de massa òssia, com són la insuficiència pancreàtica, un dèficit de vitamina D, una malabsorció del calci i l'hipogonadisme.

A més de l'edat, el gènere, la raça i la menopausa descrits prèviament, la resta de factors de risc analitzats en el nostre estudi també presenten certes diferències respecte a la resta de treballs publicats.

Tal com s'observa en la taula 49, la mitjana de l'**IMC** dels pacients inclosos en els diferents estudis és molt variable. Aquesta oscil·la des d'un 20,2 Kg/m² en l'estudi de Tschopp fins a un 25,3 Kg/m² en el nostre treball. L'estudi de Tschopp és el que inclou un major nombre de pacients amb FQ i tot i que no està descrit en l'estudi, podria ser una de les raons per les quals la mitjana de l'IMC en aquest estudi fos inferior. Les diferències però poden ser degudes també al diferent nombre de pacients inclosos i a les característiques pròpies de cada una de les poblacions.

Tot i que en el nostre estudi el percentatge de pacients **fumadors** és elevat, del 57%, encara és superior en altres treballs, com el de Lakey on aquest percentatge és del 73% o el de Ferrari amb un 66,6% de fumadors. Aquest increment de tabaquisme observat en aquests estudis, pot ser degut al fet que en l'estudi de Lakey el grup de pacients més nombrós va ser el grup MPOC. D'aquest grup, un 100% dels pacients eren fumadors. Per altra banda, en l'estudi de Ferrari, dels 21 pacients inclosos, el 61,9% eren pacients amb MPOC, una patologia relacionada directament amb el tabaquisme.

En relació al percentatge de pacients tractats amb **glucocorticoides** abans del trasplantament, observem que en el nostre treball aquest percentatge és superior a la resta dels estudis, del 86%. Si ho comparem amb l'estudi que inclou un nombre més elevat de pacients després del nostre, el de Lakey, veiem com aquest percentatge és clarament inferior, del 50%.

L'estudi realitzat per Wang és l'únic dels comentats on es descriu el percentatge de pacients amb un consum elevat d'alcohol i els antecedents familiars de fractura.

En el nostre estudi, en un 5% dels pacients vam identificar un consum elevat d'**alcohol** mentre que en l'estudi de Wang el percentatge de pacients va ser inferior, del 2,1%. Respecte a l'**antecedent familiar de fractures**, el percentatge en el nostre treball és clarament inferior al de Wang, sent en el nostre cas el 8,4% dels pacients els que tenien aquest antecedent mentre que en l'estudi de Wang va ser del 23,4%.

En el present estudi, no s'han avaluat únicament els factors de risc en el total dels pacients inclosos sinó que també s'ha determinat si existeixen diferències en la distribució d'aquests factors de risc entre els grups de patologia pulmonar estudiats.

El **gènere masculí** ha estat més predominant en els grups de pacients amb MPOC i MPID, ambdues considerades patologies més freqüents en homes, tot i que s'està incrementant la incidència del MPOC en les dones, probablement per un augment del tabaquisme en comparació a sèries històriques de pacients²⁷⁶. Per altra banda, en el grup amb altres patologies el percentatge de dones ha estat més elevat que el d'homes, a causa de la inclusió de les pacients amb LAM, una patologia que afecta quasi exclusivament a dones²³³. Aquesta diferent distribució del gènere segons el grup de patologia pulmonar ha estat també observada en l'estudi de Lakey. Aquest estudi diferenciava els pacients en quatre grups, MPOC, FQ, fibrosi pulmonar i altres patologies. En el grup de pacients MPOC el percentatge d'homes va ser del 54% i en el de fibrosi pulmonar del 73% mentre que en els grups amb FQ i altres patologies predominaven les dones, amb un 56% i 67%, respectivament.

En aquest grup de pacients amb altres patologies pulmonars o Grup 3, l'**edat** dels pacients és significativament inferior en comparació als altres dos grups, ja que en aquest s'hi inclouen els pacients amb FQ, una patologia pròpia d'infants i adolescents i també les pacients amb LAM, habitualment més joves. La mitjana de l'edat en el moment del trasplantament en aquest Grup 3 va ser de 39,7 anys i de les diferents patologies que formen el grup, els pacients més joves van ser els pacients amb FQ, amb una mitjana d'edat en el moment de trasplantament de 27,7 anys.

En els estudis on s'han avaluat les diferències d'edat segons la patologia pulmonar s'evidencia el mateix resultat. Tant en l'estudi de Shane, com el de Tschopp i el de Lakey és el grup de pacients amb FQ el que té una edat inferior a la resta. A diferència del nostre estudi, com ja hem comentat, en aquests treballs es va considerar el grup FQ com un grup independent i en canvi en el nostre cas estan inclosos dins el Grup 3.

Per aquest mateix motiu, pel fet de ser més joves, el percentatge de pacients amb **menopausa** en el moment del trasplantament va ser també significativament menor en el grup amb altres patologies que en els dos restants. En els treballs prèviament comentats no s'estudia si la distribució dels pacients amb menopausa és diferent entre els grups, per tant en aquest cas no ho podem comparar amb cap altre estudi.

Una **baixa activitat física** és un factor que s'ha associat a les diferents patologies pulmonars, ja que en estadis avançats totes elles condicionen una disminució de l'activitat física habitual. En el nostre estudi és en el grup MPOC o Grup 1 en el qual hem observat un major percentatge de pacients sedentaris, sense diferències respecte al grup MPID (o Grup 2) però sí respecte al Grup 3. Aquest fet pot estar influenciat per l'edat, inferior en el Grup 3 i per altra banda també per la capacitat pulmonar.

En el present estudi no s'ha recollit la capacitat pulmonar dels pacients però considerant que tots ells estaven en avaluació d'un trasplantament pulmonar és d'esperar que les diferències en la funció pulmonar entre els grups no siguin massa rellevants.

L'activitat física no ha estat un factor estudiat en els diferents treballs en pacients trasplantats pulmonars. Únicament en l'estudi de Spira¹²⁷, en el qual s'inclouen 28 pacients avaluats abans i després del trasplantament, es determina la mobilitat dels pacients mesurada pel test de caminar 6 minuts. Tot i així, els autors no analitzen les

diferències entre els grups de patologia pulmonar sinó que únicament busquen relacionar la mobilitat amb la massa òssia.

El **tabaquisme** ha estat un factor de risc clarament superior en el grup MPOC respecte a la resta de grups. En aquest grup, el percentatge de pacients fumadors va ser del 89,2% enfront del 46,3% en el Grup 2 o del 18,8% en el Grup 3. Aquesta diferència observada en el grup MPOC és esperable doncs el tabaquisme és un dels factors causals de la malaltia.

En l'estudi de Lakey s'objectiven les mateixes diferències entre grups respecte al tabaquisme. Dels quatre grups estudiats, MPOC, FQ, fibrosi pulmonar i altres, és en el grup MPOC on el percentatge de pacients fumadors és superior, en aquest cas del 100%. El grup amb fibrosi pulmonar té un percentatge de fumadors del 75%, un 58% en el grup altres i en el grup amb FQ no hi ha cap pacient que sigui fumador. En el nostre estudi, si seleccionem els pacients amb FQ del Grup 3, també observem que cap dels 12 pacients era fumador.

La presència d'un **IMC baix** s'ha observat en el present estudi predominantment en el grup de pacients amb altres patologies, on un 28% dels pacients del grup presentava un IMC baix. En el grup MPOC eren el 12% dels pacients els que tenien un IMC baix i en el grup MPID únicament el 6% dels pacients. A més, analitzant la mitjana del IMC, aquesta és inferior en els pacients del grup 3 (IMC=22,9 Kg/m²) i superior en els pacients amb MPID (IMC=26,6 Kg/m²).

Aquestes diferències en l'IMC entre els grups de patologia pulmonar han estat també observades en els estudis de Tschopp i Lakey. En l'estudi de Tschopp, els pacients amb FQ van ser els que presentaven un menor IMC en comparació als pacients dels grups MPOC, fibrosi pulmonar i altres patologies. Igualment, en l'estudi de Lakey, els pacients del grup FQ van ser els que presentaven menor IMC mentre que en els pacients amb fibrosi pulmonar la mitjana del IMC era superior. Segons els autors de l'estudi, el fet que els pacients amb fibrosi pulmonar presentessin un IMC superior, podria estar motivat a què aquests pacients romanen durant més temps amb una millor qualitat de vida a causa d'una evolució més lenta de la seva patologia pulmonar i per tant no experimenten una pèrdua tan marcada de pes. Per altra banda, els pacients amb FQ presenten habitualment un baix pes motivat per la insuficiència pancreàtica i la malabsorció intestinal pròpies de la malaltia²⁷⁷.

Respecte al tractament amb **glucocorticoides**, hem objectivat diferències entre els grups de patologia pulmonar tant en el percentatge de pacients que va rebre tractament com també en relació a la dosi administrada.

El percentatge de pacients que va rebre tractament amb glucocorticoides abans del trasplantament no va ser diferent entre el grup MPOC o Grup 1 i el grup MPID o Grup 2. En canvi, entre els pacients del Grup 1 i 3, el percentatge de pacients que va rebre glucocorticoides va ser clarament superior en els MPOC, on el 95,4% dels pacients rebia aquest tractament enfront del 53,1% en el grup amb altres patologies.

Respecte als pacients que rebien dosis elevades de glucocorticoides, s'observà que la proporció de pacients amb dosis elevades va ser superior en el grup MPID, on un 78,7% dels pacients en rebia enfront del 46,8% del grup MPOC. Per altra banda, tot i

que va ser el grup on un menor percentatge de pacients va rebre glucocorticoides, en el Grup 3 el percentatge de pacients amb dosis elevades va ser del 76,5%, superior als pacients MPOC i sense diferències significatives respecte al grup MPID.

Per tant, tot i que els pacients del grup MPOC van ser els que més van realitzar tractament pretrasplantament amb glucocorticoides, el 50,8% d'ells ho van fer a dosis baixes, a diferència dels altres dos grups de patologia en els quals els pacients que van rebre glucocorticoides ho van fer majoritàriament a dosis elevades.

El tractament amb glucocorticoides és un dels factors de risc d'osteoporosi més destacats. Els estudis en pacients trasplantats pulmonars que avaluen les diferències en aquest tractament entre els grups de patologia pulmonar presenten resultats contradictoris.

Per una banda, en l'estudi de Shane, amb 70 pacients inclosos, l'exposició a glucocorticoides va ser superior en el grup MPOC que en els grups FQ o altres patologies. En canvi, en l'estudi de Lakey, s'observa que en els grups de fibrosi pulmonar i altres patologies l'exposició va ser superior que en els grups MPOC i FQ. A diferència del nostre estudi, aquests estudis únicament avaluen el percentatge de pacients tractats amb glucocorticoides i en cap cas analitzen la dosi de glucocorticoides administrada. En aquest sentit, tot i la diferència en el nombre de pacients inclosos, els nostres resultats serien més comparables a l'estudi de Shane, ja que és també el grup MPOC el que més va rebre tractament amb glucocorticoides seguit del grup MPID. Com ja s'ha destacat, el Grup 3, tot i que habitualment reben menys glucocorticoides, quan en requereixen s'administren a dosis més elevades.

2.2.- Prevalença d'osteopènia i d'osteoporosi pretrasplantament i diferències entre els grups de patologia pulmonar

Actualment, tot i que es coneix que la prevalença d'osteoporosi en pacients en una fase avançada de la seva patologia pulmonar pot ser elevada, és una de les malalties que probablement menys es té en compte dins de les complicacions que presenten aquests tipus de pacients. Cal fer especial èmfasi en aquells malalts que seran sotmesos possiblement a un trasplantament pulmonar doncs, aquesta baixa massa òssia pot empitjorar de forma clara posteriorment al trasplantament.

En el nostre centre hem observat una alta prevalença d'osteoporosi i d'osteopènia en els pacients en espera d'un trasplantament pulmonar. La prevalença d'osteoporosi va ser del 38% i la d'osteopènia del 45,8%, per tant, únicament el 16,2% dels pacients presentaven una massa òssia normal abans del trasplantament.

En els estudis publicats fins l'actualitat on s'avalua la prevalença d'osteoporosis en pacients candidats a un trasplantament pulmonar, s'objectiven fortes diferències metodològiques que no permeten determinar de forma precisa la prevalença d'osteoposis en aquest tipus de pacients. En alguns d'aquests estudis s'utilitzen els criteris establerts de l'OMS pels quals un valor de T-score < - 2,5 DE en qualsevol de les regions valorades és diagnòstic d'osteoporosi. En altres treballs, ja detallats en la taula 48, s'avalua de manera independent la presència d'osteoporosi i d'osteopènia en cada una de les regions de la DXA. Finalment, en els estudis de Ferrari i Aris, no

s'utilitza la T-score per al diagnòstic d'osteoporosi sinó que en el de Ferrari es determina una baixa massa òssia si la DMO és < 2 DE respecte el pic de massa òssia i en el d'Aris si la Z-score és < -2 DE.

Els estudis que avaluen globalment la prevalença d'osteoporosi pretrasplantament seguint els criteris de l'OMS són 6. En tots ells, la presència d'una baixa massa òssia, ja sigui osteopènia o osteoporosi, supera el 70% dels pacients.

En l'estudi de Tschopp, en el qual s'inclouen 74 pacients, és en el que la prevalença d'osteoporosi és més elevada, del 60%. En l'estudi de Lakey, també retrospectiu i amb un nombre de pacients més comparable al presentat per nosaltres, la prevalença d'osteoporosi pretrasplantament va ser del 37% i la d'osteopènia del 49%. Altres estudis, com el de Trombetti i el de Wang, amb 42 i 72 pacients inclosos, respectivament, observen una prevalença d'osteoporosi discretament inferior, del 29% en l'estudi de Trombetti i del 30,7% en el de Wang.

En el nostre país, com ja hem comentat, únicament s'han publicat dos estudis que avaluin la prevalença d'osteoporosi en aquest tipus de pacients. Un d'aquests estudis, tot i incloure un nombre elevat de pacients, ha estat publicat com a pòster i per tant no disposem de tota la informació referent a l'estudi.

En el primer treball publicat l'any 2010 per Arenas en el qual s'inclouen 156 pacients candidats a un trasplantament pulmonar, la prevalença d'osteoporosi va ser del 38,5% i la d'osteopènia del 35,9%. Com veiem, la prevalença d'osteoporosi és molt similar a l'observada en el nostre estudi. L'altre dels estudis realitzats a Espanya i publicat l'any 2014 va ser l'estudi de Mora. En aquest treball s'hi inclouen 227 pacients i la prevalença d'osteoporosi va ser del 35,6%, la més baixa dels tres estudis realitzats al nostre país, tot i que les diferències en la prevalença entre les tres sèries no són molt evidents.

A manera de resum, els resultats de la prevalença d'osteoporosi i d'osteopènia pretrasplantament en els estudis comentats es descriu en la taula a continuació.

Taula 53. Prevalença d'osteoporosi i osteopènia pretrasplantament

Estudi	n	Osteoporosi (%)	Osteopènia (%)	Normal (%)
HVH	179	38	45,8	16,2
Tschopp ²⁷³	74	60	31	9
Lakey ²⁷⁴	137	37	49	14
Arenas ²⁷⁰	156	38,5	35,9	25,6
Trombetti ²⁶³	42	29	55	16
Wang ²³⁹	72	30,7	36	33,3
Mora ²⁷¹	227	35,6	48,5	15,9

HVH: Hospital Vall d'Hebron

Com s'observa en la taula anterior, la prevalença d'osteoporosi en els pacients candidats a un trasplantament pulmonar és comparable entre diferents estudis, excepte en tres d'ells. Tot i així, és important destacar, que en quasi tots els treballs el

percentatge de pacients que es mantenen amb una massa òssia normal abans del trasplantament és relativament baix.

A part d'aquests estudis, com ja hem destacat prèviament, s'ha publicat dos altres treballs que avaluen la massa òssia seguint criteris diferents. Un d'ells és el publicat per Ferrari²⁶² l'any 1996, en el que dels 21 pacients candidats a un trasplantament pulmonar, el 35% presentaven un valor de DMO inferior a 2 DE. Aris²³⁷, el mateix any, avalua 55 pacients abans del trasplantament dels quals el 45% presentaven uns valors de DMO per sota del llindar de fractura, definit per un Z-score inferior a -2 DE.

Un cop establerta la prevalença d'osteoporosi i d'osteopènia en el total de pacients candidats a un trasplantament pulmonar en el nostre centre, s'ha analitzat també la prevalença en les diferents regions estudiades en la DXA.

En el nostre estudi, el 28,5% dels pacients presentaven una osteoporosi a la regió lumbar, el 20,7% a coll femoral i el 20,7% també a fèmur total. Per altra banda, són el 43,6% dels pacients els que van presentar una osteopènia a columna lumbar, el 52,5% a coll femoral i a fèmur total el 43,6%.

Dels 8 estudis descrits anteriorment són només 4 els que analitzen la presència d'osteoporosi en funció de la regió valorada i seguint els criteris de l'OMS.

En l'estudi realitzat per Shane²⁷², la prevalença d'osteoporosi a columna lumbar i a coll femoral va ser del 30% i del 49%, respectivament. La prevalença d'osteopènia fou a columna lumbar del 35% i a coll femoral del 30%. Per tant, si ho comparem amb el nostre estudi, la prevalença d'osteoporosi tant a columna lumbar com a coll femoral va ser superior en l'estudi de Shane que en el presentat per nosaltres. En canvi, com és d'esperar, la prevalença d'osteopènia és superior en el nostre treball. Cal tenir en compte a l'hora de comparar aquests dos estudis, el nombre de pacients inclosos que és marcadament superior en el treball presentat per nosaltres i que pot motivar part d'aquestes diferències. Per altra banda, aquesta prevalença menor d'osteoporosi en els nostres pacients pot ser explicada també per diferències en el tractament preventiu per osteoporosi, tema que serà motiu de discussió en l'apartat corresponent al tractament.

L'any 2002, Tschopp²⁷³, en un estudi prospectiu que incloïa 74 pacients en espera d'un trasplantament pulmonar, observà una prevalença d'osteoporosi a columna lumbar del 50% i del 61% a coll femoral, superior a l'evidenciada tant per Shane com per nosaltres. En canvi, la prevalença d'osteopènia va ser del 33% a columna lumbar i del 31% a coll femoral, molt similar a l'observada en l'estudi de Shane i inferior a la del nostre centre. Cal destacar que en l'estudi de Tschopp cap dels pacients rebia tractament preventiu per l'osteoporosi i que en el de Shane, només 4 pacients postmenopàusiques rebien tractament amb THS.

En el nostre estudi, a diferència dels dos anteriors, la prevalença d'osteoporosi ha estat superior a la columna lumbar que a coll femoral. Aquesta prevalença superior d'osteoporosi a columna lumbar també s'evidencia en l'estudi de Trombetti²⁶³, on el 21% dels pacients van presentar una osteoporosi a columna lumbar i el 19% a coll femoral. En canvi, en l'estudi de Spira¹²⁷, els resultats són concordants amb els treballs

de Shane i Tschopp, sent la prevalença d'osteoporosi superior a coll femoral, concretament del 60% enfront del 41 % a columna lumbar.

Com ja s'ha destacat anteriorment, dos dels estudis realitzats en pacients candidats a un trasplantament pulmonar, el de Ferrari i el d'Arís, avaluaven la presència d'una baixa massa òssia seguint criteris diferents dels de l'OMS. Dels dos, únicament el de Ferrari diferenciava la massa òssia segons les regions estudiades i es considerava una baixa massa òssia si la DMO era menor a 2 DE respecte el pic de massa òssia. El dèficit de massa òssia observat va ser del 12% a columna lumbar i del 25% a coll femoral.

Tot i que en el nostre estudi un major percentatge de pacients presenti osteoporosi a la regió lumbar, cal destacar que tant la mitjana de la DMO (g/cm^2) com la de la puntuació T-score del total dels pacients van ser significativament inferiors a les regions femorals que a la columna lumbar. En l'estudi de Trombetti, on també el percentatge de pacients amb osteoporosi lumbar era superior, s'observa el mateix fet. La mitjana de la DMO i la T-score a coll femoral va ser inferior a l'observada a columna lumbar.

En la taula següent es detalla a manera de resum la prevalença d'osteoporosi i osteopènia segons les regions estudiades en cada un dels estudis prèviament comentats.

Taula 54. Prevalença d'osteoporosi i osteopènia segons la regió estudiada

Estudi	n	Osteoporosi (%)		Osteopènia (%)	
		CL	CF	CL	CF
HVH	179	28,5	20,7	43,6	52,5
Shane ²⁷²	70	30	49	35	30
Tschopp ²⁷³	74	50	61	33	31
Spira ¹²⁷	28	32	54	32	32
Trombetti ²⁶³	42	21	19	41	60

Els valors corresponen al percentatge de pacients. CL: columna lumbar, CF: coll femoral.

La patologia de base que presenta el pacient candidat a un trasplantament pulmonar és una de les múltiples causes que motiven una baixa massa òssia. Les patologies més estudiades han estat l'MPOC i la FQ, ja que són les patologies que més afecten la massa òssia dels pacients en un estadi avançat de la malaltia.

En analitzar la relació entre la prevalença d'osteoporosi i el tipus de patologia pulmonar en els pacients candidats a un trasplantament pulmonar en el nostre estudi, el Grup 1 o MPOC va presentar una prevalença superior d'osteoporosi que els altres dos grups, del 60%. En el Grup 3 o altres, la prevalença observada d'osteoporosi va ser del 31,3% i en el Grup 2 o MPID va ser del 23,3%. La prevalença d'osteopènia en canvi, ha estat superior en el Grup 2 on el 54,9% dels pacients presentaven aquest diagnòstic enfront del 40,6% dels pacients del Grup 3 o el 36,9% dels del Grup 1.

De tots els treballs que hem comentat fins ara, són pocs els que analitzen la prevalença d'osteoporosi en funció de la patologia pulmonar de base. Un d'ells és

l'estudi de Tschopp en el qual els 74 pacients inclosos eren subdividits en 5 grups segons la patologia pulmonar: MPOC, FQ, fibrosi pulmonar, hipertensió pulmonar i altres. La prevalença d'osteoporosi en els pacients MPOC va ser del 69% seguida dels pacients amb FQ, amb una prevalença del 67%. En els pacients amb hipertensió pulmonar la prevalença d'osteoporosi va ser del 55% i del 43% en els pacients amb fibrosi pulmonar. Tot i les diferències observades en la prevalença entre els grups, aquestes no van ser estadísticament significatives. Segons els autors, probablement el fet de distribuir els pacients en cinc grups va condicionar un menor nombre de pacients per grup i que no s'evidenciessin diferències per falta de poder estadístic. Tot i així, igual com en el nostre estudi, va ser el grup MPOC on la prevalença d'osteoporosi va ser superior.

En l'estudi de Spira, amb únicament 28 pacients, la prevalença d'osteoporosi a columna lumbar va ser superior en els grups FQ i MPOC. A coll femoral, la prevalença d'osteoporosi va ser superior en el grup MPOC seguit del grup amb altres patologies. Tot i que es detallen aquests resultats, no era un objectiu d'aquest estudi analitzar les diferències en la prevalença d'osteoporosi entre els grups de patologia pulmonar.

En l'estudi publicat a Espanya l'any 2010 per Arenas, dels 156 pacients inclosos, 64 eren pacients MPOC, 55 MPID, 21 FQ i 16 pacients amb altres patologies. El grup que va presentar una major prevalença d'osteoporosi va ser el grup MPOC, amb un 56,3%. En el grup amb FQ la prevalença d'osteoporosi va ser del 33,3% seguit del grup MPID amb una prevalença del 27,3% i del grup altres amb una prevalença del 12,5%. Tot i que existeixen diferències en la distribució dels pacients entre aquest estudi i el presentat per nosaltres, també s'observa una major prevalença d'osteoporosi en el grup MPOC. Cal recordar que en la nostre sèrie, els pacients amb FQ estan inclosos en el grup de pacients amb altres patologies.

A més, com veiem tant en l'estudi de Tschopp com en el d'Arenas i en el presentat per nosaltres, la prevalença d'osteoporosi en els pacients amb MPID és clarament inferior als pacients amb MPOC i FQ.

Un cop estudiada la diferència en la prevalença d'osteoporosi en els grups de patologia pulmonar, s'ha determinat si la mitjana dels valors de DMO i de T-score en cada una de les regions d'interès era també inferior en el grup MPOC respecte als altres dos grups.

Comparant el grup MPOC amb el grup MPID, la mitjana tant de DMO com de T-score va ser significativament inferior en el primer grup en totes les regions de la DXA. Respecte al Grup 3, els pacients MPOC presentaven també una mitjana menor de DMO i de T-score en totes les regions amb diferències significatives per a tots els valors excepte en la DMO a fèmur total.

Aquestes diferències en la DMO i la T-score han estat estudiades també en alguns altres treballs. En l'estudi de Shane, s'observen diferències significatives entre els tres grups de patologia pulmonar inclosos, MPOC, FQ i altres. Tant la mitjana de DMO com la de la T-score dels pacients amb MPOC i FQ van ser significativament menors a columna lumbar i a coll femoral que en els pacients amb altres patologies, que incloïa pacients amb fibrosi pulmonar, hipertensió pulmonar i LAM, entre d'altres. Per altra banda, l'estudi d'Arís, amb un nombre inferior de pacients i avaluant en aquest cas la

Z-score observa també com en els pacients dels grups MPOC i FQ la mitjana de la Z-score a columna lumbar i a coll femoral era inferior que en els pacients del grup altres.

En l'estudi de Lakey, els pacients van dividir-se en quatre grups: MPOC, FQ, fibrosi pulmonar i altres patologies. Els pacients amb FQ van ser els que van presentar menors valors de DMO i de T-score a columna lumbar i a fèmur total en comparació als grups amb MPOC i fibrosi pulmonar. Aquest últim grup, amb fibrosi pulmonar, va ser el que va presentar valors superiors tant de DMO com de T-score en totes les regions estudiades. Tot i que en aquest estudi no va ser el grup MPOC el que presentava pitjors resultats en la DXA, sí que va ser el grup amb fibrosi pulmonar, els que van presentar uns millors valors, tal com hem observat també nosaltres en els pacients del grup MPID i els estudis anteriorment comentats.

Un aspecte interessant d'aquest estudi, no analitzat en els altres treballs publicats, és el fet que comparen també la prevalença d'osteoporosi en els grups de patologia pulmonar amb una població adulta jove, de les mateixes característiques d'edat, gènere i raça, obtinguda de la base de dades del *Third National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III). Els pacients amb FQ de l'estudi van presentar una prevalença d'osteoporosi superior en totes les regions valorades a la de la població sana de les mateixes característiques. Per altra banda, els pacients amb fibrosi pulmonar van presentar una prevalença menor d'osteoporosi que la corresponent població a comparar.

2.3.- Prevalença de fractures pretrasplantament

La principal complicació de la presència d'osteoporosi són les fractures. En els pacients candidats a un trasplantament pulmonar la presència de fractures pot comprometre de forma clara la qualitat de vida dels pacients, tant pel dolor que ocasionen com per la debilitat que comporten. A més, la presència d'una fractura pot complicar de forma greu l'evolució postoperatòria dels pacients trasplantats pulmonars, per tant és important prevenir-les.

El nombre de fractures observades pretrasplantament en el nostre estudi ha estat de 17 fractures, el que correspon a una prevalença del 9,5%. Cal tenir en compte que aquesta és la prevalença de fractures simptomàtiques, ja que no es disposava de les radiografies de tots els pacients per poder confirmar si presentaven altres fractures no simptomàtiques. Donat que en moltes ocasions les fractures vertebrals poden ser asimptomàtiques, és molt probable que la prevalença hagués estat superior en cas de revisar-se les radiografies.

La prevalença de fractures prèvies al trasplantament en relació al grup de patologia pulmonar ha estat també objecte d'estudi en la nostra sèrie. Nosaltres observem que la prevalença de fractures pretrasplantament va ser superior en el grup MPID, del 12,2%, mentre que la del grup MPOC va ser del 10,8% i del 0% en el grup de pacients amb altres patologies. Tot i que aquest últim grup inclou els pacients amb FQ, patologia que afecta de manera important la massa òssia, no es van observar fractures en aquest tercer grup. Aquesta diferència pot ser deguda al fet que és el grup menys nombrós, amb 32 pacients inclosos, en comparació als 65 pacients del grup MPOC i els 82 del grup MPID. A diferència també dels altres dos grups, els pacients del tercer

grup van ser pacients més joves i va ser el grup on el percentatge de pacients que va rebre tractament amb glucocorticoides va ser menor, un 53,1% dels pacients. Tant en el grup MPOC com en el grup MPID, més del 90% dels pacients van ser tractats amb glucocorticoides.

La prevalença de fractures prèvies al trasplantament pulmonar és molt variable segons els diferents estudis realitzats. En els estudis que inclouen un nombre reduït de pacients com el de Ferrari amb 21 pacients, la prevalença és baixa, del 4,3%. En l'estudi de Spira, en un total de 28 pacients no va evidenciar-se cap fractura simptomàtica.

En la resta d'estudis aquesta prevalença oscil·la del 10,9% observada per Aris²³⁷ fins a un 31,9% en l'estudi de Wang²³⁹.

La prevalença de fractures en cada un dels estudis es detalla en la taula següent.

Taula 55. Prevalença de fractures pretrasplantament

Estudi	n	Fractures (%)
HVH	179	9,5
Shane ²⁷²	70	16
Lakey ²⁷⁴	137	23
Ferrari ²⁶²	21	4,3
Aris ²³⁷	55	10,9
Spira ¹²⁷	28	0
Trombetti ²⁶³	42	19
Cahill ²³⁸	45	29
Wang ²³⁹	75	31,9

Dels estudis descrits en la taula prèvia, en el d'Aris, el de Spira i el de Trombetti s'avaluaven únicament aquelles fractures que eren simptomàtiques. En canvi, en la resta d'estudis, excepte en el de Wang on no es detalla, l'avaluació de les fractures va ser mitjançant la radiologia.

Com ja hem destacat, en el nostre estudi la prevalença de fractures no ha estat molt elevada. Si ho comparem amb els tres estudis que han avaluat també la prevalença de fractures simptomàtiques observem com la prevalença observada per nosaltres se situaria molt propera a l'observada per Aris. En els estudis de Spira i Aris, els pacients no realitzaven tractament per osteoporosi i en canvi, en l'estudi de Trombetti amb una prevalença de fractures superior, el 45% dels pacients realitzava tractament osteoactiu.

Si comparem la prevalença de fractures en la nostra sèries amb la prevalença de fractures en la resta d'estudis publicats, observem que el nostre estudi se situaria entre els que presenten una menor prevalença. Els estudis realitzats per Cahill, Wang i Lakey destaquen per tenir una prevalença marcadament més elevada que la resta dels estudis. En aquests tres estudis, igual com en el presentat per nosaltres, els pacients realitzaven tractament per osteoporosi abans del trasplantament. En el de Cahill, no tots rebien tractament amb bifosfonats pretrasplantament tot i que no es detalla el nombre de pacients tractats. En l'estudi de Wang, el 18,7% dels pacients eren tractats

amb bifosfonats i en l'estudi de Lakey, dels 137 pacients inclosos, el 20% realitzaven tractament amb THS i un 22% amb bifosfonats. Per tant, el tractament per osteoporosi no sembla justificar les diferències en la prevalença d'osteoporosi entre els diferents estudis publicats.

L'únic dels estudis comentats que avalua la prevalença de fractures en relació a la patologia pulmonar és l'estudi publicat per Shane. Dels 70 pacients inclosos en l'estudi es disposava de les radiografies en 50 pacients. D'aquests, 8 presentaven fractures vertebrals, 6 en pacients MPOC i 2 en FQ, representant una prevalença de fractura del 29% en el grup MPOC i del 25% en el grup FQ. Aquesta prevalença és superior a l'observada en el nostre estudi, tenint en compte però que es valoraven únicament les fractures simptomàtiques. La distribució dels pacients en grups també és diferent entre els dos estudis, ja que els pacients amb fibrosi pulmonar en l'estudi de Shane estan inclosos en el grup de pacients amb altres patologies.

La presència d'una baixa massa òssia pot ser el condicionant de la presència de fractures. Per aquest motiu, hem estudiat si els resultats de DMO i T-score en els pacients candidats a un trasplantament pulmonar es relacionaven amb la presència de fractures abans del trasplantament.

En els pacients inclosos en el nostre estudi i que van presentar fractures prèvies al trasplantament, es va observar com els valors de DMO i de T-score eren significativament inferiors a columna lumbar als dels pacients sense fractura. Aquestes diferències observades a columna lumbar entre els pacients amb i sense fractures no es van observar a les dues regions femorals.

En aquest sentit, l'estudi de Shane evidencia una tendència en els pacients amb fractura a presentar també menors valors de DMO i de T-score a columna lumbar i a coll femoral que els pacients sense fractura. En canvi, l'estudi de Lakey, amb un nombre superior de pacients, no va observar diferències en la DMO en cap de les regions estudiades en relació a la presència de fractures pretrasplantament. Els resultats del nostre estudi, en aquest cas, coincideixen amb els de l'estudi de Shane però amb la diferència que en la nostra sèrie si obtenim resultats significatius a columna lumbar.

En relació als factors de risc de baixa massa òssia, s'ha estudiat la seva associació amb la presència de fractures pretrasplantament.

En els pacients inclosos en l'estudi, dels diferents factors de risc estudiats no s'ha observat cap associació entre aquests i la presència d'una fractura pretrasplantament. Únicament, tot i que les diferències no han estat significatives, hem observat que dels 17 pacients amb fractura pretrasplantament, 15 pacients havien rebut tractament amb glucocorticoides i 10 d'ells a dosis elevades.

En els diferents estudis que hem comentat i que descriuen la prevalença de fractures pretrasplantament, no s'ha estudiat la relació entre els factors de risc i la presència de fractures. L'estudi de Shane és l'únic estudi on es destaca que els pacients que van rebre tractament amb glucocorticoides van presentar un nombre més elevat de fractures que els pacients no tractats.

2.4.- Associació dels factors de risc amb la presència d'osteoporosi i de fractures

La presència d'un o altre factor de risc de baixa massa òssia en una determinada patologia pulmonar és important per si aquest factor pot condicionar un increment del risc d'osteoporosi i de fractures i evidentment per si, en cas de ser possible es pugui minimitzar el seu impacte.

Tal com ja s'ha comentat anteriorment, existeixen pocs treballs que estudiïn les diferències en la incidència dels factors de risc de baixa massa òssia entre les diferents patologies pulmonars. Tot i que els estudis realitzats en pacients candidats a un trasplantament pulmonar també són pocs, en ells sí que s'avalua si determinats factors de risc poden influir en la massa òssia d'aquests pacients.

En el present estudi, hem analitzat l'associació entre els diferents factors de risc i la presència d'osteoporosi. A la vegada, també s'ha avaluat la relació existent entre els diferents factors de risc i el valor de la puntuació T-score en cada una de les regions estudiades.

Analitzant el **gènere** com a un dels factors de risc que podrien estar associats a una baixa massa òssia, en el total de pacients inclosos en l'estudi, la proporció d'homes i dones amb el diagnòstic d'osteoporosi no ha estat significativament diferent. No obstant això, en estudiar la diferència dels valors de T-score en cada una de les regions d'interès, hem observat que el gènere masculí presentaven valors de T-score significativament menors que les dones tant a columna lumbar com a coll femoral.

Per tant, tot i no observar-se diferències en la prevalença d'osteoporosi en relació al gènere si n'hem evidenciat en estudiar la influència d'aquest factor en el valor de la T-score.

Aquests resultats han estat també descrits en tres dels estudis publicats en pacients candidats a un trasplantament pulmonar.

En l'estudi de Ferrari²⁶², analitzant-se en aquest cas el valor de DMO, es va observar que la DMO a la regió lumbar va ser significativament inferior en els homes inclosos en l'estudi que en les dones. Aquest resultat però no es va observar en les altres dues regions valorades en la DXA.

Per altra banda Aris²³⁷, en tres grups de patologia pulmonar que eren els grups MPOC, FQ i altres patologies, va observar un efecte del gènere únicament en els pacients del grup amb FQ. En aquest estudi els homes del grup amb FQ van presentar un valor de Z-score menor en comparació a les dones amb la mateixa patologia pulmonar.

Aquests dos estudis han estat realitzats amb una població de 21 i de 55 pacients. Un estudi posterior, el de Tschopp²⁷³, amb 74 pacients inclosos, va observar igualment una tendència en els homes a presentar una menor T-score que les dones en totes les regions estudiades.

Un cop analitzada la influència del gènere en el total de pacients hem estudiat també aquest possible efecte en els diferents grups de patologia pulmonar.

En el grup MPOC, no es van observar diferències en el diagnòstic d'osteoporosi segons el gènere dels pacients. En canvi, en estudiar els valors de T-score, aquests sí que van ser significativament inferiors en els homes respecte a les dones a columna lumbar però no en les altres regions valorades. En el grup de pacients amb MPID, en canvi, no es va evidenciar aquesta relació. No es van observar diferències entre els gèneres ni en el diagnòstic d'osteoporosi ni en els valors de T-score en cap de les regions de la DXA. Per últim, en els pacients amb altres patologies, tot i no observar-se diferències entre el gènere i el diagnòstic d'osteoporosi, com en el grup MPOC, sí que van evidenciar-se valors de T-score menors en homes en aquest grup, tant a columna lumbar com a coll femoral, a diferència del grup MPOC.

Aquesta diferència en relació al gènere segons el grup de patologia pulmonar, ha estat estudiada, com ja hem comentat, únicament en el treball d'Aris. En els tres grups estudiats, únicament les diferències van objectivar-se en el grup de pacients amb FQ.

En estudiar l'**IMC baix** com un factor de risc d'osteoporosi, hem observat com el nombre de pacients amb un IMC baix entre els diagnosticats d'osteoporosi va ser dues vegades superior al dels pacients amb osteopènia o amb una DXA normal. Analitzant la diferència de la mitjana de l'IMC entre els pacients amb osteoporosi i la resta, s'ha observat també com aquesta mitjana és significativament inferior en els pacients amb osteoporosi.

A més, valorant la relació entre aquest factor i la T-score, es va observar com els pacients amb un IMC baix van presentar valors de T-score significativament menors que els pacients amb un IMC normal o elevat, tant a columna lumbar com en les dues regions femorals.

En analitzar aquest factor en els diferents grups de patologia pulmonar, s'ha observat en els grups MPOC i MPID com la mitjana de l'IMC va ser clarament inferior en els pacients amb osteoporosi respecte a aquells amb osteopènia o amb DXA normal. No obstant això, no es va observar cap relació entre aquest factor, en cap dels dos grups, amb la T-score en cap de les tres regions estudiades. En els pacients del Grup 3, amb altres patologies, no es va objectivar una relació entre la presència d'un IMC baix i el diagnòstic d'osteoporosi ni tampoc la mitjana de l'IMC va ser diferent en aquests pacients. En canvi, en estudiar-se la relació amb la T-score, es va observar com els pacients amb un IMC baix presentaven un valor de T-score a fèmur total significativament inferior que la resta de pacients, sense observar-se aquestes diferències però en les altres dues regions.

L'IMC ha estat probablement un dels factors més estudiats i que més s'han associat a osteoporosi.

Dels estudis realitzats en pacients candidats a un trasplantament pulmonar i que avaluen aquest factor, únicament l'estudi de Ferrari no objectiva aquesta associació. En aquest estudi, en els 21 pacients inclosos, no observen una correlació entre l'IMC i la massa òssia en cap de les regions valorades.

En canvi, en els altres quatre estudis realitzats en aquest tipus de pacients sí que s'ha objectivat una correlació entre aquest factor i la massa òssia.

En l'estudi de Trombetti²⁶³, ja amb 42 pacients avaluats, s'observa una correlació positiva entre l'IMC i el valor de Z-score, tant a columna lumbar com a coll femoral. De la mateixa manera, tant a l'estudi d'Aris com en el de Spira¹²⁷ i en el de Tschopp, han observat també una associació entre l'IMC i els valors de T o Z-score a columna lumbar o a la regió femoral, sent menors aquests valors en els pacients amb un IMC baix.

En el nostre estudi, no únicament hem objectivat aquesta relació entre l'IMC i la massa òssia en el total de pacients sinó que també en els diferents grups de patologia pulmonar.

En aquest sentit, l'estudi d'Aris destaca que l'associació observada en el total de pacients entre l'IMC i el Z-score, es mantingué en els grups MPOC i altres patologies però no en el grup amb FQ. En canvi, en l'estudi de Tschopp els resultats observats segons la patologia pulmonar són diferents. En aquest treball, s'evidencia aquesta associació en els pacients dels grups MPOC i FQ però no l'observa en els altres tres grups, fibrosi pulmonar, hipertensió pulmonar i altres. Els autors destaquen que aquestes diferències entre els grups en l'estudi, podrien ser degudes a què els grups MPOC i FQ són més nombrosos que els altres tres grups.

Un estudi realitzat per Caplan-Shaw²³⁴ únicament en pacients amb malalties intersticials difuses és en certa manera discordant amb aquest estudi de Tschopp. En els 86 pacients inclosos, s'evidencià que els pacients amb osteoporosi presentaven un IMC menor que aquells amb osteopènia o amb DXA normal i associant-se també l'IMC amb la DMO presentada a coll femoral i a fèmur total. Els autors destaquen, que tot i que l'IMC és un factor conegut de baixa massa òssia, aquest no s'havia descrit prèviament en pacients amb MPID.

Tot i les diferències metodològiques entre aquests estudis i el realitzat per nosaltres, l'associació de l'IMC baix amb el valor de la T-score l'hem objectivat únicament en els pacients del Grup 3 i a la regió de fèmur total. En la resta de grups sí que hem observat un menor IMC en els pacients amb osteoporosi però aquesta dada no ha estat analitzada en la resta d'estudis comentats.

El **tabaquisme** ha estat un altre dels factors que s'ha associat en els nostres pacients amb una baixa massa òssia.

En el total de pacients inclosos, el percentatge de pacients fumadors va ser superior entre els pacients amb osteoporosi que en els que presentaven osteopènia o una DXA normal. No únicament això sinó que també es van objectivar diferències en relació a la mitjana del consum de paquets/any. Aquesta va ser significativament superior en els pacients diagnosticats d'osteoporosi.

Analitzant a més la relació entre el tabaquisme i els valors de T-score, es va evidenciar que els pacients fumadors presentaven valors de T-score pitjors que aquells no fumadors, a coll femoral i a fèmur total però sense objectivar-se diferències significatives a la columna lumbar.

Un cop estudiat aquest factor en el total de pacients, hem analitzat si s'objectivaven els mateixos resultats en cada un dels grups de patologia pulmonar.

En els tres grups de pacients inclosos en el nostre estudi, no hem observat diferències en el percentatge de pacients fumadors i la presència d'osteoporosi en cap dels tres grups. A més, en cap d'ells tampoc s'ha evidenciat la relació entre el tabaquisme i els valors de T-score. Tot i que a nivell global sí que hem observat, tal com hem descrit, una relació entre el tabaquisme i una pèrdua de massa òssia, aquesta associació no s'ha mantingut en analitzar els diferents grups de pacients per separat.

En tres dels estudis realitzats en pacients candidats a un trasplantament pulmonar s'ha analitzat també el tabaquisme com a factor de risc de baixa massa òssia.

En l'estudi de Tschopp, no s'observa una associació del tabaquisme amb els valors de T-score, tot i que en l'estudi no es descriu el percentatge de pacients inclosos que eren fumadors. Els mateixos resultats són els que s'observen en l'estudi de Ferrari en el qual dels 21 pacients inclosos el 66,6% eren fumadors. No obstant això, en analitzar l'efecte del tabaquisme sobre la massa òssia no es van observar diferències en la DMO entre els pacients fumadors i no fumadors. Per últim, en l'estudi realitzat per Spira en 28 pacients, no va evidenciar-se tampoc aquesta correlació, en aquest cas analitzant la T-score a columna lumbar i a coll femoral.

Per tant, l'estudi actual presentat per nosaltres, és l'únic dels realitzats en pacients candidats a un trasplantament pulmonar on el tabaquisme ha estat un factor de risc associat a la presència d'osteoporosi i als valors de T-score a les regions femorals. Cal dir, que en comparació als estudis anteriors, el nostre treball inclou un nombre elevat de pacients, fet que pot condicionar els resultats dels altres estudis publicats.

La presència d'una **fractura prèvia** és un dels factors descrits que s'han relacionat de manera important amb la presència de noves fractures. En els nostres pacients hem estudiat aquest factor no només en relació a les fractures sinó també segons la presència d'osteoporosi.

En els 179 pacients inclosos en el nostre estudi, eren 17 els que presentaven una fractura abans del trasplantament. Dels pacients diagnosticats d'osteoporosi pretrasplantament, el 17,6% presentaven una fractura prèvia, en comparació al 4,5% dels pacients amb osteopènia o amb DXA normal.

Estudiant la relació de la presència d'una fractura abans del trasplantament amb el valor de la T-score, vam observar que aquells pacients amb una fractura prèvia presentaven valors significativament menors de T-score a columna lumbar que els pacients sense fractura. Aquestes diferències però no van ser observades a cap de les dues regions femorals. Cal dir, en relació a aquest resultat, que tots els pacients amb fractura l'havien presentat a la regió dorso-lumbar.

En estudiar aquest factor en els diferents grups de patologia pulmonar, hem observat com en el grup MPOC, van observar-se també diferències en la presència de fractures i el diagnòstic d'osteoporosi. En aquest grup, dels 7 pacients amb fractura, tots ells presentaven el diagnòstic d'osteoporosi pretrasplantament. A més, analitzant el valor de T-score en aquests pacients amb fractura, es va evidenciar com el valor de T-score a la regió lumbar era significativament menor en els pacients fracturats respecte als pacients sense fractura, tot i ser 58 els pacients que no presentaven fractures.

En el grup MPID s'observen resultats similars als del grup MPOC. Dels pacients diagnosticats d'osteoporosi, el 26,3% presentaven una fractura pretrasplantament, en comparació al 7,9% dels pacients que van presentar fractura amb el diagnòstic d'osteopènia o DXA normal. Analitzant també en aquest grup la relació amb la T-score, destaquen els 10 pacients amb fractura pretrasplantament per presentar un valor de T-score a columna lumbar significativament inferior que els pacients sense fractura.

En el grup de pacients amb altres patologies, no es va observar cap fractura prèvia al trasplantament. Com ja s'ha destacat anteriorment, aquest grup era el que incloïa un menor nombre de pacients en comparació als altres dos grups de patologia pulmonar.

Com ja hem comentat anteriorment, aquest factor és més un factor de risc de noves fractures que de baixa massa òssia per se. El risc d'una fractura es veu incrementat per la presència d'osteoporosi i per tant en els nostres pacients hem constatat aquest fet. Aquells pacients que van presentar una fractura prèvia al trasplantament eren sobretot els pacients amb osteoporosi i amb una menor T-score a columna lumbar.

Aquest fet s'ha observat també en altres estudis, com en el de Shane²⁷², en el qual es van objectivar fractures en 8 dels 70 pacients inclosos. En aquest cas, observen una relació entre la presència de fractura i uns valors inferiors de DMO i de T-score tant a la regió lumbar com a coll femoral, però únicament en els pacients MPOC. Aquesta diferència és deguda a què dels 8 pacients amb fractura, 6 eren pacients amb MPOC i 2 amb FQ.

A diferència d'aquest estudi, en l'estudi realitzat per Lakey, dels 137 pacients inclosos, un 23% van presentar fractures. En aquest estudi però, no es va evidenciar una correlació entre la presència de fractures i el diagnòstic d'osteoporosi ni tampoc diferències en la DMO, en cap de les regions d'interès, entre els pacients amb fractures o sense.

En altres estudis com el d'Arís i el de Trombetti, es descriuen les fractures prèvies al trasplantament però no s'analitza, com en el nostre estudi i en els anteriorment comentats, la relació entre aquestes fractures i la presència d'una baixa massa òssia.

El tractament amb **glucocorticoides** és, de tots els factors de risc coneguts d'osteoporosi i de fractures, un dels més estudiats i que s'ha relacionat més amb aquesta patologia. En els pacients candidats a un trasplantament pulmonar és un dels factors cabdals a avaluar, ja que en fases avançades de la malaltia és freqüent que els pacients rebin aquest tipus de tractament.

En el total de pacients inclosos en el nostre estudi, s'ha observat com dels pacients amb osteoporosi pretrasplantament, el 89,7% rebia tractament amb glucocorticoides. Aquestes diferències però no han estat significatives en relació als pacients sense osteoporosi.

Per altra banda, analitzant en els pacients en tractament amb glucocorticoides si els valors de T-score en les tres regions valorades han estat inferiors que en els pacients no tractats, tot i observar-se una tendència a menors valors de T-score en els pacients tractats, no hem observat diferències significatives en cap de les tres regions.

Si diferenciem entre els pacients que rebien glucocorticoides a dosis elevades o a dosis baixes, no hem evidenciat tampoc diferències en relació al diagnòstic d'osteoporosi en aquests pacients ni en els valors de T-score en cap de les regions estudiades.

En relació a l'estudi dels glucocorticoides en els diferents grups de patologia pulmonar, hem observat resultats diferents en el grup amb altres patologies en comparació als grups MPOC i MPID.

En el grup de pacients MPOC no hem observat diferències en el diagnòstic d'osteoporosi i en els valors de T-score en relació al tractament amb glucocorticoides. A més, aquestes diferències tampoc s'han evidenciat entre aquells pacients que rebien dosis elevades de glucocorticoides i els que no.

En el grup MPID, igualment com en el grup anterior, no s'han objectivat diferències entre els pacients tractats o no en el diagnòstic d'osteoporosi i els valors de T-score. Així mateix, diferenciant entre els pacients que prenen dosis elevades o dosis baixes de glucocorticoides, tampoc hem observat diferències significatives.

En canvi, a diferència dels altres dos grups, en el grup de pacients amb altres patologies, el tractament amb glucocorticoides va associar-se a la presència d'osteoporosi. En aquest grup, el percentatge de pacients amb osteoporosi que feia tractament amb glucocorticoides era del 80%, significativament superior al percentatge de pacients sense osteoporosi que rebia aquest tractament, del 40,9%. En relació a la dosi del fàrmac però, no van observar-se diferències en el diagnòstic d'osteoporosi entre els pacients tractats amb dosis elevades o baixes de glucocorticoides.

En analitzar en aquest grup de pacients l'efecte del tractament amb glucocorticoides en la T-score en cada una de les regions, s'evidencia com en totes les regions estudiades els pacients tractats amb glucocorticoides presentaven valors de T-score menors que aquells pacients no tractats. Aquestes diferències a més, eren significatives per a les dues regions femorals. Si es diferenciava entre els pacients tractats amb dosis elevades de glucocorticoides i els que no, s'observava també aquesta tendència a presentar uns valors de T-score menors en els pacients tractats a dosis elevades a totes les regions, però amb diferències significatives únicament a columna lumbar.

Tot i que el tractament amb glucocorticoides és un factor conegut de baixa massa òssia, en el total dels nostres pacients no hem observat una clara relació entre aquest tractament i la presència d'osteoporosi. Únicament, com ja s'ha destacat, hem objectivat aquest fet en els pacients del Grup 3.

Dels estudis que analitzen la relació entre el tractament amb glucocorticoides i la presència d'osteoporosi, no tots evidencien una associació positiva com en el nostre treball. Ferrari, en els 21 pacients candidats a un trasplantament, no va objectivar diferències en la DMO de columna lumbar i coll femoral entre els pacients tractats amb glucocorticoides o no tractats. Igualment, en l'estudi de Trombetti²⁶³, en els 42 pacients avaluats no van observar una associació entre l'ús de glucocorticoides durant més de tres mesos i un Z-score baix.

A part dels estudis realitzats en pacients candidats a un trasplantament pulmonar, en un estudi realitzat per Caplan-Shaw²³⁴ en pacients amb MPID, tot i que el 55% dels pacients amb osteoporosi havia rebut tractament amb glucocorticoides, no es va poder associar la DMO a aquest tractament ni a la durada ni a les dosis acumulades del fàrmac.

A diferència dels estudis anteriors i també al presentat per nosaltres, l'estudi d'Arís sí que objectiva en pacients candidats a un trasplantament pulmonar, l'associació entre la dosi acumulada de glucocorticoides i els valors de Z-score a columna lumbar i a coll femoral. Els pacients tractats amb glucocorticoides presentaven menors valors de Z-score en aquestes regions que els pacients no tractats.

En l'estudi de Shane, s'observen resultats similars als de l'estudi anterior. Els pacients en tractament amb glucocorticoides van presentar uns valors de DMO a columna lumbar menors que els que no rebien aquest tractament, correlacionant-se la DMO negativament amb la durada del tractament amb glucocorticoides. A coll femoral va observar-se una tendència similar però sense que les diferències fossin significatives.

Dos dels estudis que confirmen la relació entre el tractament amb glucocorticoides i l'osteoporosi són l'estudi de Tschopp i el de Spira. En el primer d'ells, els pacients amb un ús crònic amb glucocorticoides van presentar valors de T-score menors, tant a columna lumbar com al triangle de Wards que els pacients sense aquest tractament. Per altra banda, Spira, tot i que amb un nombre inferior de pacients, va evidenciar que els pacients en tractament amb glucocorticoides presentaven menors valors de DMO a columna lumbar que els que no rebien aquest tractament.

Tot i que els resultats observats entre els diferents estudis poden ser contradictoris, les diferències metodològiques entre ells i la dificultat en la recollida d'aquest factor de risc, són les principals causes que poden motivar aquestes diferències.

Les diferències en relació al tractament amb glucocorticoides entre els diferents grups de patologia pulmonar s'han analitzat només en dos dels estudis prèviament comentats.

Tal com hem destacat anteriorment, l'estudi d'Arís va observar una associació entre la dosi acumulada de glucocorticoides i els valors de Z-score en el total de pacients inclosos. Tot i que el grup amb MPOC va presentar menors valors de DMO que els pacients amb FQ o amb altres patologies, no es va poder relacionar aquest fet amb diferències en la dosi acumulada de glucocorticoides entre els grups.

En canvi, a diferència de l'estudi anterior, en l'estudi de Shane, els pacients del grup MPOC van rebre més tractament amb glucocorticoides que els pacients amb FQ o altres patologies. En aquest grup, els pacients en tractament amb glucocorticoides van presentar també menors valors de DMO a columna lumbar que els pacients no tractats. Igualment, en el grup de pacients amb altres patologies, els valors de DMO a columna lumbar i a coll femoral eren menors en els pacients tractats amb glucocorticoides. En canvi, aquestes diferències no es van observar en el grup de pacients amb FQ, en el qual no es va poder relacionar ni la dosi ni la durada del tractament amb glucocorticoides amb una baixa massa òssia.

En la resta de factors de risc que hem analitzat en el total de pacients inclosos en l'estudi i en cada un dels grups de patologia pulmonar, tot i que són factors descrits i associats a una baixa massa òssia, en els nostres pacients no hem evidenciat una relació entre aquests i la presència d'osteoporosi o el valor de la T-score en cap de les regions estudiades. Aquests altres factors són la presència de menopausa, una baixa ingesta de calci, l'alcoholisme, l'activitat física, l'antecedent familiar de fractura, la presència d'una malaltia osteopenitzant i per últim, una hipovitaminosi D o un hiperparatiroïdisme.

La principal conseqüència de l'osteoporosi és que es produeixi una fractura secundària i que aquesta condicioni un greu deteriorament de la la qualitat de vida del pacient. L'objectiu principal en el tractament de l'osteoporosi és reduir el risc de fractura d'aquests pacients.

En els pacients candidats a un trasplantament pulmonar del nostre estudi, un cop analitzada la influència dels diferents factors de risc de baixa massa òssia, hem estudiat també com aquests factors han afectat la presència de fractures en els nostres pacients.

En el total de pacients inclosos en l'estudi es van diagnosticar 17 pacients amb fractura osteoporòtica abans del trasplantament. D'aquests pacients, 15 havien realitzat tractament amb glucocorticoides i 10 d'ells a dosis elevades. Tot i que les diferències en aquest cas no van ser significatives, probablement perquè el nombre de pacients amb fractura no és elevat, sí que la tendència és força clara a què els pacients amb fractura havien rebut majoritàriament aquest tractament.

En el total de pacients, excepte aquesta tendència observada en el tractament amb glucocorticoides, no es va evidenciar cap altra relació entre la presència d'una fractura pretrasplantament i la resta de factors de risc analitzats i anteriorment descrits.

Analitzant de manera independent cada un dels grups de patologia pulmonar, únicament vam objectivar diferències en el grup MPOC entre els pacients amb fractura pretrasplantament i els que no n'havien presentat. Els pacients del grup MPOC amb fractura van ser majoritàriament pacients fumadors, presentaven un menor valor mitjà d'IMC en comparació als pacients sense fractura i la DMO a columna lumbar pretrasplantament va ser també inferior en els pacients amb fractura respecte als no fracturats.

Aquestes diferències observades en el grup MPOC però no es van objectivar en els altres dos grups de patologia pulmonar ni tampoc per a la resta de factors de risc analitzats.

Tot i que les fractures, com hem destacat, són la principal conseqüència de l'osteoporosi i l'objectiu a evitar amb el tractament, els estudis publicats en pacients candidats a un trasplantament pulmonar no analitzen quins són els factors de risc que s'han associat a les fractures sinó que únicament en descriuen la seva prevalença.

En l'estudi publicat per Shane, tot i no analitzar-se el tractament amb glucocorticoides com a factor de risc de fractura, sí que destaquen que 6 dels 8

pacients amb fractura abans del trasplantament realitzaven tractament amb glucocorticoides.

Donat el fet que aquests factors de risc no s'han estudiat en pacients en espera d'un trasplantament, per tal de conèixer com influencien els factors de risc descrits en la prevalença de fractures, hem analitzat estudis realitzats en pacients afectes de diferents patologies pulmonars que poden condicionar un trasplantament, però no són pròpiament estudis realitzats en pacients candidats a un trasplantament pulmonar.

La malaltia pulmonar obstructiva crònica és una patologia freqüent i amb una elevada morbimortalitat. És una malaltia crònica a la qual s'hi associen comorbiditats importants, entre les que destaca l'osteoporosi i la presència de fractures per fragilitat. Tant l'edat en què es desenvolupa, l'hàbit tabàquic, els efectes sistèmics i inflamatoris de la mateixa patologia com l'ús de glucocorticoides per al seu tractament, són factors que determinen un increment del risc de fractures.

En un metaanàlisi realitzat per Van Staa²⁷⁸, dels 66 estudis que avaluaven l'efecte dels glucocorticoides sistèmics en la massa òssia, s'hi inclouen també 23 treballs que analitzaven la influència dels glucocorticoides en el risc de presentar fractures. Les indicacions principals per al tractament amb glucocorticoides en aquests estudis eren malalties musculoesquelètiques en el 67,1% dels pacients i el 15,7% eren pacients amb MPOC. En els pacients tractats amb glucocorticoides es va evidenciar un increment del risc de fractures no vertebrals i femorals en comparació a un grup control sense tractament amb un risc relatiu (RR) de 2,6. A més, aquest risc de fractura s'incrementava en relació a la dosi de glucocorticoides. El RR de fractures no vertebrals en pacients tractats amb dosis baixes de glucocorticoides era d'1,17 en comparació a un RR d'1,64 en aquells pacients tractats amb dosis elevades. Respecte a la fractura femoral, el RR en pacients tractats amb dosis baixes de glucocorticoides era d'1,77 mentre que en pacients tractats amb dosis elevades s'incrementava fins a un 2,27. En un dels estudis inclosos en el metaanàlisi, amb una mida mostral elevada, es va observar com aquest increment de risc motivat pel tractament amb glucocorticoides desapareixia a l'any de la retirada del tractament. Aquest efecte va ser més pronunciat per a les fractures vertebrals però també va evidenciar-se per a les fractures femorals.

Un altre estudi realitzat per Mc Evoy²⁷⁹ en 312 pacients MPOC avaluava la prevalença de fractures diferenciant tres grups de pacients. El primer d'ells, eren pacients sense tractament amb glucocorticoides, un segon grup en tractament amb glucocorticoides inhalats i un tercer grup tractat amb glucocorticoides sistèmics. En el grup de tractament amb glucocorticoides sistèmics, la prevalença d'almenys una fractura vertebral va ser del 63,3%, superior a la del grup de pacients tractats amb glucocorticoides inhalats, del 57,1% i a la del grup de pacients sense tractament amb glucocorticoides, amb una prevalença del 48,7%. Aquesta prevalença més elevada de fractures en el grup tractat amb glucocorticoides sistèmics en comparació als altres dos grups, porta als autors a suggerir la influència que té el tractament amb glucocorticoides en la patogènesi de l'osteoporosi i de les fractures.

Igualment com en els estudis anteriors, tot i que amb un menor nombre de pacients inclosos, en un estudi realitzat per Jørgensen²²⁴ en pacients MPOC, la presència de fractures va associar-se al tractament amb glucocorticoides.

No tots els treballs però realitzats en pacients MPOC han confirmat aquesta associació entre el tractament amb glucocorticoides i les fractures. En un estudi realitzat per Riancho²⁸⁰, en el qual es comparaven 44 pacients amb MPOC amb 27 pacients control, no es van observar diferències en la prevalença de fractures entre aquells pacients tractats amb glucocorticoides i els no tractats.

En els pacients MPOC, com ja s'ha destacat anteriorment, el tabaquisme és un factor de risc important de baixa massa òssia. Aquest factor per altra banda, també s'ha implicat en un increment del risc de fractures en aquesta patologia pulmonar i en la població general. En un estudi publicat per Seeman⁷⁴ en el qual s'avaluaven factors de risc d'osteoporosi en homes, es va observar com els pacients fumadors presentaven un risc de fractura vertebral de 2,3 vegades superior als pacients no fumadors. Aquests resultats han estat reproduïts també per altres estudis, com el de Cooper²⁸¹ i el de Slemenda²⁸², evidenciant-se un increment del risc de fractures en els pacients fumadors.

En canvi, en l'estudi realitzat en 62 pacients amb MPOC per Jørgensen²²⁴, no es van observar diferències en els pacients amb fractures en relació al tabaquisme ni tampoc al consum de paquets/any.

Una altra de les patologies pulmonars en la qual és freqüent la presència d'osteoporosi i les fractures conseqüents és la fibrosi quística. A part dels factors de risc associats a la majoria de les patologies pulmonars, aquests pacients presenten factors de risc propis de la seva patologia de base que poden incrementar encara més el risc d'osteoporosi i de fractures.

Tot i que com ja hem destacat la majoria dels estudis realitzats en pacients candidats a un trasplantament pulmonar no analitzen els factors de risc de fractures, Aris realitzà l'any 1998 un estudi on únicament s'inclouïen pacients amb FQ en un estat avançat de la seva patologia pulmonar i s'avaluava la taxa de fractura en aquests pacients. Dels 70 pacients inclosos, 37 pacients van presentar 54 fractures recollides per història clínica. Aquestes corresponien a 20 pacients amb una fractura i altres 17 pacients amb dues fractures. Posteriorment, es van realitzar radiografies en 65 pacients per tal de diagnosticar fractures asimptomàtiques. En 43 pacients, després de les proves d'imatge, es van diagnosticar 76 noves fractures, principalment vertebrals. Tot i la taxa elevada de fractures en aquests pacients, no es van observar diferències respecte als pacients sense fractura en l'edat, l'edat puberal, l'IMC, els valors de T-score, la capacitat pulmonar, les concentracions de vitamina D o en la dosi acumulada de glucocorticoides.

En el nostre estudi, tot i que el nombre de pacients amb FQ inclosos va ser inferior al de l'estudi d'Aris, no es van evidenciar fractures en aquests pacients. Cal destacar que dels 12 pacients inclosos en el nostre estudi, 5 rebien tractament per osteoporosi abans del trasplantament, a diferència de l'estudi d'Aris en el qual dels 70 pacients inclosos únicament 1 pacient rebia tractament.

Tal com hem destacat anteriorment, la majoria de factors de risc de baixa massa òssia i de fractures són comuns a les diferents patologies pulmonars que motivaran el trasplantament. Així com en l'MPOC i en la FQ es disposen de més estudis que descriguin la prevalença de fractures i els factors associats en aquests pacients, per a la resta de patologies pulmonars els estudis al respecte són molt escassos.

En un estudi realitzat en pacients amb malalties intersticials difuses²³⁴, tot i analitzar-se la prevalença d'osteoporosi i els seus factors de risc en 99 pacients amb MPID, no es va estudiar la presència de fractures ni els factors de risc associats. Igualment, en un altre estudi en pacients amb hipertensió pulmonar²³⁶, tot i relacionar-se la presència de fractures amb el diagnòstic d'osteoporosi, no es van estudiar els factors de risc per aquestes fractures. De la mateixa manera que per a les patologies anteriorment comentades, en la LAM s'ha realitzat un estudi²³³ en 305 pacients per avaluar la massa òssia, però tot i l'anàlisi dels factors de risc d'osteoporosi no s'estudien tampoc les fractures ni els factors de risc associats a aquestes.

Per tant, d'entre els diferents factors de risc coneguts de fractures, tot i que no hem evidenciat la seva associació amb aquestes en el nostre estudi, el tabaquisme i sobretot el tractament amb glucocorticoides han estat els factors més estudiats i que probablement han demostrat una major associació amb les fractures osteoporòtiques. Caldrà per tant fer especial èmfasi en aquests factors en els pacients amb una baixa massa òssia i candidats a un trasplantament pulmonar.

2.5.- Efecte del tractament per a l'osteoporosi en la massa òssia dels pacients pretrasplantament

Els fàrmacs que inhibeixen la resorció òssia com els bifosfonats, han demostrat prevenir l'osteoporosi secundària al tractament amb glucocorticoides i també millorar la massa òssia en aquells pacients amb osteoporosi^{215,217,218,220}. Donat el llarg període de temps que pot passar entre l'avaluació d'un trasplantament pulmonar i el moment del trasplantament, cal valorar en tots els pacients en espera d'un trasplantament pulmonar la seva massa òssia per tal de plantejar un possible tractament preventiu o correctiu.

De tots els pacients candidats a un trasplantament pulmonar inclosos en el present estudi, el 83,8% presentaven una baixa massa òssia, bé amb el diagnòstic d'osteoporosi o d'osteopènia. Aquells pacients amb una baixa massa òssia i/o amb dosis elevades de glucocorticoides abans del trasplantament, rebien com a tractament preventiu suplementos de calci i vitamina D i molts d'ells també tractament osteoactiu.

Els pacients que hem considerat tractats en aquest estudi són aquells pacients que a més dels suplementos de calci realitzaven també algun altre fàrmac per al tractament de l'osteoporosi.

Dels 179 pacients que es van incloure en l'estudi, el 49,7% havien rebut algun tipus de tractament osteoactiu abans del trasplantament. D'aquests pacients, el 42,7% eren pacients amb el diagnòstic d'osteoporosi pretrasplantament. Avaluant per altra banda quants dels pacients diagnosticats d'osteoporosi pretrasplantament rebien tractament, observem com dels 68 pacients amb osteoporosi, el 55,9% rebien tractament. El

tractament més utilitzat en el total dels pacients van ser els bifosfonats orals, en un 74,2% dels pacients tractats, seguit dels bifosfonats intravenosos en un 24,7%.

En 74 pacients dels 89 que van rebre tractament osteoactiu abans del trasplantament, es va poder calcular la durada d'aquest tractament, sent el seu valor mitjà de 17,3 mesos.

En relació al percentatge de pacients tractats per osteoporosi abans del trasplantament en cada un dels grups de patologia pulmonar, destaca el grup de pacients MPID per ser el que un major nombre de pacients va rebre tractament, concretament el 58,5% dels pacients del grup. En el Grup 3 o amb altres patologies, el 46,8% dels pacients va rebre tractament osteoactiu i el grup MPOC va ser el grup on va observar-se un menor percentatge de pacients, el 40%.

Dels estudis publicats en pacients en espera d'un trasplantament pulmonar, són únicament 4 els que inclouen pacients que van rebre tractament per a l'osteoporosi abans del trasplantament. Tot i així, en ells només es descriu el percentatge de pacients tractats i quins tractaments s'han utilitzat però en cap s'analitza la diferència de massa òssia pretrasplantament entre els pacients que rebien o no tractament. No obstant això, tres dels estudis avaluen la influència del tractament pretrasplantament en el diagnòstic d'osteoporosi o en la DXA després del trasplantament i per tant, es comentaran en la discussió de l'apartat corresponent al post trasplantament.

El primer dels estudis i el més nombrós que descriu la prevalença de pacients tractats per osteoporosi abans del trasplantament és l'estudi publicat per Lakey²⁷⁴. Dels 137 pacients inclosos en l'estudi, un 38% rebien tractament amb suplementes de calci, un 20% amb THS i un 22% amb bifosfonats. Diferenciant aquells pacients amb el diagnòstic d'osteoporosi abans del trasplantament, únicament el 34% rebien tractament amb bifosfonats. Aquest percentatge de pacients tractats és clarament inferior al del nostre estudi en el qual el 55,9% dels pacients amb osteoporosi rebia tractament i el 98,9% d'ells amb bifosfonats.

Tot i que no va ser un objectiu de l'estudi de Lakey avaluar les diferències entre els grups de patologia pulmonar, sí que destaquen que dels 4 grups de pacients: MPOC, FQ, fibrosi pulmonar i altres, van ser els grups MPOC i altres patologies els que destacaven per presentar un major percentatge de pacients tractats amb bifosfonats, del 28% i del 27%, respectivament. En canvi, en el grup de pacients amb fibrosi pulmonar va rebre tractament amb bifosfonats el 17% dels pacients i en el grup amb FQ únicament el 6%.

En el nostre estudi, en comparació amb l'estudi de Lakey, el grup on més pacients van realitzar tractament per osteoporosi abans del trasplantament va ser el grup MPID. El grup de pacients amb MPOC en aquest cas, tot i ser el grup amb un major percentatge de pacients amb osteoporosi, va ser el grup menys tractat.

El segon estudi que inclou pacients en tractament per l'osteoporosi pretrasplantament és l'estudi publicat per Trombetti²⁶³. En ell, dels 42 pacients candidats a un trasplantament pulmonar, eren 19 els que rebien tractament per l'osteoporosi. Els fàrmacs utilitzats per al tractament van ser calci, en 1 pacient, calci i vitamina D en 9 pacients, THS en 8 pacients i per últim, 1 pacient va rebre tractament

amb calci i vitamina D associat a fluor. Aquest estudi, avalua l'efecte del tractament en el post trasplantament i per tant serà també motiu de discussió posterior.

Un altre dels estudis que descriu el tractament per osteoporosi utilitzat pels pacients abans del trasplantament és l'estudi de Cahill²³⁸. Dels 45 pacients avaluats abans del trasplantament en aquest estudi, tots van rebre tractament amb suplementes de calci i vitamina D. Tot i que no es descriu el nombre exacte de pacients tractats amb bifosfonats abans del trasplantament, sí que destaquen que dels 21 pacients post trasplantats, el 61,9% rebia tractament amb alendronat o amb pamidronat des d'abans del trasplantament. En aquest estudi, igualment com en els dos estudis comentats anteriorment, no s'analitza la influència d'aquests tractaments en la massa òssia prèvia al trasplantament.

En l'estudi de Wang, on es comparaven 75 pacients candidats a un trasplantament pulmonar enfront de 52 pacients candidats a un trasplantament cardíac, el 21,3% dels pacients en espera d'un trasplantament pulmonar eren tractats amb calci, el 32% amb vitamina D i el 18,7% dels pacients eren tractats amb bifosfonats. En el grup de pacients candidats a un trasplantament cardíac, únicament el 3,8% dels pacients rebia tractament amb calci.

En relació a la influència del tractament osteoactiu pretrasplantament en la massa òssia dels pacients, en el nostre estudi, a diferència dels estudis anteriors en els quals no s'ha analitzat, sí que hem estudiat com afecta aquest tractament tant als valors de DMO i T-score en cada una de les regions com a la prevalença de fractures.

En els pacients del nostre estudi que van realitzar algun tractament per l'osteoporosi abans del trasplantament, es van observar una tendència a què presentessin valors inferiors, tant de DMO com de T-score en totes les regions, en relació als pacients no tractats. Aquest fet és esperable doncs precisament els pacients amb valors inferiors eren els diagnosticats d'osteopènia o d'osteoporosi i iniciaven tractament osteoactiu per aquest motiu.

En relació als factors de risc de baixa massa òssia analitzats, com ja s'ha destacat en els resultats, únicament el gènere i el tractament amb dosis elevades de glucocorticoides han estat diferents entre els pacients tractats per osteoporosi i els no tractats. Un major nombre de dones va rebre tractament per osteoporosi i respecte al percentatge de pacients tractats amb dosis elevades de glucocorticoides també va ser superior en els pacients en tractament per osteoporosi. Aquest últim fet és d'esperar doncs com ja s'ha destacat anteriorment, si un pacient rebia dosis elevades amb glucocorticoides de manera continuada, s'iniciava tractament preventiu per osteoporosi.

En el nostre estudi a més, hem analitzat també les diferències en el nombre de fractures pretrasplantament entre els pacients que rebien tractament per osteoporosi i els no tractats. Hem observat, tot i que sense diferències significatives probablement pel baix nombre de pacients amb fractures, com dels 17 pacients amb alguna fractura abans del trasplantament, 10 no rebien tractament per l'osteoporosi.

Com ja hem comentat prèviament, cap dels estudis realitzats en pacients candidats a un trasplantament pulmonar descriu la influència del tractament per osteoporosi en la

massa òssia pretrasplantament. En canvi, sí que s'han publicat estudis que analitzen la influència d'aquest tractament en la DXA posterior al trasplantament. Aquests estudis seran motiu de discussió en l'apartat corresponent.

2.6.- FRAX®

L'índex de fractura FRAX® és el resultat d'un càlcul que estima la probabilitat de fractura principal (vertebral, húmer proximal, avantbraç i fèmur) i femoral en els pròxims 10 anys. Una de les seves principals limitacions és el fet de no quantificar la dosi i la durada del tractament amb glucocorticoides com a factor de risc de fractura. Aquest fet és important doncs com ja s'ha destacat en els estudis comentats anteriorment, el tractament amb glucocorticoides és un factor que incrementa el risc de fractura i és dosi dependent¹⁹⁹.

Actualment, no existeix cap estudi que avaluï el risc de fractura mitjançant el FRAX® en pacients candidats a un trasplantament pulmonar. En les diferents patologies pulmonars, el risc de fractura utilitzant el FRAX® s'ha estudiat únicament en pacients amb MPOC.

En els 179 pacients candidats a un trasplantament pulmonar en el nostre centre, el càlcul del FRAX® va ser aplicable en 154 pacients. En tots els casos, el càlcul es va realitzar utilitzant el valor de T-score a coll femoral.

El càlcul del risc mitjà de fractura principal a 10 anys en el total dels pacients va ser del 6,1% i per a la fractura femoral del 3,1%. En els diferents grups de patologia pulmonar, tant el risc de fractura principal com el femoral va ser superior en els pacients del grup MPOC. Tenint en compte que un risc moderat-alt per a la fractura principal correspon a un risc igual o superior al 10% i per a la fractura femoral d'igual o superior al 3%, el percentatge del total de pacients amb un risc de fractura principal moderat-alt va ser de l'11,7% i amb un risc de fractura femoral moderat-alt del 25,1%.

Si d'aquests pacients seleccionem únicament aquells considerats d'alt risc, amb un FRAX® principal > 20% i un FRAX® femoral > 3%, van ser únicament 6 pacients els que presentaven un alt risc de fractura principal i 4 pacients amb un alt risc de fractura femoral. En relació als grups de patologia pulmonar dels pacients, el grup MPOC destacava per ser el grup on el percentatge de pacients amb un moderat-alt risc de fractura, tant principal com femoral, va ser superior. En el grup MPOC, el percentatge de pacients amb un risc moderat-alt de fractura principal va ser del 21,9% en comparació al 8% en el grup MPID o al 6,7% en el tercer grup. Per al risc de fractura femoral, van presentar un risc moderat-alt el 51,6% dels pacients MPOC mentre que en els grups MPID i altres patologies va ser del 16% i del 0%, respectivament. Dels 6 pacients destacats anteriorment per presentar un elevat risc de fractura principal, 4 eren pacients diagnosticats de MPOC i d'entre els 4 pacients amb elevat risc de fractura femoral, 3 eren pacients amb MPOC.

Com que no es disposen d'estudis que avaluïn el FRAX® en pacients trasplantats pulmonars, compararem únicament els nostres resultats amb els estudis realitzats en pacients amb MPOC, que tot i que també són pocs, un d'ells està realitzat a Espanya. Com hem destacat prèviament, aquesta és una eina que s'ha habilitat per a diferents

països però la validació en població espanyola no s'ha realitzat i es considera que infraestima el risc de fractura tan principal com femoral²⁸³.

L'estudi realitzat al nostre país és el publicat per Díez-Manglano²⁸⁴ i el Grup de Malaltia Pulmonar Obstructiva Crònica de la Societat Espanyola de Medicina Interna, en el que avaluen el risc de fractura principal osteoporòtica i femoral en 392 pacients MPOC. En aquest estudi avaluen el risc de fractura mitjançant el càlcul del FRAX® però no s'inclouen les dades de DMO dels pacients per a realitzar aquest càlcul. En el nostre estudi, en canvi, com ja s'ha destacat, en el total dels pacients es va calcular el FRAX® utilitzant el valor de T-score a coll femoral.

El risc mitjà calculat de fractura principal a 10 anys en els pacients de l'estudi de Díez-Manglano va ser del 6,03% i per a la fractura femoral del 3,49%. Uns valors de FRAX® considerats d'alt risc, amb un valor de FRAX® principal superior al 20% i femoral superior al 3%, el van presentar l'1,8% dels pacients i el 49,7%, respectivament. Estudiant si la funció pulmonar es podria associar a aquest risc de fractura, no van evidenciar cap associació ni amb el deteriorament de la funció respiratòria valorat per l'escala GOLD ni tampoc amb l'increment de la dispnea avaluada segons l'escala de dispnea modificada (*Modified Medical Research Council, mMRC*).

Si comparem els resultats del càlcul del FRAX® en els pacients del grup MPOC del nostre estudi amb els de l'estudi de Díez-Manglano, observem com tant el risc de fractura principal com el de fractura femoral, són superiors en els nostres pacients. La mitjana del càlcul del FRAX® principal en els pacients del grup MPOC va ser del 8,2% i la del FRAX® femoral del 5,1%. En canvi, com ja hem destacat, en l'estudi de Díez-Manglano aquesta mitjana va ser del 6,03% per a la fractura principal i del 3,49% per a la fractura femoral. Cal destacar, que en l'estudi presentat per nosaltres, tot i que s'ha inclòs la T-score a coll femoral en tots els pacients, són 64 els pacients del grup MPOC en els que s'ha realitzat aquest càlcul, nombre molt inferior als 392 pacients inclosos per Díez-Manglano.

En comparar entre els dos estudis els pacients amb un risc alt de fractura, si seleccionem en el nostre estudi únicament els pacients del grup MPOC, observem com el percentatge de pacients amb un risc alt de fractura principal va ser del 6,3% i del 4,7% per a la fractura femoral. Si ho comparem amb els resultats de l'estudi de Díez-Manglano, s'observa com el percentatge de pacients amb un risc de fractura principal va ser superior en el nostre estudi mentre que per a la fractura femoral va ser clarament inferior. Crida l'atenció de l'estudi de Díez-Manglano que presentaven un risc alt de fractura femoral un 49,7% dels pacients. Un dels motius que podria explicar aquest resultat és el fet de realitzar-se el càlcul del FRAX® sense introduir el resultat de la DXA.

En els pacients candidats a un trasplantament pulmonar en el nostre centre, s'ha estudiat també la relació entre la presència de fractures abans del trasplantament i el resultat del FRAX®. El percentatge de pacients amb una fractura que van presentar un càlcul del FRAX® tant principal com femoral de moderat-alt risc va ser significativament superior que en els pacients sense fractura.

Posteriorment, en l'apartat referent a les fractures post trasplantament, s'avaluarà la relació entre el càlcul del FRAX® pretrasplantament i la presència de fractures després del trasplantament.

Aquest resultat observat en el nostre estudi, contrasta amb un estudi publicat per Ogura-Tomomatsu²⁸⁵ en el qual en 85 pacients MPOC es pretenia identificar aquells factors predictors d'osteoporosi i de fractures vertebrals. En relació a la presència de fractures, no van observar cap correlació entre el càlcul del FRAX® i la prevalença de fractures vertebrals.

En l'estudi de Díez-Manglano, tot i que el nombre de pacients inclosos era elevat, no es destaca la presència de fractures vertebrals o no vertebrals ni tampoc es busca relacionar el càlcul del FRAX® amb la presència de fractures.

En l'estimació del risc de fractura mitjançant el FRAX®, si aquest no presentés les limitacions prèviament descrites es podria estimar millor el risc de fractura en els nostres pacients i ser una eina més utilitzada en la pràctica diària. Tot i així podem confirmar que en la nostra sèrie la majoria dels pacients amb una fractura pretrasplantament presentaven un moderat-alt risc de fractura tant principal com femoral.

3.- POST TRASPLANTAMENT

3.1.- Prevalença d'osteopènia i d'osteoporosi post trasplantament

L'osteoporosi és una complicació molt prevalent en els pacients sotmesos a un trasplantament pulmonar, podent observar-se fins en un 73% dels pacients⁹⁶. Tot i que la prevalença real de baixa massa òssia en aquest tipus de pacients no està ben establerta.

En el nostre estudi, tots els pacients avaluats abans del trasplantament, van fer també un seguiment posterior al trasplantament. En els 179 pacients trasplantats pulmonars al nostre centre, la prevalença d'osteoporosi va ser del 38,5% i la d'osteopènia del 45,8%. Destaca per tant que únicament el 12,8% dels pacients presentaven una DXA normal després del trasplantament, un 3,4% menys que en el pretrasplantament.

A causa del fet que l'estudi realitzat en el nostre centre es retrospectiu i lògicament el període de realització de la DXA influencia en la determinació de la massa òssia dels pacients, hem diferenciat aquells pacients que van realitzar-se la DXA en els 6 mesos posteriors al trasplantament, entre els 6 mesos i l'any del trasplantament i després de 12 mesos de la intervenció.

Tenint en compte cada un dels períodes, dels 61 pacients que es van realitzar la DXA en els 6 mesos posteriors al trasplantament, un 45,9% tenien osteoporosi i un 41% tenia osteopènia. Entre els 7 i 12 mesos després del trasplantament, van ser 58 els pacients en realitzar-se la DXA en aquest període sent del 31% el percentatge de pacients amb osteoporosi i del 56,9% el de pacients amb osteopènia. Per últim, dels

60 pacients restants que van realitzar-se la DXA passat l'any del trasplantament, un 38,3% van ser diagnosticats d'osteoporosi i un 48,3% d'osteopènia.

Tal com s'ha destacat anteriorment en la taula 48, són 10 els estudis publicats que avaluen la massa òssia en pacients trasplantats pulmonars, 7 d'ells estudiant als pacients en el pre i el post trasplantament i en els 3 restants únicament s'avaluen els pacients en el post trasplantament. D'aquests estudis, no tots descriuen la prevalença d'osteoporosi posterior al trasplantament sinó que alguns únicament determinen la pèrdua de massa òssia que han presentat els pacients respecte al pretrasplantament. A més, igual com hem observat en el pretrasplantament, alguns estudis avaluen la prevalença global d'osteoporosi i en canvi d'altres ho diferencien segons la regió de la DXA estudiada.

Els diferents estudis publicats presenten també diferències metodològiques entre ells, utilitzant-se en alguns els criteris de l'OMS per avaluar la presència d'osteoporosi mentre que en d'altres s'utilitza un valor de Z-score < -2 DE, fet que havíem observat ja en els estudis descrits en el pretrasplantament.

Els estudis que descriuen la prevalença d'osteoporosi en pacients trasplantats pulmonars de manera global i utilitzant els criteris de l'OMS són 3, un d'ells però inclou únicament pacients trasplantats amb fibrosi quística.

En l'estudi realitzat per Wang²³⁹, en el qual es comparaven pacients trasplantats cardíacs amb pacients trasplantats pulmonars, dels 75 pacients candidats a un trasplantament pulmonar van ser 29 els que van ser avaluats posteriorment al trasplantament. Al cap de 18 mesos del trasplantament, la prevalença d'osteoporosi observada en aquests pacients va ser del 40% i la d'osteopènia del 33,3%.

Cal remarcar, que en l'estudi de Wang els pacients s'avaluen en diferents períodes, sent el primer dels 6 als 18 mesos del trasplantament, el segon dels 19 als 30 mesos i un últim període a més de 30 mesos del trasplantament. En el primer període s'inclouen el total dels pacients i en els diferents períodes de seguiment el nombre de pacients inclosos era menor.

Si per analitzar les diferències entre els pacients del nostre estudi i els de l'estudi realitzat per Wang, seleccionem dels nostres pacients aquells que van realitzar-se la DXA en els 18 mesos posteriors al trasplantament, observem que són 147 pacients (82,1%) els que van realitzar-se la DXA en aquest període. La prevalença d'osteoporosi és del 36,1% i la d'osteopènia del 50,3%, sent discretament inferior la prevalença d'osteoporosi a l'observada per Wang en el seu estudi. A part de les diferències en la mida mostral entre els dos estudis, cal destacar també que en l'estudi de Wang un 50% de pacients rebien tractament osteoactiu mentre que en l'estudi presentat per nosaltres un 63,9% dels pacients rebia aquest tractament.

Un altre dels estudis que descriu la prevalença d'osteoporosi i d'osteopènia en el post trasplantament és l'estudi espanyol presentat per Mora²⁷¹, en el qual s'inclouen 227 pacients però s'analitza conjuntament la prevalença d'osteoporosi i d'osteopenia, també diferenciant segons els períodes de realització de la DXA post trasplantament.

En aquest estudi, al cap de 18 mesos del trasplantament, un 86% dels pacients presentava el diagnòstic d'osteoporosi o d'osteopènia. Si ho comparem amb les nostres dades seleccionant els pacients amb la DXA realitzada en els 18 mesos posteriors al trasplantament, observem una prevalença de baixa massa òssia del 86,4%, molt similar a l'observada per Mora. Cal tenir present a l'hora de comparar els dos estudis, que ja que el treball de Mora està publicat com a pòster, no coneixem detalls de la metodologia pel que respecta a aquests períodes de realització de la DXA. Destaquen que els pacients van realitzar-se l'estudi al cap de 6, 12, 18, 24, 36, 48 i 60 mesos des del trasplantament però no sabem si la DXA es va realitzar en tots els pacients en aquests períodes o eren diferents els pacients per cada període.

Tal com s'ha comentat anteriorment, disposem d'un estudi més que avalua la prevalença d'osteoporosi o d'osteopenia en pacients trasplantats pulmonars però utilitzant un criteri diferent del de l'OMS.

En aquest cas, l'estudi d'Aris²³⁷ avalua la presència d'una baixa massa òssia segons el valor de la Z-score fos inferior a -2 DE. Dels 45 pacients avaluats post trasplantament, van ser el 73,3% els que presentaven un valor de Z-score < a -2 DE.

En la taula a continuació es detalla a manera de resum la prevalença d'osteoporosi i d'osteopènia en els estudis que han seguit igual criteri diagnòstic al presentat per nosaltres.

Taula 56. Prevalença d'osteoporosi i d'osteopènia post trasplantament

Estudi	n	Osteoporosi (%)	Osteopènia (%)	Normal (%)
HVH	179	38,5	45,8	12,8
Wang ²³⁹	29	40	33,3	26,7
Mora ²⁷¹	227		86	14

Un cop establerta la prevalença d'osteoporosi i d'osteopènia en el total de pacients trasplantats pulmonars, s'ha analitzat també la prevalença en les diferents regions estudiades en la DXA.

En el nostre estudi, segons la regió valorada, observem com a columna lumbar, la prevalença d'osteoporosi va ser del 25,7% i la d'osteopènia del 45,3%. A coll femoral, la prevalença d'osteoporosi va ser del 25,1% i la d'osteopènia del 56,4% i per últim, a fèmur total, les prevalences d'osteoporosi i d'osteopènia van ser del 22,3% i del 51,4%, respectivament.

Si comparem aquests valors de prevalença amb l'observada abans del trasplantament en els nostres pacients, destaca un cert increment de la prevalença d'osteopènia en totes les regions i un increment també de la prevalença d'osteoporosi excepte a columna lumbar, on disminueix després del trasplantament.

Dels estudis publicats en pacients post trasplantats pulmonars, únicament l'estudi de Spira¹²⁷ descriu la prevalença d'osteoporosi i d'osteopènia en les diferents regions de la DXA seguint els criteris de l'OMS. En els 28 pacients inclosos en l'estudi, la prevalença a columna lumbar d'osteoporosi va ser del 50% i la d'osteopènia del 39%. A coll femoral, la prevalença d'osteoporosi era del 78% i la d'osteopènia del 14%.

Tal com ja hem destacat en el nostre estudi i en els anteriorment publicats, les DXAs post trasplantament no es van realitzar en el mateix període en tots els pacients. En l'estudi de Spira, en 22 pacients s'havia realitzat la DXA al cap de 6 mesos del trasplantament, en 2 pacients passats 9 mesos i en 4 pacients al cap de 12 mesos.

Per altra banda, Aringer²⁷⁵ en 33 pacients avaluats després d'un any del trasplantament, va observar una prevalença de baixa massa òssia en el 67% dels pacients a columna lumbar i en el 48% d'ells a coll femoral. Cal destacar, que en aquest estudi, no s'utilitzava el criteri de l'OMS sinó que s'establia com una baixa massa òssia una Z-score < -2 DE.

En analitzar les diferències entre el nostre estudi i els presentats per Spira i per Aringer, cal destacar sobretot la important diferència en el nombre de pacients inclosos i el diferent criteri utilitzat en l'estudi d'Aringer. La prevalença d'osteoporosi a columna lumbar en els nostres pacients va ser discretament superior a la prevalença observada a les regions femorals. En canvi, en l'estudi de Spira la prevalença d'osteoporosi a coll femoral va ser clarament superior a l'observada a columna lumbar. En l'estudi d'Aringer no obstant això, la prevalença d'una baixa massa òssia va ser superior també a columna lumbar que a coll femoral amb una diferència entre les dues regions superior a l'observada en el nostre estudi.

Més enllà de la regió més afectada en la DXA, observem com la prevalença d'osteoporosi tant a columna lumbar com a coll femoral en el nostre estudi és clarament inferior a l'observada en els altres dos treballs. Un dels motius que podria explicar aquesta diferència és el fet que 113 dels pacients trasplantats pulmonars en el nostre centre realitzaven tractament per osteoporosi mentre que els pacients de l'estudi de Spira únicament rebien suplementes de calci i vitamina D i en el d'Aringer, només dos pacients eren tractades amb THS.

Els resultats d'aquests estudis es detallen a manera de resum en la taula següent.

Taula 57. Prevalença d'osteoporosi i d'osteopènia post trasplantament segons la regió estudiada

Estudi	n	Osteoporosi (%)		Osteopènia (%)	
		CL	CF	CL	CF
HVH	179	25,7	25,1	45,3	56,4
Spira ¹²⁷	28	50	78	39	14
Aringer ²⁷⁵	33	67*	48*		

HVH: Hospital Vall d'Hebron. CL: columna lumbar, CF: coll femoral. *Els valors corresponen a la prevalença de baixa massa òssia segons Z-score < -2 DE.

En relació a la patologia pulmonar que ha motivat el trasplantament, disposem únicament de dos estudis que analitzin la prevalença en relació al diagnòstic de la patologia pulmonar. En un d'ells, sí que s'analitzen les diferències entre els grups de patologia pulmonar però l'altre únicament descriu la prevalença d'osteoporosi en el post trasplantament en pacients amb FQ.

En els pacients trasplantats pulmonars en el nostre centre, diferenciant entre els grups de patologia pulmonar establerts, es va evidenciar com la prevalença d'osteoporosi post trasplantament va ser més elevada en el grup MPOC en comparació amb els altres dos grups. Aquesta diferència va ser significativa respecte al grup MPID però no respecte als pacients amb altres patologies.

L'estudi d'Aris²³⁷, com ja hem destacat, és l'únic dels publicats que analitza les diferències en la prevalença d'osteoporosi entre els grups de patologia pulmonar. Per al seu diagnòstic determina un valor de Z-score inferior a -2 DE. En els 45 pacients avaluats post trasplantament en aquest estudi, un 90% dels pacients amb FQ presentaven un valor de Z-score < -2 DE en comparació al 67% dels pacients del grup MPOC i al 55% dels pacients amb altres patologies.

Tot i que no són estudis comparables pel fet d'utilitzar criteris diferents tant de valoració de la DXA com de classificació dels pacients en grups, observem com en el nostre estudi va ser el grup MPOC on la prevalença d'una baixa massa òssia va ser superior mentre que en l'estudi d'Aris aquesta era superior en els pacients amb FQ.

Els pacients amb FQ inclosos en l'estudi d'Aris destaquen per presentar una elevada prevalença d'una baixa massa òssia. Si ho comparem amb un altre estudi²⁶¹ realitzat pel mateix autor, en què s'inclouïen únicament pacients amb FQ, dels 34 pacients inclosos un 73,5% dels pacients eren diagnosticats d'osteoporosi, seguint els criteris de l'OMS, a l'any del trasplantament.

En el nostre estudi, si seleccionem únicament els 12 pacients amb el diagnòstic de FQ per poder comparar-ho amb els estudis anteriors, observem com la prevalença d'osteoporosi en aquest grup és igualment elevada, del 66,7%, tot i que el nombre de pacients inclosos és inferior al dels altres dos estudis.

La prevalença en el trasplantament pulmonar com veiem, està menys estudiada que abans del trasplantament. Només es disposen d'estudis que inclouen un baix nombre de pacients excepte el de Mora i el presentat actualment per nosaltres. Donada l'elevada prevalença d'una baixa massa òssia observada en aquests pacients, considerem que és important realitzar un seguiment dels mateixos també en el període posterior al trasplantament per tal de poder incidir en aquesta patologia secundària i evitar-ne les complicacions.

3.2.- Prevalença de fractures post trasplantament

La prevalença descrita de fractures de baix impacte que es produeixen durant l'any posterior a un trasplantament pulmonar oscil·la entre el 18 al 37%, segons els diferents estudis valorats¹²², fins i tot en pacients en tractament osteoactiu. Es considera, que l'any posterior al trasplantament és el període de major risc per a la pèrdua de massa òssia posterior al trasplantament i les consegüents fractures.

En la nostra sèrie, la prevalença de fractures en el post trasplantament en el total de pacients trasplantats pulmonars va ser de l'11,2%. En tots els pacients la localització va ser vertebral excepte en 1 pacient en el qual no es va poder constatar la localització de la fractura.

En avaluar les diferències en la prevalença de fractures post trasplantament entre els diferents grups de patologia pulmonar, aquesta va ser superior en el grup MPOC, del 12,3%, en comparació als altres dos grups però sense que les diferències fossin significatives. En el grup MPID la prevalença de fractures va ser del 10,9% mentre que en el grup amb altres patologies va ser del 9,4%. A diferència del pretrasplantament on el grup MPID va presentar una prevalença superior de fractures, en aquest cas és el grup MPOC on la prevalença és superior. Cal destacar el grup de pacients amb altres patologies, ja que en el pretrasplantament no s'havia observat cap fractura i posteriorment són 3 els pacients amb fractura, tots ells pacients diagnosticats de FQ.

Les fractures presentades en els pacients inclosos en l'estudi després del trasplantament corresponen únicament a aquelles fractures que van ser simptomàtiques, igual com ja s'havia descrit en el pretrasplantament.

En els pocs estudis disponibles en pacients trasplantats pulmonars es descriu principalment la prevalença de fractures post trasplantament però la seva prevalença en relació a la patologia pulmonar de base o l'associació amb els diferents factors de risc de baixa massa òssia no s'analitzen en tots els treballs.

La prevalença observada en aquests estudis és molt variable, oscil·lant des del 4% en l'estudi de Cahill²³⁸ fins al 42,4% en l'estudi Aringer²⁷⁵. La prevalença de fractures post trasplantament en els diferents estudis publicats es detalla en la taula següent.

Taula 58. Prevalença de fractures post trasplantament

Estudi	n	Fractures (%)
HVH	179	11,2
Ferrari ²⁶²	12	25
Aris ²³⁷	45	22,2
Spira ¹²⁷	28	18
Trombetti ²⁶³	32	6,3
Cahill ²³⁸	21	4
Aringer ²⁷⁵	33	42,4
Shane ¹²⁸	30	36,7
Aris ²⁶¹	34	32,4

Tal com s'observa en la taula anterior, l'estudi presentat actualment per nosaltres destaca per incloure un nombre marcadament superior de pacients que la resta d'estudis publicats al respecte.

En comparar la prevalença de fractures entre els diferents estudis cal tenir en compte que en alguns d'ells els pacients rebien tractament per osteoporosi post trasplantament, fet que pot influir en aquesta prevalença.

Dels pacients inclosos en el nostre estudi, un 67,6% d'ells rebien tractament per osteoporosi posteriorment al trasplantament. Igualment, en els estudis publicats per Trombetti, Cahill, Shane i Aris, un percentatge de pacients superior al 45% realitzava tractament amb bifosfonats. Tot i així, observem com les diferències en la prevalença d'osteoporosi entre els estudis és força variable.

En aquestes diferències observades entre els estudis, també hi influeix el fet de si s'avaluaven únicament les fractures simptomàtiques o es disposava de les radiografies per al seu estudi. Tant en l'estudi de Ferrari com en el d'Arís i el de Spira, igual com en el nostre estudi, únicament es detallaven les fractures simptomàtiques, en la resta d'estudis referits s'avaluaven mitjançant la radiologia.

Si comparem l'estudi presentat per nosaltres amb aquests tres estudis que utilitzaven la mateixa metodologia per avaluar les fractures, destaca el nostre estudi per ser el que presentava una menor prevalença de fractures, tot i incloure un nombre superior de pacients. Un dels motius que podria explicar aquesta diferència és el tractament per osteoporosi rebut pels pacients en cada un dels estudis. Cap dels pacients inclosos en els estudis d'Arís i de Spira rebien tractament per osteoporosi i en l'estudi de Ferrari dels 12 pacients, 5 rebien THS ó fluor. A diferència d'aquests estudis, com ja hem destacat, un nombre elevat de pacients del nostre treball rebia tractament per osteoporosi, principalment amb bifosfonats.

La prevalença de fractures posteriors al trasplantament pulmonar va estudiar-se també en un treball presentat per Chaparro²⁸⁶ l'any 1994 en forma de pòster. En els 161 pacients inclosos, la prevalença de fractures post trasplantament va ser del 6,8%, també principalment de localització vertebral.

Dels estudis prèviament descrits únicament són dos els que diferencien la prevalença de fractures en relació a la patologia pulmonar presentada pels pacients.

En l'estudi d'Arís²³⁷, dels 10 pacients amb fractures, principalment vertebrals, 5 eren pacients diagnosticats de MPOC i 5 de FQ. En els tres grups de patologia pulmonar establerts per Arís, el grup amb una major prevalença de fractures va ser el grup MPOC amb una prevalença del 33,3% seguit del grup amb FQ amb una prevalença del 25%. En el grup de pacients amb altres patologies no es van observar fractures post trasplantament.

En un altre estudi publicat per Shane¹²⁸ en el qual s'avaluaven 30 pacients trasplantats pulmonars, dels 11 pacients amb fractures, de predomini vertebral i costals, 9 pacients eren diagnosticats de MPOC i 2 amb FQ, corresponents a una prevalença del 52,9% en el grup MPOC i del 28,6% en el grup amb FQ.

Tot i que la distribució dels pacients en els grups de patologia pulmonar no va ser igual en el nostre estudi als dos anteriors, coincideixen entre ells en què la prevalença de fractures post trasplantament va ser superior en el grup MPOC.

En estudiar en els nostres pacients la relació entre els valors de DMO i de T-score en cada una de les regions i la presència de fractures, s'evidenciava que els pacients amb una fractura post trasplantament presentaven valors significativament menors de DMO i de T-score a columna lumbar tant en la DXA pretrasplantament com en la realitzada post trasplantament.

L'associació dels valors de DMO i T-score en cada una de les regions de la DXA i la presència de fractura post trasplantament, s'analitza també en quatre dels estudis descrits anteriorment. En tots ells excepte en un, analitzen la relació de les fractures post trasplantament amb els valors de la DXA pretrasplantament i amb la variació de

DMO posterior al trasplantament. Els resultats que fan referència a l'associació entre les fractures i la variació de DMO post trasplantament seran analitzats en el següent apartat de la discussió.

En l'estudi de Ferrari, on el 25% dels pacients presentaven alguna fractura post trasplantament, aquests també presentaven una DMO pretrasplantament un 15% inferior al pic de massa òssia.

En l'estudi publicat per Spira, els 5 pacients amb fractura post trasplantament van presentar també una mitjana de T-score pretrasplantament a columna lumbar i a coll femoral inferior a la dels pacients sense fractura. En comparació al nostre estudi, en aquest no únicament s'han observat diferències a columna lumbar sinó que també a coll femoral.

En l'estudi de Shane, igualment com en els estudis anteriors, la mitjana de DMO i de T-score a columna lumbar pretrasplantament va ser inferior en els pacients amb fractura post trasplantament que en els pacients no fracturats.

L'estudi d'Aringer és l'únic d'aquests estudis que determina la relació entre la presència de fractures i el resultat de la DXA utilitzant la DXA post trasplantament. En aquest estudi però, en lloc d'utilitzar la T-score s'escull la Z-score. En els 14 pacients amb fractura post trasplantament, observem com els valors de la Z-score a columna lumbar, a coll femoral i al triangle de Wards van ser significativament inferiors respecte als pacients sense fractura.

En comparar el nostre estudi amb els tres primers on s'analitzen la DMO i la T-score pretrasplantament, observem com els nostres resultats són concordants amb aquests tres estudis. Respecte a l'estudi d'Aringer, tot i la diferent metodologia utilitzada, també s'observen resultats similars als destacats en el nostre estudi.

Per tant, tot i que es coneix que no únicament la DMO influeix en la presència de fractures, tant en els nostres pacients com en la resta d'estudis publicats en pacients trasplantats pulmonars, observem com en pacients amb una pitjor DMO la prevalença de fractures pot ser superior.

En relació als factors de risc de baixa massa òssia i de fractura en els pacients del nostre estudi, no hem evidenciat cap dels factors pretrasplantament ni post trasplantament associats a la presència de fractures. Únicament s'ha observat una tendència a què els pacients amb fractura havien rebut majoritàriament tractament amb glucocorticoides abans del trasplantament. Concretament, dels 20 pacients amb fractures post trasplantament, 19 s'havien tractat amb glucocorticoides, sense observar-se però diferències en relació a les dosis de glucocorticoides.

En l'estudi de Shane, s'evidencia una associació entre el tractament amb glucocorticoides pretrasplantament i la durada del mateix amb la presència de fractures després del trasplantament. En canvi, altres factors estudiats com l'edat, el percentatge de pèrdua de DMO, els episodis de rebug, la dosi diària de glucocorticoides i la dosi acumulada no es van associar al risc de fractures.

Els resultats observats per Shane però no es confirmen en l'estudi publicat per Aringer. En aquest estudi, no s'evidencia cap correlació entre la presència de fractures

vertebrals i els factors de risc estudiats. Aquests són l'edat, el gènere, la presència de menopausa, la malaltia pulmonar i l'ús de glucocorticoides abans del trasplantament.

En el nostre estudi, com ja hem destacat, tot i que sense diferències significatives, hem observat una tendència dels resultats més similar a l'estudi de Shane, sent els pacients tractats amb glucocorticoides pretrasplantament els que majoritàriament van presentar fractures.

3.3.- Pèrdua de massa òssia posterior al trasplantament

L'osteoporosi, com hem vist, és una complicació prevalent en els pacients candidats a un trasplantament pulmonar i la seva incidència s'incrementa en els mesos posteriors al trasplantament. Existeixen diferents factors que poden influenciar en la pèrdua de massa posterior al trasplantament, principalment el tractament amb glucocorticoides i els immunosupressors.

Actualment encara disposem de poques sèries publicades sobre aquest tipus de pacients que estudiïn l'efecte del trasplantament sobre la massa òssia dels pacients. En els estudis disponibles, observem com la pèrdua de massa òssia tant a columna lumbar com a la regió femoral pot oscil·lar del 2 al 5% durant el primer any després del trasplantament⁹⁶. Posteriorment a aquest període, sembla que la massa òssia tendeix a estabilitzar-se o en alguns casos a millorar, probablement degut a la supressió de certs factors de risc i a la reducció del tractament amb glucocorticoides. Aquesta pèrdua observada en els diferents estudis en pacients trasplantats pulmonars, és superior a l'observada en dones postmenopàusiques sense tractament en les que el percentatge de pèrdua de DMO oscil·la de l'1 al 2% per any²⁸⁷.

La variabilitat que pot observar-se en la pèrdua de massa òssia posterior al trasplantament entre els diferents estudis publicats, pot atribuir-se a diversos factors. Principalment, el moment en què es realitza la DXA després del trasplantament i el tractament per l'osteoporosi són els factors més destacables a tenir en compte.

Tal com s'ha comentat, en els diferents estudis publicats s'observa que el període amb un major risc de pèrdua de massa òssia és el primer any després del trasplantament. Per tant, és d'esperar, que una DXA realitzada dins d'aquest període reflecteixi millor la pèrdua de massa òssia que una realitzada passat aquest període, quan en minimitzar-se certs factors de risc, pot observar-se una estabilització o un cert guany de la massa òssia.

En el nostre estudi, pel fet de tractar-se d'un estudi retrospectiu, no estava estandarditzat el període en el qual es realitzava la DXA posteriorment al trasplantament. Per aquest motiu, hem diferenciat tres períodes en els quals els pacients s'han realitzat la DXA per tal d'analitzar-los de manera independent, ja que es coneix que és un factor que pot condicionar els resultats.

Els tres períodes diferenciats han estat els primers 6 mesos posteriors al trasplantament, dels 7 als 12 mesos del trasplantament i més de 12 mesos després del trasplantament.

En el total de pacients inclosos en el nostre estudi, la pèrdua de massa òssia s'ha analitzat calculant el percentatge de pèrdua i a més s'han diferenciat els pacients que presentaven una pèrdua de massa òssia dels que experimentaven un guany després del trasplantament.

En el total de pacients, sense diferenciar en aquest cas els diferents períodes de realització de la DXA, el percentatge de variació de la massa òssia observat va ser d'un guany de DMO a columna lumbar de l'1,26% i d'una pèrdua a les regions femorals, del 2,11% a coll femoral i del 2,13% a fèmur total. En diferenciar en aquests pacients si han presentat un guany o una pèrdua de DMO posterior al trasplantament, observem com a columna lumbar el 50,3% han presentat un guany de DMO mentre que el 48% han perdut massa òssia en aquesta regió. A coll femoral, el 36,9% dels pacients van presentar un guany de massa òssia mentre que el 60,3% dels pacients perdien DMO. Per últim, a fèmur total, van ser el 36,9% dels pacients els que guanyaven massa òssia enfront del 58,1% que presentaven una pèrdua de DMO.

En analitzar la variació de massa òssia en el total de pacients inclosos en relació al període en el qual s'han realitzat la DXA post trasplantament, observem com els 61 pacients amb la DXA realitzada en els 6 mesos posteriors al trasplantament presentaven un increment de DMO a columna lumbar de l'1,5% mentre que a les regions femorals s'observa una pèrdua del 2,9% a coll femoral i del 2,7% a fèmur total. En els pacients amb la DXA realitzada entre els 7 i els 12 mesos posteriors al trasplantament, 58 pacients, es va observar una pèrdua de DMO a columna lumbar del 0,4%, a coll femoral del 3,7% i a fèmur total del 4,6%. Per últim, en els 60 pacients amb la DXA post trasplantament realitzada passa un any, es va observar un increment de DMO a totes les regions, del 2,6% a columna lumbar, del 0,3% a coll femoral i del 0,9% a fèmur total.

Tenint en compte que el tractament pot ser un motiu diferencial entre els estudis publicats, cal destacar que els pacients inclosos en el nostre estudi i que van realitzar-se la DXA en els 6 mesos posteriors al trasplantament, un 54,1% eren tractats per osteoporosi. Els pacients amb la DXA realitzada entre els 7 i els 12 mesos del trasplantament, el 63,8% realitzaven tractament i dels pacients amb la DXA realitzada passats 12 mesos del trasplantament el 85% feien també tractament per osteoporosi.

Dels estudis publicats que avaluin els pacients abans i després del trasplantament pulmonar i que per tant puguin calcular la diferència entre la DMO realitzada en el pretrasplantament i la realitzada després del mateix, únicament són 4 els que analitzen aquesta diferència en la massa òssia. Disposem però d'un cinquè estudi publicat que només estudia el percentatge de pacients que van presentar un guany o una pèrdua de massa òssia post trasplantament.

En l'estudi publicat per Ferrari²⁶², en els 12 pacients trasplantats i avaluats al cap de 6 mesos del trasplantament, es va observar una pèrdua de DMO a columna lumbar del 4%, a coll femoral una pèrdua del 0,8% i de l'1% a fèmur total. D'aquests 12 pacients, 9 van ser avaluats de nou a l'any del trasplantament. En aquest període, es va observar una pèrdua de DMO a columna lumbar del 2%, un guany a coll femoral de l'1% i una pèrdua a fèmur total de l'1,1%. En aquest estudi, dels 12 pacients, 4 rebien tractament amb THS i 1 amb fluor. En el nostre estudi, en comparació amb el publicat

per Ferrari, tot i que entre els nostres pacients un major percentatge rebien tractament per osteoporosi, la pèrdua de massa òssia a les regions femorals va ser superior a l'observada per Ferrari.

En l'estudi de Spira¹²⁷, en els 28 pacients inclosos, la pèrdua observada va ser superior a la que destacava l'estudi de Ferrari. La pèrdua de DMO observada en l'estudi de Spira entre els 6 i els 12 mesos després del trasplantament va ser del 4,8% a columna lumbar i del 4,7% a coll femoral. Cal destacar, que a diferència de l'estudi de Ferrari, els pacients inclosos en aquest estudi no realitzaven tractament per l'osteoporosi. Igualment, si ho comparem amb el nostre estudi, a l'any del trasplantament la pèrdua observada per Spira a la regió lumbar és clarament superior a la dels nostres pacients. En canvi, a coll femoral, la pèrdua observada en els nostres pacients és un 1% inferior a l'objectivada per Spira. Aquest fet posa de manifest que no únicament les diferències estan relacionades amb el tractament per osteoporosi sinó que la resta de factors de risc associats són també importants.

Un altre dels estudis que avalua el canvi de massa òssia post trasplantament és el publicat per Trombetti²⁶³. En aquest estudi, s'avalua aquest canvi en relació al tractament realitzat per osteoporosi i en diferents períodes, al cap de 6 mesos del trasplantament i 12 mesos després.

Al cap de 6 mesos del trasplantament, eren 9 pacients els que rebien tractament amb calci i vitamina D, 13 pacients tractats amb pamidronat i 5 pacients amb THS. El canvi de DMO observat a columna lumbar va ser una pèrdua d'un 3,5% en els pacients tractats amb calci i vitamina D, una pèrdua de l'1% en els pacients tractats amb pamidronat i un increment del 0,6% en els pacients en tractament amb THS. A coll femoral, els pacients tractats amb calci i vitamina D van presentar un guany del 0,7%, els pacients en tractament amb pamidronat van experimentar una pèrdua de DMO del 0,7% mentre que els pacients tractats amb THS van presentar un guany de DMO del 0,6%.

A l'any del trasplantament, van ser 6 els pacients que rebien tractament amb calci i vitamina D, 7 pacients eren tractats amb pamidronat i 5 amb THS. A columna lumbar, destacava una pèrdua de DMO del 5% en els pacients tractats amb calci i vitamina D enfront d'un guany del 2,2% en els pacients tractats amb pamidronat i del 4% en els tractats amb THS. A coll femoral, tant els pacients tractats amb calci i vitamina D com els tractats amb pamidronat van presentar una pèrdua de DMO, de l'1,7% i de l'1%, respectivament. Els pacients tractats amb THS, en canvi, van presentar un guany de DMO del 6,4%. Cal destacar, que els guanys més marcats del grup de pacients tractats amb THS són deguts principalment a una pacient amb un retard puberal i de la maduració òssia, que en introduir-se aquest tractament va presentar un increment molt marcat de la massa òssia.

En l'estudi realitzat per Wang²³⁹, s'analitza també la variació de massa òssia que experimenten els pacients després del trasplantament. En els 29 pacients trasplantats pulmonars amb dades disponibles a l'any del trasplantament, s'evidencia una pèrdua de massa òssia del 3,5% a columna lumbar i del 5,6% a coll femoral. Alguns d'aquests pacients, van realitzar-se un estudi de DXA passats els 2 anys i els 2 anys i mig del trasplantament que seran avaluats posteriorment en l'apartat corresponent a l'evolució

densitomètrica. El 50% dels pacients avaluats a l'any del trasplantament per Wang, realitzaven tractament amb bifosfonats per l'osteoporosi. Les pèrdues objectivades en l'estudi de Wang, tant a columna lumbar com a coll femoral, són superiors a les presentades pels nostres pacients a l'any del trasplantament. Com ja hem destacat, cal tenir en compte que un major percentatge de pacients en el nostre estudi rebia tractament per osteoporosi.

L'estudi publicat per Cahill²³⁸, en lloc de valorar com en els anteriors la variació de massa òssia posterior al trasplantament, descriu únicament el percentatge de pacients que van presentar un guany o una pèrdua en la DXA a l'any del trasplantament. Dels 21 pacients inclosos en l'estudi, el 76% van presentar una estabilització o un guany de DMO a columna lumbar post trasplantament mentre que el 24% restant presentaven una pèrdua en aquesta regió. A coll femoral, presentaven un guany o una estabilització de la DMO el 86% dels pacients sent el 14% restant els que presentaven una pèrdua de DMO. Si comparem els resultats d'aquest estudi amb el presentat per nosaltres, observem com el percentatge de pacients amb una pèrdua de massa òssia tant a columna lumbar com a coll femoral, a l'any del trasplantament, va ser superior en el nostre treball, tot i que un percentatge elevat de pacients rebien tractament per l'osteoporosi.

Dels estudis que avaluïn el canvi de massa òssia publicats fins a l'actualitat, observem com tots ells inclouen un baix nombre de pacients. Només l'estudi realitzat per Mora²⁷¹ en pacients trasplantats pulmonars inclou un nombre elevat de pacients. En els 227 pacients però, descriu únicament la prevalença d'osteoporosi abans i després del trasplantament sense estudiar la variació en la massa òssia dels pacients post trasplantament.

Per tant, tot i que els diversos estudis publicats inclòs el nostre, no són molt comparables per les diferències en la mida mostral, sí que podem destacar que el primer any posterior al trasplantament és el període en el qual s'objectiva una pèrdua superior de massa òssia en els pacients trasplantats pulmonars, tot i realitzar tractament per a prevenir aquesta pèrdua de massa òssia.

La pèrdua de massa òssia posterior al trasplantament no ha estat igual en les tres regions estudiades en la DXA, ni en el treball presentat per nosaltres ni en els estudis comentats anteriorment.

En els pacients trasplantats pulmonars en el nostre centre, hem observat una pèrdua de massa òssia superior a coll femoral i a fèmur total que la que s'ha observat a columna lumbar. En aquesta regió fins i tot, els pacients amb la DXA realitzada en els 6 mesos posteriors al trasplantament i els que l'havien realitzat passat un any, presenten un guany de la DMO. Únicament observem una pèrdua de DMO a columna lumbar del 0,4% en els pacients que van realitzar-se la DXA entre els 7 i 12 mesos després del trasplantament.

En l'estudi realitzat per Ferrari, la pèrdua de massa òssia és superior a columna lumbar que a les regions femorals. De la mateixa manera, en l'estudi de Trombetti, els pacients que únicament rebien suplementes de calci i vitamina D, van presentar una pèrdua superior de DMO a columna lumbar que al coll femoral. En aquest estudi però,

els pacients que realitzaven tractament amb pamidronat, van presentar un increment de DMO a columna lumbar mentre que a coll femoral s'observava una pèrdua.

Els resultats de l'estudi de Wang són similars als del grup tractat amb bifosfonats de l'estudi de Trombetti i als presentats per nosaltres. Tot i que els pacients en l'estudi de Wang van presentar una pèrdua a columna lumbar, aquesta va ser inferior a la pèrdua observada a coll femoral.

Els motius d'aquest increment de DMO a columna lumbar evidenciat en el nostre estudi poden ser diversos. En primer lloc, la columna lumbar és una de les regions amb més artefactes a la DXA, ja que els pacients que presenten osteòfits en aquesta regió o amb calcificacions vasculars poden tenir un increment en els valors de la DMO sense que aquest increment sigui del tot real. Per altra banda, aquest efecte observat a la columna lumbar pot ser degut al tractament amb bifosfonats o altres fàrmacs osteoactius utilitzats, els quals tindrien un efecte superior per a incrementar la massa òssia a columna lumbar que a coll femoral, efecte observat també en els estudis de Wang i de Trombetti. A més, els estudis pivotals realitzats per a cada un dels fàrmacs^{175,179,183,288}, destaquen un increment de DMO en el grup tractat superior a columna lumbar que a la regió femoral. Per tant, observem com en els estudis de Wang, el de Trombetti o el presentat actualment per nosaltres, on un percentatge elevat de pacients rebia tractament amb bifosfonats, que la regió menys afectada va ser la columna lumbar. En canvi, en l'estudi de Ferrari o en el grup tractat amb calci i vitamina D de l'estudi de Trombetti, observem que l'afectació va ser superior en la columna lumbar que a coll femoral.

Les diferències en la pèrdua de massa òssia entre els diversos estudis tampoc es poden atribuir a variacions en l'edat dels pacients i els artefactes en la DXA. La mitjana de l'edat dels pacients trasplantats pulmonars en els diferents estudis oscil·la dels 46,7 anys als 53,5 anys, sense que s'observin grans diferències entre les diferents sèries.

La patologia pulmonar que ha motivat el trasplantament ha estat un factor diferencial en els nostres pacients en relació a la prevalença d'osteoporosi tant abans com després del trasplantament. En aquest sentit, en el nostre estudi, hem analitzat també la relació entre la variació de massa òssia i els diferents grups de patologia pulmonar.

Els pacients trasplantats pulmonars a l'Hospital Universitari Vall d'Hebron, segons el grup de patologia pulmonar al que es van incloure, presentaven certes diferències en el canvi de DMO post trasplantament.

Els pacients del grup MPOC van presentar un guany en totes les regions estudiades, del 5,2% a columna lumbar, de l'1,8% a coll femoral i del 2,2% a fèmur total. En el grup MPID, a columna lumbar es va observar un guany de DMO del 0,7% mentre que a les regions femorals la pèrdua va ser del 3,8% a coll femoral i del 4,2% a fèmur total. El tercer grup, amb altres patologies, destaca per ser el grup on va observar-se una pèrdua de DMO en totes les regions i superior a l'observada en els altres dos grups. En aquest grup, la pèrdua a columna lumbar va ser del 3,6% i a coll femoral i a fèmur total del 5,7% i del 5,5%, respectivament.

En valorar el percentatge de pacients que presentaven una pèrdua de DMO en cada una de les regions, el grup MPOC va ser el grup on un menor percentatge de pacients

perdia massa òssia mentre que en el grup amb altres patologies més del 75% dels pacients presentava una pèrdua de massa òssia, en cada una de les regions.

Actualment no disposem de cap estudi publicat que estudiï com la patologia pulmonar i els diferents factors de risc relacionats amb cada patologia poden afectar la massa òssia en els pacients trasplantats pulmonars.

En aquest sentit, únicament l'estudi d'Aris²³⁷, en el qual els pacients es diferenciaven en els grups MPOC, FQ i altres, observa com els pacients amb FQ presentaven menors valors de Z-score després del trasplantament que els pacients dels grups MPOC o amb altres patologies, però sense destacar la variació observada respecte a la DMO pretrasplantament.

Les diferències observades entre els grups de patologia pulmonar en el nostre estudi són probablement multifactorials. El grup MPOC, tot i ser el grup amb un major percentatge de pacients amb osteoporosi tant abans com després del trasplantament, va ser el grup on es va produir una menor pèrdua de DMO post trasplantament, fins i tot s'incrementa la DMO en aquest grup en totes les regions d'interès.

Una de les possibles causes, que serà posteriorment ampliada en l'apartat corresponent al tractament, és que el grup MPOC és el que presenta un major nombre de pacients que inicien un tractament per l'osteoporosi després del trasplantament. L'increment de tractament observat en cada un dels grups va ser del 24% en el grup MPOC, del 21% en el grup amb altres patologies i del 10% en el grup MPID.

Per altra banda, l'edat dels pacients en cada un dels grups pot ser un factor que també influencia les diferències entre ells. Els pacients del grup MPOC van presentar una mitjana d'edat de 54,4 anys, marcadament superior a la dels pacients del grup amb altres patologies en el que la mitjana d'edat era de 39,7 anys. Aquest fet pot marcar des de la presència d'artefactes en la DXA deguts a fenòmens degeneratius, que poden ser superiors en el grup MPOC, fins a l'activitat física que realitzaran els pacients després del trasplantament, probablement superior en els pacients del grup amb altres patologies, amb una menor edat.

Un altre dels motius que explica les diferències observades en el nostre estudi entre els grups de patologia pulmonar i que és degut a la metodologia de l'estudi és el fet que no totes les DXAs s'han realitzat en el mateix període.

El període en el qual hem observat que es produeix una major pèrdua de DMO post trasplantament és el comprès entre els 7 i els 12 mesos des del trasplantament. En el grup MPOC, el percentatge de pacients que van realitzar la DXA post trasplantament en aquest període van ser el 15,4% del grup. En canvi, en el grup MPID, un 50% dels pacients van realitzar-se la DXA en aquest període i un 21,9% dels pacients del grup amb altres patologies. Considerem que aquest pot ser un dels motius de les diferències observades entre els grups, ja que en els 6 mesos posteriors al trasplantament pot ser encara un període curt per evidenciar canvis en la DXA i per contra, passat l'any del trasplantament pot evidenciar-se ja un increment a causa del temps de tractament per l'osteoporosi i a la disminució dels factors de risc associats.

El grup de pacients amb altres patologies presenta un descens de la massa òssia posterior al trasplantament superior als altres dos grups en les tres regions valorades. Aquest fet, no sembla explicar-se per les dosis acumulades de glucocorticoides post trasplantament ni per les dels tractaments amb immunosupressors. Alhora, tampoc s'evidencien diferències entre els tres grups de patologia pulmonar en el percentatge de pacients que realitzen tractament per l'osteoporosi després del trasplantament. En relació al període en el qual es va realitzar la DXA de control, observem com el 59,5% dels pacients d'aquest grup van realitzar-la abans de l'any del trasplantament. Per tant, únicament observem diferències en aquest grup respecte a la resta en el tractament amb glucocorticoides previ al trasplantament, ja que un nombre clarament inferior de pacients havia rebut tractament amb glucocorticoides en aquest grup. Cal destacar, que aquest és un grup més heterogeni, ja que inclou pacients amb patologies pulmonars més diferents entre elles, a part de ser el grup menys nombrós.

En relació als factors de risc que motiven aquesta pèrdua de massa òssia posterior al trasplantament, en els estudis publicats al respecte s'han destacat principalment l'IMC i el tractament amb glucocorticoides. Aquest últim factor, serà analitzat posteriorment en l'apartat 3.6.

Pel que respecta a l'IMC, tot i que en els pacients inclosos en el nostre estudi no es va calcular de nou en el període post trasplantament s'observen algunes diferències en l'IMC entre els pacients amb un guany o una pèrdua de DMO. Es va observar una tendència en els pacients amb un IMC baix en el pretrasplantament a presentar un percentatge de pèrdua de DMO més elevat en totes les regions estudiades, sobretot a columna lumbar. Els pacients amb IMC baix presentaven una pèrdua de DMO a columna lumbar enfront dels pacients amb un IMC normal o alt que incrementaven la DMO en aquesta regió. Cal destacar, que són únicament 22 dels 179 pacients els que presentaven un IMC baix abans del trasplantament. Per altra banda, s'observa que en els pacients amb una pèrdua de DMO a columna lumbar, la mitjana de l'IMC va ser menor de manera significativa si ho comparem als pacients amb un IMC normal o elevat. En canvi, a coll femoral i a fèmur total les diferències entre els dos grups de pacients van ser menors i no significatives.

En els estudis publicats en pacients trasplantats pulmonars no s'ha analitzat en tots l'IMC com un factor de risc de baixa massa òssia i entre ells els resultats són diversos.

En l'estudi publicat per Aris²³⁷, en els 45 pacients avaluats després del trasplantament, es va observar una dèbil associació entre l'IMC i el valor de Z-score únicament a la regió femoral. En aquest estudi en canvi, en el pretrasplantament sí que es va evidenciar una associació entre l'IMC i els valors de Z-score tant a la regió femoral com a la columna lumbar. Cal destacar, que en aquest estudi no són els mateixos pacients els que es van avaluar abans i després del trasplantament a diferència del nostre estudi.

Per altra banda, tant l'estudi de Spira¹²⁷ com el de Cahill²³⁸, no van evidenciar una associació entre l'IMC i la pèrdua de DMO a columna lumbar o a la regió femoral presentada després del trasplantament. En aquests treballs a més, es va estudiar també l'associació amb altres factors com l'edat, el gènere, el grau de mobilitat post

trasplantament i el nombre d'episodis de rebuig que tampoc es van associar a una pèrdua de massa òssia posterior al trasplantament.

En aquest sentit, els resultats del nostre estudi estarien més d'acord amb els de l'estudi d'Aris, que tot i no observar-se una clara associació entre l'IMC i la pèrdua de massa òssia en el post trasplantament, sí que s'ha destacat una tendència similar en les tres regions estudiades en la DXA.

La conseqüència principal de la pèrdua de massa òssia que s'observa posteriorment a un trasplantament pulmonar és la presència de fractures, ja siguin vertebrals per l'afectació de la capacitat pulmonar que poden condicionar com femorals per l'elevada morbi-mortalitat secundària.

En els pacients trasplantats pulmonars en el nostre centre, hem observat que el percentatge de pacients fracturats que havien perdut DMO a columna lumbar en el post trasplantament era significativament superior als que havien presentat un guany. Per altra banda, s'ha observat també una tendència a què els pacients amb fractura eren els que van presentar una major pèrdua de DMO a columna lumbar (-2,5%) respecte als no fracturats, que incrementaven la DMO (1,7%).

Tal com hem destacat prèviament, són pocs els estudis que analitzin la pèrdua de massa òssia posterior al trasplantament. D'aquests, únicament els estudis de Ferrari i Spira són els que pretenen relacionar la pèrdua de massa òssia observada amb la presència de fractures post trasplantament.

En l'estudi de Ferrari, dels 3 pacients amb fractura, destaca un d'ells per presentar una pèrdua de massa òssia de fins al 8% poc abans d'evidenciar-se la fractura post trasplantament. En l'estudi de Spira, tot i que la prevalença observada de fractures va ser superior a la del nostre estudi, els pacients amb fractura van presentar una marcada disminució de DMO posterior al trasplantament, del 5,2% a columna lumbar i del 10,1% a coll femoral.

3.4.- Efecte del tractament per a l'osteoporosi en la prevenció de la reducció de la massa òssia post trasplantament

Les intervencions conegudes que prevenen la pèrdua de massa òssia en la població general són igualment aplicables als pacients trasplantats pulmonars. Aquestes intervencions inclouen entre d'altres, una mobilització precoç post trasplantament, cessació de l'hàbit tabàquic, una ingesta correcta de lactis i la prevenció de caigudes degut al risc de fractures per l'osteoporosi. És especialment necessari que es duguin a terme en els primers 6-12 mesos posteriors al trasplantament pulmonar per ser el període en què la pèrdua de massa òssia és més elevada, tot i que el més adient seria el seu inici abans del trasplantament.

Seguint les recomanacions del consens de la Societat Espanyola de Reumatologia⁵⁶ per a la prevenció de l'osteoporosi induïda per glucocorticoides, és recomanable iniciar tractament preventiu amb suplementes de calci i vitamina D en aquells pacients amb dosis de prednisona (o el seu equivalent) de ≥ 5 mg/dia durant més de tres mesos. A

més, en els pacients amb antecedent de fractura per fragilitat i en els majors de 65 anys o amb una T-score < -1,5 DE, estaria ja indicat realitzar un tractament osteoactiu.

Per tant, tant en els pacients candidats a un trasplantament com posteriorment en els pacients trasplantats pulmonars, és important seguir aquestes recomanacions a causa de l'elevada prevalença d'una baixa massa òssia en aquest tipus de pacients.

En el nostre centre, dels 179 pacients pulmonars inclosos en l'estudi, rebien tractament per l'osteoporosi en el moment de la realització de la DXA post trasplantament el 67,6% dels pacients. D'aquests pacients, 89 havien iniciat tractament per l'osteoporosi abans del trasplantament i els 32 restants van iniciar-lo un cop trasplantats.

Els tractaments utilitzats van ser principalment els bifosfonats, en el 52,9% dels pacients amb bifosfonats orals i en un 38% bifosfonats intravenosos.

En analitzar els valors de DMO i de T-score en la DXA post trasplantament en els pacients que rebien tractament ja abans del trasplantament, no es van observar diferències en aquests valors entre els pacients tractats i el no tractats. Si analitzem els mateixos valors de DMO i de T-score post trasplantament en els pacients tractats després del trasplantament, tampoc s'observen diferències entre els pacients tractats i no tractats. Cal tenir en compte, que hem considerat tractats aquells pacients que rebien algun tractament osteoactiu i no els que únicament rebien suplement de calci i vitamina D.

En analitzar la pèrdua de massa òssia que presentaven els pacients després del trasplantament en relació al tractament per l'osteoporosi, hem observat com els pacients tractats han presentat una menor pèrdua de massa òssia en les tres regions estudiades en comparació als pacients no tractats. A columna lumbar, els pacients sense tractament van presentar una pèrdua de DMO mentre que els pacients tractats presentaven un guany. A coll femoral i a fèmur total, tant els pacients tractats com els no tractats van presentar una pèrdua de DMO en les dues regions però aquesta va ser superior en els pacients sense tractament.

A més d'analitzar el percentatge de variació de DMO, es va estudiar també quants dels pacients presentaven una pèrdua o un guany de massa òssia en cada una de les regions valorades.

En aquest sentit, en les tres regions valorades, el percentatge de pacients que van presentar una pèrdua de DMO va ser superior entre els pacients sense tractament per osteoporosi que entre els pacients tractats, tot i que les diferències no van ser significatives. A columna lumbar, un 56,9% dels pacients no tractats va presentar una pèrdua de DMO enfront del 44,9% dels pacients tractats. A coll femoral, un 70,2% dels pacients no tractats va perdre massa òssia enfront del 58,1% dels pacients tractats i a fèmur total, el percentatge de pacients amb una pèrdua de DMO entre els no tractats va ser del 67,9% i en canvi en els tractats va ser del 57,9%.

En els pocs estudis realitzats en pacients trasplantats pulmonars, no tots analitzen l'efecte del tractament osteoactiu en la massa òssia dels pacients. Són 6 estudis els que inclouen pacients tractats per l'osteoporosi i tres d'ells, dos realitzats en pacients

trasplantats pulmonars en general i l'altre únicament en pacients amb FQ, tenen com a objectiu determinar l'efecte del tractament.

El primer dels estudis realitzats en pacients post trasplantats en tractament amb bifosfonats va ser l'estudi publicat per Shane¹²⁸. En aquest estudi, els 30 pacients inclosos van rebre tractament amb suplement de calci i vitamina D post trasplantament juntament amb tractament osteoactiu, iniciat entre 1-4 setmanes després de la intervenció. Del total dels 30 pacients, 6 van rebre tractament amb calcitonina, 6 amb estrògens i 22 pacients amb bifosfonats, 4 amb etidronat, 12 amb pamidronat i 6 pacients amb alendronat. La meitat dels pacients inclosos en l'estudi van presentar una pèrdua de DMO posterior al trasplantament i l'altra meitat es van mantenir estables. Entre ells però, no es van observar diferències en el fàrmac utilitzat per al tractament de l'osteoporosi.

En l'estudi realitzat per Ferrari²⁶², tot i que 5 dels 12 pacients trasplantats pulmonars van presentar una pèrdua de DMO al cap de 6 mesos del trasplantament i van iniciar tractament amb THS o amb monofluorofosfat sòdic per aquest motiu, no s'analitzen les diferències de DMO ni de les pèrdues de massa òssia entre els pacients tractats o no tractats.

En l'estudi de Wang²³⁹, dels 75 pacients candidats a un trasplantament pulmonar, un 18,7% rebien tractament amb bifosfonats. Posteriorment, dels 29 pacients trasplantats, van ser un 50% els que rebien aquest tractament. En aquest estudi, no s'analitza el canvi de DMO en el post trasplantament en relació al tractament sinó que només es valoren els canvis de diagnòstic que es donen en el post trasplantament. Observen que dels 8 pacients que van presentar una estabilitat o un increment de la massa òssia a l'any del trasplantament, 6 realitzaven tractament amb bifosfonats. Dos anys després del trasplantament, dels 13 pacients amb la DMO estable o amb un increment, 11 havien rebut també tractament amb bifosfonats.

Un dels tres estudis que analitza directament l'efecte del tractament sobre la massa òssia dels pacients trasplantats pulmonars és el realitzat per Trombetti²⁶³. Dels 32 pacients trasplantats pulmonars, 29 van ser avaluats al cap de 6 mesos del trasplantament. D'aquests, 9 pacients realitzaven tractament amb suplement de calci i vitamina D, 15 amb pamidronat i 5 pacients amb THS. Posteriorment, dels 20 pacients que es van avaluar de nou a l'any del trasplantament, eren 6 els pacients que rebien tractament amb suplement de calci i vitamina D, 7 amb pamidronat i 5 amb THS.

En analitzar el canvi de DMO 6 mesos després del trasplantament entre els diferents grups de tractament, es va observar una pèrdua de DMO a columna lumbar en els pacients tractats amb calci i vitamina D respecte als pacients amb pamidronat o amb THS. Aquest últim grup de tractament, a diferència dels dos anteriors, presentaven un guany de massa òssia del 0,6%. A coll femoral, tant els pacients tractats amb calci i vitamina D com els tractats amb THS, van presentar un guany de DMO enfront dels pacients tractats amb pamidronat.

Al cap de 12 mesos del trasplantament, únicament el grup tractat amb calci i vitamina D va presentar una pèrdua de DMO a columna lumbar, del 5,1% enfront un guany dels pacients tractats amb pamidronat del 2,2% i del 4% en els pacients tractats amb THS. A coll femoral, tant els pacients tractats amb calci i vitamina D com els tractats amb

pamidronat van presentar una pèrdua de massa òssia, de l'1,7% i de l'1%, respectivament. En canvi, els pacients tractats amb THS, van presentar un increment de massa òssia del 6,4%. Tal com s'ha comentat prèviament en referència a aquest estudi, el grup de pacients amb THS incloïa una pacient amb un retard puberal que va incrementar de manera marcada la seva massa òssia en iniciar la THS, fet que incrementa la mitjana de guany en aquest grup. Excloent aquesta pacient de l'anàlisi, les diferències respecte als pacients tractats amb calci i vitamina D seguien sent significatives.

En l'estudi realitzat per Cahill²³⁸, els 34 pacients trasplantats pulmonars rebien tractament amb pamidronat al mes del trasplantament i posteriorment cada 12 setmanes. A l'any del trasplantament, dels 21 pacients avaluats, 10 d'ells havien rebut també tractament amb bifosfonats abans del trasplantament, 8 amb pamidronat i 2 amb alendronat. En aquest estudi, es comparava la massa òssia post trasplantament entre els pacients tractats ja abans del trasplantament i els tractats únicament després.

En l'avaluació realitzada a l'any del trasplantament, observem que el 54% dels pacients que van iniciar tractament amb bifosfonats després del trasplantament van presentar una pèrdua de DMO a columna lumbar i/o a la regió femoral respecte al 25% dels pacients que havien iniciat aquest tractament abans del trasplantament. A més, van observar diferències en el valor de T-score entre les dones tractades amb bifosfonats abans del trasplantament i les que l'havien iniciat després. Les dones tractades abans del trasplantament, presentaven un valor de T-score superior a les que l'iniciaven després. Aquestes diferències però no van observar-se en els homes. Per tant, els resultats d'aquest estudi recolzen la necessitat d'un tractament preventiu abans del trasplantament en aquests pacients per preservar la massa òssia posterior al trasplantament. En el nostre estudi però, probablement degut al biaix existent en el període de realització de la DXA post trasplantament, no hem observat aquestes diferències.

A part d'aquests estudis realitzats en pacients trasplantats pulmonars, Aris²⁶¹ publicà un estudi on s'avaluava l'eficàcia del tractament amb pamidronat en pacients trasplantats pulmonars amb FQ. En aquest estudi s'hi inclouen 34 pacients dels quals 16 van rebre tractament amb pamidronat i els 18 restants únicament amb calci i vitamina D. Al cap de 2 anys de tractament, els pacients tractats amb pamidronat van presentar un increment significatiu de DMO a columna lumbar i a la regió femoral enfront dels pacients tractats amb calci i vitamina D, els quals van mantenir la seva massa òssia durant tot el seguiment.

Els resultats observats en el nostre estudi al respecte, són congruents per tant amb els resultats dels estudis publicats en pacients trasplantats pulmonars. El tractament amb fàrmacs osteoactiu abans o després del trasplantament, prevé la pèrdua de massa òssia observada posteriorment al trasplantament.

En relació a la regió més afectada per la pèrdua de massa òssia posterior al trasplantament, com ja s'ha destacat en l'apartat corresponent, considerem que el tractament amb bifosfonats és un dels motius que fa que s'incrementi o que disminueixi menys la massa òssia a columna lumbar post trasplantament que a les regions femorals. Els tractaments amb bifosfonats, han demostrat un increment de

DMO predominantment a columna lumbar enfront de les regions femorals en els estudis realitzats per a cada un dels fàrmacs comercialitzats^{175,179,183,288}.

Fins a l'actualitat, cap dels estudis publicats en pacients trasplantats pulmonars avalua les diferències en la variació de DMO en relació al tractament per l'osteoporosi en les diferents patologies pulmonars que motiven un trasplantament. En el nostre estudi, sí que hem observat diferències entre els grups de patologia pulmonar en relació al tractament per l'osteoporosi i la variació objectivada després del trasplantament.

En el grup MPOC, va observar-se un increment de DMO pràcticament en totes les regions, fins i tot en els pacients sense tractament, excepte a coll femoral on les diferències en aquest cas respecte als pacients tractats són significatives. Aquesta regió és l'única en el grup MPOC on els pacients sense tractament per osteoporosi presenten una pèrdua de DMO. En aquest grup, s'observen diferències significatives entre els pacients tractats i no tractats només a coll femoral.

En el grup MPID, tot i que els pacients sense tractament per osteoporosi van presentar una pèrdua a totes les regions valorades i superior a la presentada pels pacients tractats, les diferències no van ser significatives en cap de les regions estudiades. En aquest grup, únicament els pacients tractats presenten un increment de DMO a columna lumbar.

El tercer grup, amb altres patologies, destaca per ser el grup on s'observa una pèrdua de DMO en totes les regions, tant en els pacients tractats per osteoporosi com en els no tractats. Aquesta pèrdua però és superior en els pacients que no realitzen tractament per osteoporosi en relació als pacients tractats, en totes les regions. En aquest grup, a coll femoral i a fèmur total, els pacients sense tractament van presentar una pèrdua de fins a l'11% en la DMO.

Com veiem, el grup amb altres patologies, tot i fer tractament per l'osteoporosi és el grup amb una major pèrdua de massa òssia posterior al trasplantament. Aquestes diferències però no poden explicar-se per diferències entre els grups en el nombre de pacients tractats, ja que en tots ells el percentatge de pacients tractats per osteoporosi era superior al 64% dels pacients. Cal remarcar però, que tot i les diferències observades, aquest grup és menys nombrós i més heterogeni que els altres dos grups i per tant cal interpretar aquestes dades amb prudència.

El tractament per l'osteoporosi en els pacients trasplantats pulmonars, a més de prevenir la pèrdua de massa òssia és important també en la prevenció de les fractures osteoporòtiques. Dels estudis anteriorment citats que analitzen el tractament per l'osteoporosi en els pacients trasplantats pulmonars, únicament 4 estudien l'associació d'aquest tractament amb la presència de fractures.

En els pacients inclosos en el nostre estudi, no es va poder relacionar l'absència de tractament per osteoporosi i la presència d'una fractura post trasplantament. Dels 20 pacients que van presentar una fractura després del trasplantament, 16 rebien tractament amb bifosfonats i 12 d'ells l'havien iniciat abans del trasplantament.

A diferència del nostre estudi, en l'estudi de Shane, tot i no observar-se diferències en la pèrdua de DMO entre els pacients en tractament i els que no, sí que n'observen en la prevalença de fractures. Els pacients tractats amb bifosfonats van presentar una menor prevalença de fractures que aquells tractats amb calcitonina o amb estrògens. Dels 19 pacients que no van presentar fractures, el 84% rebien tractament amb bifosfonats. Per contra, entre els pacients amb fractures, només el 55% de pacients eren tractats amb bifosfonats.

Tal com s'observa en l'estudi de Shane, en l'estudi publicat per Trombetti, el nombre de pacients amb fractures va ser inferior en els pacients en tractament amb bifosfonats respecte als pacients tractats amb THS o amb calci i vitamina D.

En l'estudi publicat per Cahill, els resultats observats són concordants també amb els treballs anteriors. Tot i no comparar-se la diferència en els pacients tractats o no tractats, ja que tots rebien tractament per l'osteoporosi després del trasplantament, destaquen que únicament el 4% dels pacients tractats amb bifosfonats va presentar una fractura posterior al trasplantament. Destaquen els autors, que aquesta prevalença és inferior a l'observada en altres estudis^{127,128,237,262,286}, en els quals el percentatge de pacients tractats era menor.

Per tant, el tractament per l'osteoporosi abans o després del trasplantament, no tan sols prevé la pèrdua de massa òssia sinó que també prevé la presència de fractures, fet molt rellevant ja que son la principal conseqüència a evitar en els pacients amb osteoporosi.

Els tractaments utilitzats en els diferents estudis, com hem vist, són diversos. Els pacients tractats en el nostre centre, principalment han rebut tractament amb bifosfonats i en menor proporció amb ranelat d'estranci, calcitonina, teriparatida i denosumab.

En relació al benefici del tractament amb aquests fàrmacs en els pacients trasplantats pulmonars, disposem únicament dels estudis comentats anteriorment en els quals s'utilitza principalment pamidronat o alendronat, demostrant la seva eficàcia en aquest tipus de pacients.

A més del tractament amb pamidronat, en els nostres pacients s'ha utilitzat també per al tractament d'osteoporosi el tractament amb zoledronat. Tot i que no es disposen d'estudis en pacients trasplantats pulmonars, sí que el tractament amb zoledronat ha demostrat la seva eficàcia en la prevenció d'osteoporosi en pacients trasplantats hepàtics²⁸⁹ i en els pacients inclosos en el nostre estudi.

El tractament amb alendronat ha demostrat la seva eficàcia en pacients trasplantats cardíacs, renals i hepàtics⁹⁶ així com en els pulmonars, com en l'estudi de Shane¹²⁸ on s'inclouen 6 pacients tractats amb alendronat.

Un altre dels fàrmacs estudiats ha estat la THS, concretament en els estudis de Ferrari i el de Trombetti. En el nostre estudi, no s'ha inclòs cap pacient que utilitzés aquest tractament en el post trasplantament, però és en l'estudi de Trombetti on principalment ha estat un tractament eficaç.

De la resta de fàrmacs utilitzats en el nostre estudi com calcitonina, ranelat d'estrónci, teriparatida i denosumab, no es disposen d'estudis publicats en pacients trasplantats pulmonars ni en cap altre tipus de trasplantament.

3.5.- Evolució densitomètrica

Són diversos els estudis realitzats en pacients trasplantats pulmonars que evidencien que el primer any després del trasplantament és el període més crític per a la massa òssia. Posteriorment a aquest període, només s'han publicat dos estudis que avaluen la massa òssia fins passats més de 2 anys del trasplantament.

En el nostre estudi, pel fet de tractar-se d'un treball retrospectiu, no es van poder definir prèviament els períodes en els quals es realitzaria la primera DXA post trasplantament i la DXA posterior de seguiment. Malgrat que en alguns pacients la DXA post trasplantament es va realitzar passat un període llarg des del trasplantament, en els pacients dels quals es disposava d'una DXA de control posterior es va analitzar l'evolució d'aquesta DXA de seguiment en relació a la del pretrasplantament i a la realitzada en el post trasplantament.

Dels 179 pacients inclosos en el nostre centre, en 113 es va poder disposar d'aquesta DXA de seguiment. Es va diferenciar entre els pacients que l'havien realitzat passat l'any o passats els dos anys del trasplantament, per valorar l'evolució de la massa òssia. Els 32 pacients que van realitzar la DXA de seguiment passat l'any del trasplantament, van presentar una pèrdua superior de DMO en totes les regions respecte als 81 pacients amb la DXA de seguiment realitzada dos anys després de la intervenció. Les diferències s'evidencien predominantment a coll femoral on la pèrdua dels pacients amb la DXA realitzada passat l'any assoleix el 6,3% de pèrdua de DMO en comparació al 0,1% dels pacients amb la DXA realitzada al cap de dos anys o més del trasplantament.

L'evolució de DMO que presenten els pacients en la DXA de seguiment s'ha representat de manera gràfica en la figura 30. En ella destaca l'increment de DMO presentat en totes les regions en la DXA de seguiment, respecte als valors del post trasplantament, però amb canvis significatius únicament a columna lumbar.

Aquestes dades confirmen doncs la tendència d'una millora de la DMO passat l'any del trasplantament, període en el qual ja s'han corregit certs factors de risc associats al trasplantament com la baixa oxigenació tissular, la disminució de la capacitat d'exercici, un baix IMC i les dosis elevades de glucocorticoides.

En els estudis publicats en pacients trasplantats pulmonars, són únicament 5 els que avaluen la massa òssia dels pacients en dos o més períodes després del trasplantament. En tres dels estudis, s'analitza la DXA al cap de 6 mesos i a l'any del trasplantament i en els dos restants el període és més ampli arribant fins als 2 anys i mig després del trasplantament.

En els estudis de Ferrari²⁶², Shane¹²⁸ i Trombetti²⁶³, es realitzà l'avaluació dels pacients passats 6 i 12 mesos des del trasplantament. Tot i que el període d'evolució des del trasplantament és més curt que el dels nostres pacients, evidencien a l'any del

trasplantament una estabilització de la massa òssia i fins i tot una millora en molts dels pacients respecte als valors de DMO presentats 6 mesos després del trasplantament.

Cal destacar que en aquests tres estudis, els pacients rebien tractament per l'osteoporosi almenys en el post trasplantament. En l'estudi de Ferrari, tres pacients realitzaven tractament amb THS i un pacient amb fluor. En l'estudi de Shane, la proporció de pacients tractats va ser superior, ja que dels 30 pacients inclosos, 6 rebien tractament amb THS, 6 amb calcitonina i 22 van ser tractats amb bifosfonats. Igualment, en l'estudi de Trombetti, dels 20 pacients avaluats a l'any del trasplantament, 7 pacients rebien tractament amb pamidronat i 5 amb THS.

En l'estudi de Trombetti, s'analitzava més detalladament el canvi de massa òssia en relació al tractament. A l'any del trasplantament, es va observar que els pacients tractats per l'osteoporosi, ja fos amb THS o amb pamidronat, presentaven un increment o una menor pèrdua de DMO que els 8 pacients tractats únicament amb suplementos de calci i vitamina D. Aquesta diferència en el canvi de DMO a l'any del trasplantament en relació al tractament per l'osteoporosi, es va observar tant a columna lumbar com a coll femoral.

Tal com s'ha destacat, la millora observada en la DXA de seguiment tant en els nostres pacients com en els estudis prèviament comentats, és deguda en part a la millora dels factors de risc però també al tractament osteoactiu realitzat per molts dels pacients abans i després del trasplantament.

Dels 113 pacients del nostre estudi amb la DXA de seguiment, 106 rebien tractament per osteoporosi en el moment de realització de la DXA. Dels 32 pacients amb la DXA realitzada passat l'any del trasplantament eren 31 els que rebien tractament osteoactiu i dels 81 pacients amb la DXA passats els dos anys eren 75 els que rebien aquest tractament, sense que aquestes diferències en el nombre de pacients tractats entre els dos períodes fos significativa.

Com ja s'ha destacat prèviament, només dos estudis han avaluat la massa òssia dels pacients un any després del trasplantament, un d'ells és el de Wang²³⁹ que compara pacients trasplantats pulmonars i trasplantats cardíacs i l'altre és l'estudi realitzat per Aris²⁶¹ en el qual s'inclouen únicament pacients amb fibrosi quística.

L'estudi realitzat per Wang avalua retrospectivament 42 pacients trasplantats pulmonars amb una DXA realitzada en diferents períodes post trasplantament. Els 29 pacients amb una DXA realitzada en els 18 mesos després del trasplantament, presentaven una pèrdua de DMO respecte al pretrasplantament del 2,4% a columna lumbar i del 5,6% a coll femoral. En canvi, en els 18 pacients amb la DXA realitzada entre els 18 i 30 mesos o en els 14 pacients amb la DXA realitzada més de 30 mesos després del trasplantament, no es van observar canvis a columna lumbar respecte la DMO basal ni respecte a la realitzada a l'any del trasplantament. A coll femoral, la DMO observada en aquests dos períodes va ser menor a la basal però sense canvis respecte a la realitzada a l'any del trasplantament. En aquest estudi, el percentatge de pacients tractats amb bifosfonats va ser del 50% en el primer any post trasplantament incrementant-se fins al 73,3% passats 30 mesos del trasplantament.

L'estudi d'Aris, en tractar-se d'un estudi prospectiu, presenta un avantatge important en relació a l'estudi de Wang i al presentat en el nostre centre. En aquest estudi, es va avaluar la massa òssia de tots els pacients amb FQ al cap de 6 mesos, a l'any, al cap de 18 mesos i passats 2 anys del trasplantament. En aquest estudi, s'analitza l'eficàcia del tractament amb pamidronat en comparació al tractament només amb suplementes de calci i vitamina D. El grup de pacients en tractament amb pamidronat, va presentar una millora de DMO durant tot el seguiment fins i tot passats els 2 anys del trasplantament. En aquest període, la millora de DMO observada va ser superior a la de l'any del trasplantament. En canvi, en el grup de pacients tractats únicament amb calci i vitamina D, la DMO es va mantenir estable a columna lumbar durant tot el seguiment observant-se una tendència a millorar al cap de 2 anys del trasplantament. A coll femoral, es va evidenciar una pèrdua de DMO al cap de 6 mesos del trasplantament en aquest grup que es va recuperar progressivament retornant als valors basals.

Per tant, tant en l'estudi presentat per nosaltres com en l'estudi d'Aris, els pacients van presentar una estabilització o fins i tot una millora de la DMO passats els dos anys del trasplantament. El percentatge de pacients tractats per osteoporosi en l'estudi d'Aris va ser del 47%, clarament inferior al del nostre estudi on el 93,8% dels pacients amb la DXA de seguiment realitzaven tractament per osteoporosi.

En relació a la prevalença d'osteoporosi i d'osteopènia durant el seguiment en els 113 pacients del nostre estudi es va observar com la prevalença d'osteoporosi disminuïa respecte a la prevalença post trasplantament, sent en el període del seguiment del 35,4% mentre que la del post trasplantament era del 38,5%. En canvi, la prevalença d'osteopènia era superior en el seguiment, incrementant-se al 53,1% respecte al 45,8% observat en el post trasplantament.

Pel que fa als pacients que modificaven el diagnòstic d'osteoporosi o d'osteopènia en el seguiment, hem observat com la majoria d'ells mantenien el mateix diagnòstic del pretrasplantament.

En el nostre centre, en la DXA realitzada en el seguiment, el 21,2% dels pacients amb osteopènia pretrasplantament es van diagnosticar d'osteoporosi i el 29,5% dels pacients amb osteoporosi prèvia van evolucionar a una osteopènia. Dels 8 pacients amb DXA normal en el pretrasplantament que evolucionaven en la DXA de seguiment a una osteopènia, 7 pacients no rebien tractament per l'osteoporosi abans del trasplantament. Dels 11 pacients amb osteopènia pretrasplantament però que en el seguiment el seu diagnòstic empitjorava a osteoporosi, 6 no realitzaven tractament osteoactiu abans del trasplantament. A més, dels 13 pacients que milloraven el diagnòstic a osteopènia en el seguiment respecte a una osteoporosi pretrasplantament, 8 pacients rebien tractament per osteoporosi ja abans del trasplantament.

En l'estudi de Wang, evidencien que dels 10 pacients amb osteopènia pretrasplantament la meitat evolucionen a una osteoporosi a l'any del trasplantament, tot i que 5 dels pacients rebien bifosfonats. Dels 8 pacients amb osteoporosi prèvia són 2 els que milloraven el diagnòstic a una osteopènia, un d'ells en tractament amb

bifosfonat. En aquest cas són el 50% dels pacients amb osteopènia pretrasplantament que empitjoren el diagnòstic i el 25% dels pacients amb osteoporosi que el milloren.

Si comparem els resultats de l'estudi de Wang amb els observats en els nostres pacients, tot i les diferències de mida mostral entre els dos treballs, destaca el nostre estudi per presentar un menor percentatge de pacients amb un empitjorament del diagnòstic juntament amb un major percentatge de pacients que el milloren.

A més d'estudiar el percentatge de canvi de DMO i la millora o empitjorament del diagnòstic en el seguiment, es va estudiar també l'evolució de la T-score durant tot el període de seguiment per a cada una de les regions d'interès.

Tal com es representa en la figura 29, a columna lumbar es va observar una millora de la T-score en el post trasplantament respecte a la basal que encara s'incrementa més en la DXA de seguiment, mentre que a les regions femorals va observar-se un empitjorament del valor de la T-score en el post trasplantament respecte a la basal, però amb millora discreta en la DXA de seguiment.

Per tant, els resultats observats en el nostre estudi confirmen els anteriorment descrits. Els pacients trasplantats pulmonars, tot i presentar una pèrdua marcada de DMO post trasplantament, passat cert període del mateix estableixen la seva massa òssia o fins i tot presenten una millora.

3.6.- Influència dels glucocorticoides i els immunosupressors en la pèrdua de massa òssia

L'osteoporosi induïda per glucocorticoides és la causa més freqüent d'osteoporosi secundària a fàrmacs. A més, s'ha estimat que més del 50% dels consumidors crònics de glucocorticoides desenvoluparan una pèrdua de massa òssia que conduirà a una fractura²⁰¹.

En els pacients trasplantats pulmonars, a causa del tractament amb glucocorticoides abans del trasplantament i encara més després del mateix, el tractament amb glucocorticoides és un factor de risc d'osteoporosi a tenir molt en compte.

En el nostre estudi, per tal de tenir un grup de pacients més uniforme pel que fa al tractament immunosupressor i poder valorar millor l'efecte dels glucocorticoides sobre la massa òssia, es van seleccionar els 136 pacients que rebien el mateix tractament immunosupressor amb tacrolimus i micofenolat sòdic.

En aquest subgrup de 136 pacients, la prevalença d'osteoporosi i d'osteopènia va ser comparable a la del total dels pacients inclosos en l'estudi. En el post trasplantament, el 37,5% dels pacients presentaven una osteoporosi i el 47,1% una osteopènia en comparació al 38,5% i al 45,8%, respectivament, del total de 179 pacients. Per altra banda, el percentatge de pacients amb una pèrdua de DMO en el post trasplantament a les regions femorals o amb un increment de la DMO a columna lumbar va ser també comparable al total de pacients.

En valorar el canvi de DMO en les diferents regions d'interès en aquest subgrup de pacients, les regions més afectades van ser també el coll femoral i el fèmur total. Els

136 pacients d'aquest subgrup, van presentar una pèrdua de DMO en les dues regions femorals lleument superior a la presentada pel total de pacients, un 1% superior, i l'increment presentat a la columna lumbar va ser comparable a l'observat en els 179 pacients.

En relació a la patologia pulmonar de base que va motivar el trasplantament, el grup MPOC va ser també el grup que presentava un increment de DMO en totes les regions, excepte a coll femoral. En aquest subgrup de 136 pacients però, l'increment no va ser tan elevat com en el total de pacients. Els altres dos grups de patologia pulmonar, presentaven una pèrdua de DMO en totes les regions sent la pèrdua en aquest cas superior a la que presentaven el total de pacients de l'estudi, sobretot a les regions femorals.

Pel que fa al període de realització de la DXA post trasplantament no s'observen diferències en aquest subgrup de pacients respecte al total. En els pacients en els quals es va realitzar la DXA en els primers 6 mesos post trasplantament s'observa un increment de DMO a columna lumbar i una pèrdua en les regions femorals. En els pacients en els quals la DXA es realitzà entre els 7 i els 12 mesos, s'observà que aquest període és on la pèrdua de DMO és més marcada en totes les regions. En els pacients amb la DXA realitzada després de l'any del trasplantament s'observa ja un increment de la DMO a columna lumbar i una menor pèrdua a les regions femorals.

Tot i que està àmpliament descrit l'efecte dels glucocorticoides sobre la massa òssia i en l'increment de risc de fractures, el seu efecte no s'ha pogut demostrar de forma clara en tots els estudis realitzats en pacients trasplantats pulmonars, probablement degut al baix nombre de pacients o a problemes metodològics que n'han dificultat l'estudi.

En els pacients trasplantats pulmonars en el nostre centre que s'han inclòs en l'estudi, tot i recollir-se de manera acurada les dosis acumulades de glucocorticoides dels registres mèdics del servei de Pneumologia, no s'ha evidenciat una correlació entre la dosi acumulada de glucocorticoides i la pèrdua de DMO en el post trasplantament, ni analitzant la variació de DMO presentada pels pacients ni en relació al percentatge de pacients que presentaven una pèrdua de DMO. En corregir la dosi acumulada de glucocorticoides pel pes del pacient, tampoc hem objectivat cap correlació.

De la mateixa manera que en el nostre estudi, quatre dels estudis publicats en pacients trasplantats pulmonars i que avaluen la relació entre el tractament amb glucocorticoides i la pèrdua de massa òssia, no han objectivat aquesta associació.

En l'estudi d'Aringer²⁷⁵, l'objectiu del qual era destacar les diferències entre els pacients que presentaven una fractura vertebral respecte els no fracturats després del trasplantament, es va avaluar únicament la correlació amb l'ús de glucocorticoides en el pretrasplantament. Tot i així, no va observar-se una correlació entre aquest tractament ni amb la pèrdua de massa òssia post trasplantament ni amb la presència de fractures.

A diferència de l'estudi anterior, l'estudi publicat per Shane¹²⁸, avaluava la pèrdua de massa òssia en relació al tractament amb glucocorticoides post trasplantament. En

aquest estudi, no van objectivar diferències en l'exposició post trasplantament als glucocorticoides entre els pacients que presentaven una pèrdua significativa de DMO, fos a columna lumbar o a coll femoral, respecte als pacients que es mantenien amb una DMO estable.

En l'estudi publicat per Trombetti²⁶³, el 62,5% dels pacients rebia tractament per l'osteoporosi amb THS o amb pamidronat. Tant al cap de 6 mesos del trasplantament com a l'any, la pèrdua de DMO observada en els pacients inclosos en aquest estudi no va ser elevada, excepte en els 9 pacients tractats únicament amb suplementes de calci i vitamina D. A l'any del trasplantament, no es va observar una relació entre la pèrdua de DMO en les diferents regions valorades i la dosi acumulada de glucocorticoides, en cap dels tres grups de tractament.

Un altre dels estudis a destacar on no es va evidenciar una associació entre el tractament amb glucocorticoides i la pèrdua de massa òssia post trasplantament, va ser l'estudi publicat per Cahill²³⁸. En aquest estudi s'hi inclouen 21 pacients trasplantats pulmonars dels quals el 42% van presentar una pèrdua de DMO posterior al trasplantament, tot i que el 61,9% dels pacients rebia tractament per l'osteoporosi des d'abans del trasplantament. A l'any del trasplantament, no es va objectivar una correlació entre la pèrdua de massa òssia i la dosi acumulada de glucocorticoides. Puntualitzen els autors de l'estudi, que aquesta falta d'associació pot ser deguda tant al baix nombre de pacients inclosos com a l'elevat percentatge de pacients que rebia tractament per l'osteoporosi.

En aquests dos últims estudis, igual com en l'estudi presentat per nosaltres, la falta d'associació observada entre el tractament amb glucocorticoides i la pèrdua de massa òssia, pot estar motivada pel tractament per l'osteoporosi que reben molts dels pacients.

En el nostre estudi, un 67,6% dels pacients rebien tractament per l'osteoporosi post trasplantament i d'aquests, el 73,5% el rebien ja abans del trasplantament. Aquest tractament, condiciona probablement una menor disminució de la DMO en els nostres pacients i per tant no s'ha evidenciat la relació entre la presa de glucocorticoides o la dosis acumulada dels mateixos amb aquesta pèrdua de la massa òssia.

A més, com ja s'ha destacat amb anterioritat, la no estandardització del període en el qual es realitzava la DXA post trasplantament en els nostres pacients ha pogut condicionar també aquest resultat. Si seleccionem únicament els pacients amb la DXA realitzada en el període que va dels 7 als 12 mesos post trasplantament, s'observa una tendència a què la mitjana de la dosi acumulada de prednisona sigui superior en els pacients amb una pèrdua de DMO en les tres regions valorades. Aquestes diferències no s'observen en totes les regions en els pacients amb la DXA realitzada en altres períodes.

A diferència del nostre estudi i dels anteriorment comentats, altres estudis realitzats en pacients trasplantats pulmonars sí que han objectivat una associació entre la pèrdua de massa òssia post trasplantament i el tractament amb glucocorticoides.

En el primer estudi publicat en pacients trasplantats pulmonars, el de Ferrari²⁶², en els 12 pacients avaluats després del trasplantament es va observar una correlació

entre la pèrdua de massa òssia a columna lumbar i les dosis acumulades de glucocorticoides post trasplantament. Aquesta correlació però, s'observava únicament en suprimir de l'anàlisi un pacient tractat amb THS.

En l'estudi de Spira¹²⁷, en els 28 pacients trasplantats pulmonars, van objectivar també una correlació entre la dosi acumulada de glucocorticoides i la disminució de la DMO post trasplantament tant a columna lumbar com a coll femoral.

De la mateixa manera que els estudis anteriors, l'estudi d'Aris²³⁷, amb 45 pacients inclosos, superior al dels estudis anteriors, va observar igualment una correlació entre la dosi acumulada de glucocorticoides i la Z-score a columna lumbar i a coll femoral post trasplantament, fins i tot corregint la dosi acumulada pel pes del pacient.

En el conjut total de pacients de la nostra sèrie i en relació a la resta d'immunosupressors avaluats en el nostre estudi, el tacrolimus i el micofenolat sòdic, hem observat únicament que els pacients tractats amb FK presentaven una pèrdua de DMO a fèmur total en comparació als pacients no tractats amb FK, els quals presentaven un guany de DMO en aquesta regió. Val a dir però que únicament 19 pacients dels inclosos en l'estudi no realitzaven tractament amb FK. No s'ha evidenciat una associació entre les dosis acumulades d'aquest fàrmac i la pèrdua de DMO en el post trasplantament.

En relació al tractament amb micofenolat sòdic, tampoc no hem observat una associació entre la pèrdua de massa òssia i les dosis acumulades d'aquest fàrmac.

En cap dels estudis publicats fins al moment en pacients trasplantats pulmonars no s'ha estudiat l'efecte del tacrolimus i del micofenolat sòdic en la massa òssia dels pacients sotmesos a aquest trasplantament.

Tal com hem destacat en diverses ocasions, el tractament amb glucocorticoides és també un factor de risc independent de fractura osteoporòtica que fins i tot pot presentar-se en els pacients amb tractament i amb una massa òssia poc alterada.

En els pacients inclosos en el nostre estudi, no s'ha observat una associació entre la presència de fractures post trasplantament i les dosis acumulades de glucocorticoides o altres immunosupressors. Únicament hem observat una tendència a què els pacients amb fractura post trasplantament eren els que havien rebut tractament amb glucocorticoides abans de la intervenció però sense relacionar-se amb el tractament post trasplantament.

Dels estudis comentats anteriorment i que analitzen la relació entre el tractament amb glucocorticoides i la pèrdua de massa òssia post trasplantament, només l'estudi publicat per Shane analitza la relació entre la presència de fractures i el tractament amb glucocorticoides. Dels 30 pacients trasplantats pulmonars inclosos en l'estudi, 11 pacients van presentar 54 fractures durant l'any posterior al trasplantament. Destaca aquest estudi perquè tot i que la pèrdua de massa òssia post trasplantament no va ser molt elevada, sí que ho va ser el nombre de fractures que van presentar els pacients. En els pacients amb fractura, no es va observar una pèrdua de massa òssia superior en comparació als no fracturats, però eren pacients que havien rebut dosis més elevades de glucocorticoides en el post trasplantament.

Un altre dels fàrmacs utilitzat com a tractament immunosupressor en pacients trasplantats pulmonars i que s'ha relacionat en diversos treballs amb una pèrdua de massa òssia és la CsA. Tot i que diversos estudis realitzats en rates^{94,290} han destacat un efecte de la ciclosporina A sobre el metabolisme ossi condicionant un increment de la resorció i per tant una disminució de la massa òssia, els resultats dels estudis en humans han estat controvertits.

Dels 179 pacients inclosos en el nostre estudi, 25 pacients van rebre tractament amb ciclosporina A com a tractament immunosupressor.

Els pacients tractats amb ciclosporina A van presentar en la DXA post trasplantament valors de DMO i de T-score significativament menors a columna lumbar respecte als pacients amb altres tractaments immunosupressors, sense observar-se diferències a les regions femorals. Pel que fa al percentatge de pacients que presentaven una pèrdua de DMO post trasplantament, no es van observar diferències entre els pacients tractats amb CsA i el no tractats. Tot i així, considerem que les diferències en el nombre de pacients tractats o no amb aquest fàrmac no permet que les diferències observades siguin del tot valorables. Per tal d'estudiar millor aquest fàrmac caldrien dos grups uniformes de pacients i preferiblement sense tractament amb glucocorticoides. Per altra banda, s'han recollit únicament les dosis acumulades dels fàrmacs sense determinar-ne les concentracions en sang, per tant, sense poder relacionar la dosi administrada amb l'absorbida realment.

Actualment no es disposen d'estudis en pacients trasplantats pulmonars que avaluïn l'efecte del tractament amb CsA i FK. En estudis realitzats en pacients trasplantats renals, hepàtics o cardíacs han observat resultats contradictoris en relació a l'efecte d'aquests fàrmacs en la massa òssia dels pacients. Un estudi²⁴⁷ realitzat en pacients trasplantats renals va evidenciar una associació entre la pèrdua de DMO al cap de 2 anys del trasplantament i les dosis acumulades de CsA, independentment dels efectes dels glucocorticoides. No obstant això, altres estudis^{245,291} que avaluaven pacients trasplantats renals en tractament amb CsA no evidenciaven una pèrdua de DMO en aquests pacients després del trasplantament. Aquesta associació tampoc s'ha pogut demostrar en pacients trasplantats cardíacs²⁹² i hepàtics²⁹³. Per altra banda, s'ha observat en diversos treballs que la pèrdua de massa òssia provocada pel FK és menor que la provocada per la CsA probablement degut a una menor dosi de glucocorticoides que requereixen els pacients tractats amb FK en comparació als pacients tractats amb CsA^{250,251}.

Tot i els resultats del nostre estudi respecte a l'efecte del tractament amb glucocorticoides i altres immunosupressors post trasplantament, considerem que aquest pot ser un factor important en els pacients trasplantats pulmonars que condicionen la pèrdua de massa òssia observada després del trasplantament. Probablement, en un estudi prospectiu al respecte en el qual es poguessin controlar altres factors condicionants com el període de realització de la DXA post trasplantament, portaria a observar resultats diferents als actualment evidenciats per nosaltres. Per altra banda, hem observat l'efecte beneficiós del tractament osteoactiu en els pacients trasplantats pulmonars de manera que aquest tractament pot haver minimitzat també l'efecte causat pels glucocorticoides.

Tot i els resultats del nostre estudi respecte a l'efecte del tractament amb glucocorticoides i altres immunosupresors post transplantament, considerem que pot ser un factor important que condicioni la pèrdua de massa òssia en els pacients trasplantats pulmonars. Paral·lelament, en la nostra sèrie hem observat l'efecte beneficiós del tractament osteoactiu de manera que aquest tractament pot haver minimitzat l'impacte dels glucocorticoides i dels immunosupresors en la massa òssia en els pacients trasplantat pulmonars.

CONCLUSIONS

1.- En la nostra sèrie, la prevalença d'osteoporosi prèvia al trasplantament pulmonar és del 38% i la prevalença d'osteopènia és del 45,8%. La prevalença d'osteoporosi va ser superior en els pacients amb malaltia pulmonar obstructiva crònica en comparació als altres dos grups de patologia pulmonar.

2.- Els principals factors de risc de baixa massa òssia associats a una osteoporosi pretrasplantament són la presència de fractures prèvies, el tabaquisme i un índex de massa corporal baix. En el grup de pacients amb malaltia pulmonar obstructiva crònica i amb malalties pulmonars intersticials difuses el factor més associat va ser la presència de fractura prèvia, i en el grup de pacients amb altres patologies el tractament amb glucocorticoides.

3.- La prevalença de fractures simptomàtiques abans del trasplantament pulmonar és del 9,5%.

4.- La prevalença d'osteoporosi post trasplantament pulmonar és del 38,5% i la prevalença d'osteopènia del 45,8%. La prevalença d'osteoporosi va ser superior en els pacients amb malaltia pulmonar obstructiva crònica.

5.- La prevalença de fractures simptomàtiques després del trasplantament pulmonar és de l'11,2%.

6.- La pèrdua de massa òssia posterior al trasplantament pulmonar varia entre l'1 i el 2% segons la regió valorada. Les regions més afectades són el coll femoral i el fèmur total. El grup de pacients amb una major pèrdua de densitat mineral òssia és el grup de pacients amb altres patologies i el grup de pacients amb malaltia pulmonar obstructiva crònica és el que presenta una pèrdua menor.

7.- Els pacients que han rebut tractament per l'osteoporosi han presentat una menor pèrdua de densitat mineral òssia a coll femoral després del trasplantament pulmonar. A columna lumbar, els pacients tractats han presentat un major increment de densitat mineral òssia que els pacients no tractats.

8.- No s'ha evidenciat una associació entre el tractament amb glucocorticoides i altres immunosupressors i la pèrdua de massa òssia post trasplantament pulmonar.

BIBLIOGRAFIA

1. Favus MJ. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. sixth, 1-9. 2006. Barcelona.
2. Sims NA, Gooi JH. Bone remodeling: Multiple cellular interactions required for coupling of bone formation and resorption. *Semin Cell Dev Biol* 2008; 19:444-51.
3. You L, Temiyasathit S, Lee P, Kim CH, Tummala P, Yao W et al. Osteocytes as mechanosensors in the inhibition of bone resorption due to mechanical loading. *Bone* 2008; 42:172-9.
4. Teitelbaum SL. Osteoclasts: what do they do and how do they do it? *Am J Pathol* 2007; 170:427-35.
5. Editorial medica Panamericana. Manual de enfermedades óseas. Segunda edición, 19-25. 2010.
6. Mellibovsky SL, Diez-Perez A. Qué significa la calidad ósea. *Semin Fund Esp Reumatol* 2006; 7:165-76.
7. McLean RR. Proinflammatory cytokines and osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep* 2009; 7:134-9.
8. Allori AC, Sailon AM, Warren SM. Biological basis of bone formation, remodeling, and repair-part I: biochemical signaling molecules. *Tissue Eng Part B Rev* 2008; 14:259-73.
9. Boyce BF, Xing L. Functions of RANKL/RANK/OPG in bone modeling and remodeling. *Arch Biochem Biophys* 2008; 473:139-46.
10. Gutiérrez G. Regulación paracrina del hueso. In: Riancho JA, Gonzalez J, editors. *Manual práctico de Osteoporosis y Enfermedades del Metabolismo Mineral*. Madrid: 2004. 13-8.
11. Currey JD. The many adaptations of bone. *J Biomech* 2003; 36:1487-95.
12. Favus M. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. Sixth Edition, 91-101. 2017. Barcelona, ASBMR. Regulación del calcio, magnesio y metabolismo del fosfato. Favus M, Bushinsky DA, and Lemann J.
13. Peacock M. Calcium metabolism in health and disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010; 5 Suppl 1:S23-S30.
14. Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis. 1994.
15. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001; 285:785-95.
16. Peris P. [Bone densitometry, 2000]. *Med Clin (Barc)* 2000; 114:540-2.
17. Kanis JA, Melton LJ, III, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9:1137-41.
18. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Oden A, Melton LJ, III, Khaltsev N. A reference standard for the description of osteoporosis. *Bone* 2008; 42:467-75.

19. Hermoso de Mendoza M.T. Clasificación de la osteoporosis. Factores de riesgo. Clínica y diagnóstico diferencial. *An Sist Sanit Navar* 2003; 26:29-52.
20. Melton LJ, III. How many women have osteoporosis now? *J Bone Miner Res* 1995; 10:175-7.
21. Rosen CJ. Clinical practice. Postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2005; 353:595-603.
22. Looker AC, Johnston CC, Jr., Wahner HW, Dunn WL, Calvo MS, Harris TB et al. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. women from NHANES III. *J Bone Miner Res* 1995; 10:796-802.
23. Diaz CM, Garcia JJ, Carrasco JL, Honorato J, Perez CR, Rapado A et al. [Prevalence of osteoporosis assessed by densitometry in the Spanish female population]. *Med Clin (Barc)* 2001; 116:86-8.
24. Díaz-Curiel M, Turbí C, Rapado A, García J. Prevalencia de osteopenia y osteoporosis densitométrica en la población masculina española. *Rev Esp Enf Metab Óseas* 1997;129-32.
25. Kanis JA, Oden A, Johnell O, De LC, Jonsson B, Oglesby AK. The components of excess mortality after hip fracture. *Bone* 2003; 32:468-73.
26. Roy DK, O'Neill TW, Finn JD, Lunt M, Silman AJ, Felsenberg D et al. Determinants of incident vertebral fracture in men and women: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Osteoporos Int* 2003; 14:19-26.
27. O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in european men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res* 1996; 11:1010-8.
28. Naves DM, Diaz Lopez JB, Gomez AC, Altadill AA, Rodriguez RA, Cannata Andia JB. [Study of incidence of osteoporotic fractures in a cohort of individuals older than 50 years from Asturias, Spain, after a 6 year follow-up period]. *Med Clin (Barc)* 2000; 115:650-3.
29. Hernandez JL, Marin F, Gonzalez-Macias J, Diez-Perez A, Vila J, Gimenez S et al. Discriminative capacity of calcaneal quantitative ultrasound and of osteoporosis and fracture risk factors in postmenopausal women with osteoporotic fractures. *Calcif Tissue Int* 2004; 74:357-65.
30. Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbott TA, III, Berger M. Patients with prior fractures have an increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res* 2000; 15:721-39.
31. Black DM, Arden NK, Palermo L, Pearson J, Cummings SR. Prevalent vertebral deformities predict hip fractures and new vertebral deformities but not wrist fractures. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1999; 14:821-8.
32. Arboleya LR, Castro MA, Bartolome E, Gervas L, Vega R. [Epidemiology of the osteoporotic fracture of the hip in the province of Palencia]. *Rev Clin Esp* 1997; 197:611-7.
33. Diez A, Puig J, Martinez MT, Diez JL, Aubia J, Vivancos J. Epidemiology of fractures of the proximal femur associated with osteoporosis in Barcelona, Spain. *Calcif Tissue Int* 1989; 44:382-6.

34. Sosa M, Segarra MC, Hernandez D, Gonzalez A, Liminana JM, Betancor P. Epidemiology of proximal femoral fracture in Gran Canaria (Canary Islands). *Age Ageing* 1993; 22:285-8.
35. Sosa M, Arbelo A, Láinez P, Navarro MC. Datos actualizados sobre la epidemiología de la fractura osteoporótica en España. *Rev Esp Enf Metab Óseas* 1998;174-9.
36. Serra JA, Garrido G, Vidan M, Maranon E, Branäs F, Ortiz J. [Epidemiology of hip fractures in the elderly in Spain]. *An Med Interna* 2002; 19:389-95.
37. Marin F, Gonzalez-Macias J, Moya R, Onrubia C, Cancelo C, Alvarez S et al. [Fragility non-spinal fractures in a cohort of 5,201 women aged 65 years and older during a 3-year follow-up]. *Med Clin (Barc)* 2006; 127:401-4.
38. Díez PA, Puig MJ, Martínez Izquierdo MT, Guelar Grimberg AM, Cucurull CJ, Mellibovsky SL et al. [Estimate of the costs of osteoporotic fractures of the femur in Spain]. *Med Clin (Barc)* 1989; 92:721-3.
39. Honkanen RJ, Honkanen K, Kroger H, Alhava E, Tuppurainen M, Saarikoski S. Risk factors for perimenopausal distal forearm fracture. *Osteoporos Int* 2000; 11:265-70.
40. Langman CB. Genetic regulation of bone mass: from bone density to bone strength. *Pediatr Nephrol* 2005; 20:352-5.
41. Kung AW, Huang QY. Genetic and environmental determinants of osteoporosis. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2007; 7:26-32.
42. Espallargues M, Sampietro-Colom L, Estrada MD, Sola M, Del RL, Setoain J et al. Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements: a systematic review of the literature. *Osteoporos Int* 2001; 12:811-22.
43. Gonzalez-Macias J, Marin F, Vila J, Díez-Perez A, Abizanda M, Alvarez R et al. [Risk factors for osteoporosis and osteoporotic fractures in a series of 5,195 women older than 65 years]. *Med Clin (Barc)* 2004; 123:85-9.
44. Kanis JA. Diagnosis of osteoporosis and assessment of fracture risk. *Lancet* 2002; 359:1929-36.
45. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *BMJ* 1996; 312:1254-9.
46. Roig D. Causas de la disminución de la densidad mineral ósea. In: Mayo Ediciones, editor. *Osteoporosis en la práctica clínica*. Barcelona: 2005. 32-44.
47. Warming L, Hassager C, Christiansen C. Changes in bone mineral density with age in men and women: a longitudinal study. *Osteoporos Int* 2002; 13:105-12.
48. Evans RA, Marel GM, Lancaster EK, Kos S, Evans M, Wong SY. Bone mass is low in relatives of osteoporotic patients. *Ann Intern Med* 1988; 109:870-3.
49. Moller M, Horsman A, Harvald B, Hauge M, Henningsen K, Nordin BE. Metacarpal morphometry in monozygotic dizygotic elderly twins. *Calcif Tissue Res* 1978; 25:197-201.
50. Seeman E, Hopper JL, Bach LA, Cooper ME, Parkinson E, McKay J et al. Reduced bone mass in daughters of women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1989; 320:554-8.
51. Thakkestian A, D'Este C, Eisman J, Nguyen T, Attia J. Meta-analysis of molecular association studies: vitamin D receptor gene polymorphisms and BMD as a case study. *J Bone Miner Res* 2004; 19:419-28.

52. Ioannidis JP, Ralston SH, Bennett ST, Brandi ML, Grinberg D, Karassa FB et al. Differential genetic effects of ESR1 gene polymorphisms on osteoporosis outcomes. *JAMA* 2004; 292:2105-14.
53. Riancho JA, Zarrabeitia MT, Valero C, Sanudo C, Mijares V, Gonzalez-Macias J. A gene-to-gene interaction between aromatase and estrogen receptors influences bone mineral density. *Eur J Endocrinol* 2006; 155:53-9.
54. Efstathiadou Z, Tsatsoulis A, Ioannidis JP. Association of collagen I alpha 1 Sp1 polymorphism with the risk of prevalent fractures: a meta-analysis. *J Bone Miner Res* 2001; 16:1586-92.
55. International Osteoporosis Foundation. International osteoporosis Foundation [2005 Available from: URL:<https://www.osteofound.org>
56. Perez EL, Alonso RA, Roig VD, Garcia VA, Guanabens GN, Peris P et al. [2011 Update of the consensus statement of the Spanish Society of Rheumatology on osteoporosis]. *Reumatol Clin* 2011; 7:357-79.
57. Kotowicz MA, Melton LJ, III, Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Riggs BL. Risk of hip fracture in women with vertebral fracture. *J Bone Miner Res* 1994; 9:599-605.
58. Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med* 1991; 114:919-23.
59. Owen RA, Melton LJ, III, Ilstrup DM, Johnson KA, Riggs BL. Colles' fracture and subsequent hip fracture risk. *Clin Orthop Relat Res* 1982;37-43.
60. Cauley JA, Lui LY, Ensrud KE, Zmuda JM, Stone KL, Hochberg MC et al. Bone mineral density and the risk of incident nonspinal fractures in black and white women. *JAMA* 2005; 293:2102-8.
61. Bouxsein ML. Bone quality: where do we go from here? *Osteoporos Int* 2003; 14 Suppl 5:S118-S127.
62. Heaney RP. Nutrición y osteoporosis. In: Favus M, editor. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. Sixth Edition ed. Barcelona: ASBMR; 2007. 307-9.
63. Dargent-Molina P, Poitiers F, Breart G. In elderly women weight is the best predictor of a very low bone mineral density: evidence from the EPIDOS study. *Osteoporos Int* 2000; 11:881-8.
64. De LC, Kanis JA, Oden A, Johanson H, Johnell O, Delmas P et al. Body mass index as a predictor of fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005; 16:1330-8.
65. Kanis JA, Borgstrom F, De LC, Johansson H, Johnell O, Jonsson B et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int* 2005; 16:581-9.
66. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, De LC, Eisman JA et al. Smoking and fracture risk: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2005; 16:155-62.
67. Peris P, Guanabens N, Pares A, Pons F, Del RL, Monegal A et al. Vertebral fractures and osteopenia in chronic alcoholic patients. *Calcif Tissue Int* 1995; 57:111-4.
68. Izumotani K, Hagiwara S, Izumotani T, Miki T, Morii H, Nishizawa Y. Risk factors for osteoporosis in men. *J Bone Miner Metab* 2003; 21:86-90.
69. Kristensson H, Lunden A, Nilsson BE. Fracture incidence and diagnostic roentgen in alcoholics. *Acta Orthop Scand* 1980; 51:205-7.

70. Barger-Lux MJ, Heaney RP. Caffeine and the calcium economy revisited. *Osteoporos Int* 1995; 5:97-102.
71. Warburton DE, Nicol CW, Bredin SS. Health benefits of physical activity: the evidence. *CMAJ* 2006; 174:801-9.
72. Soules MR, Bremner WJ. The menopause and climacteric: endocrinologic basis and associated symptomatology. *J Am Geriatr Soc* 1982; 30:547-61.
73. Tella SH, Gallagher JC. Prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2014; 142:155-70.
74. Seeman E, Melton LJ, III, O'Fallon WM, Riggs BL. Risk factors for spinal osteoporosis in men. *Am J Med* 1983; 75:977-83.
75. More C, Bettembuk P, Bhattoa HP, Balogh A. The effects of pregnancy and lactation on bone mineral density. *Osteoporos Int* 2001; 12:732-7.
76. Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int* 2007; 18:1319-28.
77. Weinstein RS. Clinical practice. Glucocorticoid-induced bone disease. *N Engl J Med* 2011; 365:62-70.
78. Grossman JM, Gordon R, Ranganath VK, Deal C, Caplan L, Chen W et al. American College of Rheumatology 2010 recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2010; 62:1515-26.
79. Hahn TJ. Bone complications of anticonvulsants. *Drugs* 1976; 12:201-11.
80. Kinon BJ, Gilmore JA, Liu H, Halbreich UM. Prevalence of hyperprolactinemia in schizophrenic patients treated with conventional antipsychotic medications or risperidone. *Psychoneuroendocrinology* 2003; 28 Suppl 2:55-68.
81. Garfinkel PE, Ezrin C, Stancer HC. Hypothyroidism and hyperparathyroidism associated with lithium. *Lancet* 1973; 2:331-2.
82. Adlin EV, Maurer AH, Marks AD, Channick BJ. Bone mineral density in postmenopausal women treated with L-thyroxine. *Am J Med* 1991; 90:360-6.
83. Marcocci C, Golia F, Bruno-Bossio G, Vignali E, Pinchera A. Carefully monitored levothyroxine suppressive therapy is not associated with bone loss in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78:818-23.
84. Ross DS. Monitoring L-thyroxine therapy: lessons from the effects of L-thyroxine on bone density. *Am J Med* 1991; 91:1-4.
85. Faber J, Galloe AM. Changes in bone mass during prolonged subclinical hyperthyroidism due to L-thyroxine treatment: a meta-analysis. *Eur J Endocrinol* 1994; 130:350-6.
86. Dahlman TC, Sjoberg HE, Ringertz H. Bone mineral density during long-term prophylaxis with heparin in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170:1315-20.
87. Squires JW, Pinch LW. Heparin-induced spinal fractures. *JAMA* 1979; 241:2417-8.
88. Rajgopal R, Bear M, Butcher MK, Shaughnessy SG. The effects of heparin and low molecular weight heparins on bone. *Thrombosis Res* 2008; 122:293-8.

89. Paoletti AM, Serra GG, Cagnacci A, Vacca AM, Guerriero S, Solla E et al. Spontaneous reversibility of bone loss induced by gonadotropin-releasing hormone analog treatment. *Fertil Steril* 1996; 65:707-10.
90. Townsend MF, Sanders WH, Northway RO, Graham SD, Jr. Bone fractures associated with luteinizing hormone-releasing hormone agonists used in the treatment of prostate carcinoma. *Cancer* 1997; 79:545-50.
91. Lotz M, Zisman E, Bartter FC. Evidence for a phosphorus-depletion syndrome in man. *N Engl J Med* 1968; 278:409-15.
92. Eastell R, Hannon R. Long-term effects of aromatase inhibitors on bone. *J Steroid Biochem Mol Biol* 2005; 95:151-4.
93. Lim LS, Fink HA, Kuskowski MA, Taylor BC, Schousboe JT, Ensrud KE. Loop diuretic use and increased rates of hip bone loss in older men: the Osteoporotic Fractures in Men Study. *Arch Intern Med* 2008; 168:735-40.
94. Epstein S. Post-transplantation bone disease: the role of immunosuppressive agents and the skeleton. *J Bone Miner Res* 1996; 11:1-7.
95. Wada C, Kataoka M, Seto H, Hayashi N, Kido J, Shinohara Y et al. High-turnover osteoporosis is induced by cyclosporin A in rats. *J Bone Miner Metab* 2006; 24:199-205.
96. Stein E, Ebeling P, Shane E. Post-transplantation osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2007; 36:937-63.
97. Scheven BA, van der Veen MJ, Damen CA, Lafeber FP, Van Rijn HJ, Bijlsma JW et al. Effects of methotrexate on human osteoblasts in vitro: modulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3. *J Bone Miner Res* 1995; 10:874-80.
98. Segal R, Mozes E, Yaron M, Tartakovsky B. The effects of methotrexate on the production and activity of interleukin-1. *Arthritis Rheum* 1989; 32:370-7.
99. Zonneveld IM, Bakker WK, Dijkstra PF, Bos JD, van Soesbergen RM, Dinant HJ. Methotrexate osteopathy in long-term, low-dose methotrexate treatment for psoriasis and rheumatoid arthritis. *Arch Dermatol* 1996; 132:184-7.
100. Abe E, Sun L, Mechanick J, Iqbal J, Yamoah K, Baliram R et al. Bone loss in thyroid disease: role of low TSH and high thyroid hormone. *Ann N Y Acad Sci* 2007; 1116:383-91.
101. Vestergaard P. Discrepancies in bone mineral density and fracture risk in patients with type 1 and type 2 diabetes--a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2007; 18:427-44.
102. Hofbauer LC, Brueck CC, Singh SK, Dobnig H. Osteoporosis in patients with diabetes mellitus. *J Bone Miner Res* 2007; 22:1317-28.
103. Seeman E, Wahner HW, Offord KP, Kumar R, Johnson WJ, Riggs BL. Differential effects of endocrine dysfunction on the axial and the appendicular skeleton. *J Clin Invest* 1982; 69:1302-9.
104. Mellstrom D, Johansson C, Johnell O, Lindstedt G, Lundberg PA, Obrant K et al. Osteoporosis, metabolic aberrations, and increased risk for vertebral fractures after partial gastrectomy. *Calcif Tissue Int* 1993; 53:370-7.

105. Ludvigsson JF, Michaelsson K, Ekblom A, Montgomery SM. Coeliac disease and the risk of fractures - a general population-based cohort study. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 25:273-85.
106. Menchen L, Ripoll C, Breton I, Moreno C, de la Cuerda C, Camblor M et al. [Osteoporosis and inflammatory bowel disease]. *Nutr Hosp* 2005; 20:26-37.
107. Tilg H, Moschen AR, Kaser A, Pines A, Dotan I. Gut, inflammation and osteoporosis: basic and clinical concepts. *Gut* 2008; 57:684-94.
108. Bachrach LK, Guido D, Katzman D, Litt IF, Marcus R. Decreased bone density in adolescent girls with anorexia nervosa. *Pediatrics* 1990; 86:440-7.
109. Rigotti NA, Neer RM, Skates SJ, Herzog DB, Nussbaum SR. The clinical course of osteoporosis in anorexia nervosa. A longitudinal study of cortical bone mass. *JAMA* 1991; 265:1133-8.
110. Herzog W, Minne H, Deter C, Leidig G, Schellberg D, Wuster C et al. Outcome of bone mineral density in anorexia nervosa patients 11.7 years after first admission. *J Bone Miner Res* 1993; 8:597-605.
111. Olmos JM. Osteoporosis y cáncer. In: MSD, editor. *Osteoporosis y Enfermedades del Metabolismo Mineral*. 2004. 441-5.
112. Sinigaglia L, Varenna M, Girasole G, Bianchi G. Epidemiology of osteoporosis in rheumatic diseases. *Rheum Dis Clin North Am* 2006; 32:631-58.
113. Frediani B, Allegri A, Falsetti P, Storri L, Bisogno S, Baldi F et al. Bone mineral density in patients with psoriatic arthritis. *J Rheumatol* 2001; 28:138-43.
114. Lee C, Ramsey-Goldman R. Osteoporosis in systemic lupus erythematosus mechanisms. *Rheum Dis Clin North Am* 2005; 31:363-85, viii.
115. de Nijs RN, Jacobs JW, Bijlsma JW, Lems WF, Laan RF, Houben HH et al. Prevalence of vertebral deformities and symptomatic vertebral fractures in corticosteroid treated patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40:1375-83.
116. Mitra D, Elvins DM, Speden DJ, Collins AJ. The prevalence of vertebral fractures in mild ankylosing spondylitis and their relationship to bone mineral density. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39:85-9.
117. Angeli A, Guglielmi G, Dovio A, Capelli G, de FD, Giannini S et al. High prevalence of asymptomatic vertebral fractures in post-menopausal women receiving chronic glucocorticoid therapy: a cross-sectional outpatient study. *Bone* 2006; 39:253-9.
118. Kjensli A, Mowinckel P, Ryg MS, Falch JA. Low bone mineral density is related to severity of chronic obstructive pulmonary disease. *Bone* 2007; 40:493-7.
119. Flaherty KR, Toews GB, Lynch JP, III, Kazerooni EA, Gross BH, Strawderman RL et al. Steroids in idiopathic pulmonary fibrosis: a prospective assessment of adverse reactions, response to therapy, and survival. *Am J Med* 2001; 110:278-82.
120. Kulak CA, Borba VZ, Kulak JJ, Campos DJ, Shane E. Post-transplantation osteoporosis. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2010; 54:143-9.
121. Cohen A, Shane E. Osteoporosis after solid organ and bone marrow transplantation. *Osteoporos Int* 2003; 14:617-30.
122. Shane E, Epstein S. Transplantation Osteoporosis. *Transplant Rev* 2001; 15:11-32.

123. Ball AM, Gillen DL, Sherrard D, Weiss NS, Emerson SS, Seliger SL et al. Risk of hip fracture among dialysis and renal transplant recipients. *JAMA* 2002; 288:3014-8.
124. Kulak CA, Borba VZ, Kulak J, Jr., Custodio MR. Osteoporosis after transplantation. *Curr Osteoporos Rep* 2012; 10:48-55.
125. Ninkovic M, Love S, Tom BD, Bearcroft PW, Alexander GJ, Compston JE. Lack of effect of intravenous pamidronate on fracture incidence and bone mineral density after orthotopic liver transplantation. *J Hepatol* 2002; 37:93-100.
126. Schulte CM, Beelen DW. Bone loss following hematopoietic stem cell transplantation: a long-term follow-up. *Blood* 2004; 103:3635-43.
127. Spira A, Gutierrez C, Chaparro C, Hutcheon MA, Chan CK. Osteoporosis and lung transplantation: a prospective study. *Chest* 2000; 117:476-81.
128. Shane E, Papadopoulos A, Staron RB, Adesso V, Donovan D, McGregor C et al. Bone loss and fracture after lung transplantation. *Transplantation* 1999; 68:220-7.
129. Bailey DA, McKay HA, Mirwald RL, Crocker PR, Faulkner RA. A six-year longitudinal study of the relationship of physical activity to bone mineral accrual in growing children: the university of Saskatchewan bone mineral accrual study. *J Bone Miner Res* 1999; 14:1672-9.
130. Compston JE. Osteoporosis. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1990; 33:653-82.
131. Formiga F, Pujol R. [Mortality associated with femur fractures: analyzing the causes of an old problem]. *Med Clin (Barc)* 2005; 124:55-6.
132. Garnero P, Sornay-Rendu E, Claustrat B, Delmas PD. Biochemical markers of bone turnover, endogenous hormones and the risk of fractures in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 2000; 15:1526-36.
133. Melton LJ, III, Khosla S, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Riggs BL. Relationship of bone turnover to bone density and fractures. *J Bone Miner Res* 1997; 12:1083-91.
134. Garnero P, Sornay-Rendu E, Duboeuf F, Delmas PD. Markers of bone turnover predict postmenopausal forearm bone loss over 4 years: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 1999; 14:1614-21.
135. Hansen MA, Overgaard K, Riis BJ, Christiansen C. Role of peak bone mass and bone loss in postmenopausal osteoporosis: 12 year study. *BMJ* 1991; 303:961-4.
136. Greenspan SL, Resnick NM, Parker RA. Early changes in biochemical markers of bone turnover are associated with long-term changes in bone mineral density in elderly women on alendronate, hormone replacement therapy, or combination therapy: a three-year, double-blind, placebo-controlled, randomized clinical trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2762-7.
137. Genant HK, Wu CY, van KC, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993; 8:1137-48.
138. Ed.Panamericana. Manual de enfermedades óseas. 2ª Edició, 19-25. 2010. Madrid. Remodelado óseo. De la Mata.
139. Tanigawa N, Komemushi A, Kariya S, Kojima H, Shomura Y, Ikeda K et al. Percutaneous vertebroplasty: relationship between vertebral body bone marrow edema pattern on MR images and initial clinical response. *Radiology* 2006; 239:195-200.

140. Schneider P, Reiners C, COUNTRY GR, Capozza RF, Ferretti JL. Bone quality parameters of the distal radius as assessed by pQCT in normal and fractured women. *Osteoporos Int* 2001; 12:639-46.
141. Parfitt AM, Drezner MK, Glorieux FH, Kanis JA, Malluche H, Meunier PJ et al. Bone histomorphometry: standardization of nomenclature, symbols, and units. Report of the ASBMR Histomorphometry Nomenclature Committee. *J Bone Miner Res* 1987; 2:595-610.
142. Formica CA, Nieves JW, Cosman F, Garrett P, Lindsay R. Comparative assessment of bone mineral measurements using dual X-ray absorptiometry and peripheral quantitative computed tomography. *Osteoporos Int* 1998; 8:460-7.
143. CAMERON JR, SORENSON J. MEASUREMENT OF BONE MINERAL IN VIVO: AN IMPROVED METHOD. *Science* 1963; 142:230-2.
144. Lewis MK, Blake GM, Fogelman I. Patient dose in dual x-ray absorptiometry. *Osteoporos Int* 1994; 4:11-5.
145. Del Río L. Densitometría ósea. In: Riancho JA, Gonzalez J, editors. *Osteoporosis y Enfermedades del Metabolismo Mineral*. 2004. 83-7.
146. Lenchik L, Kiebzak GM, Blunt BA. What is the role of serial bone mineral density measurements in patient management? *J Clin Densitom* 2002; 5 Suppl:S29-S38.
147. Bonnicksen SL, Johnston CC, Jr., Kleerekoper M, Lindsay R, Miller P, Sherwood L et al. Importance of precision in bone density measurements. *J Clin Densitom* 2001; 4:105-10.
148. Cadarette SM, Jaglal SB, Kreiger N, McIsaac WJ, Darlington GA, Tu JV. Development and validation of the Osteoporosis Risk Assessment Instrument to facilitate selection of women for bone densitometry. *CMAJ* 2000; 162:1289-94.
149. Lydick E, Cook K, Turpin J, Melton M, Stine R, Byrnes C. Development and validation of a simple questionnaire to facilitate identification of women likely to have low bone density. *Am J Manag Care* 1998; 4:37-48.
150. Cadarette SM, Jaglal SB, Murray TM, McIsaac WJ, Joseph L, Brown JP. Evaluation of decision rules for referring women for bone densitometry by dual-energy x-ray absorptiometry. *JAMA* 2001; 286:57-63.
151. Adler RA, Tran MT, Petkov VI. Performance of the Osteoporosis Self-assessment Screening Tool for osteoporosis in American men. *Mayo Clin Proc* 2003; 78:723-7.
152. Reginster JY, Ben SW, Viethel P, Micheletti MC, Chevallier T, Audran M. Validation of OSIRIS, a prescreening tool for the identification of women with an increased risk of osteoporosis. *Gynecol Endocrinol* 2004; 18:3-8.
153. Richy F, Deceulaer F, Ethgen O, Bruyere O, Reginster JY. Development and validation of the ORACLE score to predict risk of osteoporosis. *Mayo Clin Proc* 2004; 79:1402-8.
154. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int* 2008; 19:385-97.
155. Black DM, Steinbuch M, Palermo L, Dargent-Molina P, Lindsay R, Hoeslyni MS et al. An assessment tool for predicting fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporos Int* 2001; 12:519-28.

156. Black DM, Palermo L, Nevitt MC, Genant HK, Epstein R, San VR et al. Comparison of methods for defining prevalent vertebral deformities: the Study of Osteoporotic Fractures. *J Bone Miner Res* 1995; 10:890-902.
157. Cosman F, de Beur SJ, LeBoff MS, Lewiecki EM, Tanner B, Randall S et al. Clinician's Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. *Osteoporos Int* 2014; 25:2359-81.
158. Panel de expertos del Documento de Consenso 2006 de la SER sobre la osteoporosis posmenopáusica. Documento de Consenso 2006 de la Sociedad Española de Reumatología sobre la osteoporosis posmenopáusica. *Reumatol Clin* 2007; 3 Supl 1:26-32.
159. Webb AR, Kline L, Holick MF. Influence of season and latitude on the cutaneous synthesis of vitamin D3: exposure to winter sunlight in Boston and Edmonton will not promote vitamin D3 synthesis in human skin. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 67:373-8.
160. Matsuoka LY, Ide L, Wortsman J, MacLaughlin JA, Holick MF. Sunscreens suppress cutaneous vitamin D3 synthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1987; 64:1165-8.
161. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell DL. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and post-menopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD000227.
162. Meier C, Woitge HW, Witte K, Lemmer B, Seibel MJ. Supplementation with oral vitamin D3 and calcium during winter prevents seasonal bone loss: a randomized controlled open-label prospective trial. *J Bone Miner Res* 2004; 19:1221-30.
163. Grados F, Brazier M, Kamel S, Duver S, Heurtebize N, Maamer M et al. Effects on bone mineral density of calcium and vitamin D supplementation in elderly women with vitamin D deficiency. *Joint Bone Spine* 2003; 70:203-8.
164. Daly RM, Brown M, Bass S, Kukuljan S, Nowson C. Calcium- and vitamin D3-fortified milk reduces bone loss at clinically relevant skeletal sites in older men: a 2-year randomized controlled trial. *J Bone Miner Res* 2006; 21:397-405.
165. Tang BM, Eslick GD, Nowson C, Smith C, Bensoussan A. Use of calcium or calcium in combination with vitamin D supplementation to prevent fractures and bone loss in people aged 50 years and older: a meta-analysis. *Lancet* 2007; 370:657-66.
166. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, LaCroix AZ, Kooperberg C, Stefanick ML et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:321-33.
167. Wells G, Tugwell P, Shea B, Guyatt G, Peterson J, Zytaruk N et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. V. Meta-analysis of the efficacy of hormone replacement therapy in treating and preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev* 2002; 23:529-39.
168. Chesnut CH, III, Silverman S, Andriano K, Genant H, Gimona A, Harris S et al. A randomized trial of nasal spray salmon calcitonin in postmenopausal women with established osteoporosis: the prevent recurrence of osteoporotic fractures study. PROOF Study Group. *Am J Med* 2000; 109:267-76.
169. Agencia Europea del Medicamento. Calcitonina: uso restringido a tratamientos de corta duración. 2012.
170. Ettinger B, Black DM, Mitlak BH, Knickerbocker RK, Nickelsen T, Genant HK et al. Reduction of vertebral fracture risk in postmenopausal women with osteoporosis treated

- with raloxifene: results from a 3-year randomized clinical trial. Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation (MORE) Investigators. *JAMA* 1999; 282:637-45.
171. Reszka A. Mecanismos de acción de los bifosfonatos. In: Riancho JA, Gonzalez J, editors. *Manual práctico de Osteoporosis y Enfermedades del Metabolismo Mineral*. Madrid: 2004. 175-81.
 172. Gonzalez-Macias J, Del Pino-Montes J, Olmos JM, Nogues X. Clinical practice guidelines for postmenopausal, glucocorticoid-induced and male osteoporosis. Spanish Society for Research on Bone and Mineral Metabolism (3rd updated version 2014). *Rev Clin Esp* 2015.
 173. Haynes RB, Yao X, Degani A, Kripalani S, Garg A, McDonald HP. Interventions to enhance medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev* 2005;CD000011.
 174. Wells GA, Cranney A, Peterson J, Boucher M, Shea B, Robinson V et al. Etidronate for the primary and secondary prevention of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;CD003376.
 175. Liberman UA, Weiss SR, Broll J, Minne HW, Quan H, Bell NH et al. Effect of oral alendronate on bone mineral density and the incidence of fractures in postmenopausal osteoporosis. The Alendronate Phase III Osteoporosis Treatment Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1437-43.
 176. Bone HG, Hosking D, Devogelaer JP, Tucci JR, Emkey RD, Tonino RP et al. Ten years' experience with alendronate for osteoporosis in postmenopausal women. *N Engl J Med* 2004; 350:1189-99.
 177. Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet* 1996; 348:1535-41.
 178. Black DM, Thompson DE, Bauer DC, Ensrud K, Musliner T, Hochberg MC et al. Fracture risk reduction with alendronate in women with osteoporosis: the Fracture Intervention Trial. FIT Research Group. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85:4118-24.
 179. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. Vertebral Efficacy With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *JAMA* 1999; 282:1344-52.
 180. Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int* 2000; 11:83-91.
 181. Riis BJ, Ise J, von ST, Bagger Y, Christiansen C. Ibandronate: a comparison of oral daily dosing versus intermittent dosing in postmenopausal osteoporosis. *J Bone Miner Res* 2001; 16:1871-8.
 182. Miller PD, McClung MR, Macovei L, Stakkestad JA, Luckey M, Bonvoisin B et al. Monthly oral ibandronate therapy in postmenopausal osteoporosis: 1-year results from the MOBILE study. *J Bone Miner Res* 2005; 20:1315-22.
 183. Reid IR, Brown JP, Burckhardt P, Horowitz Z, Richardson P, Trechsel U et al. Intravenous zoledronic acid in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2002; 346:653-61.

184. Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 356:1809-22.
185. Hellstein JW, Adler RA, Edwards B, Jacobsen PL, Kalmar JR, Koka S et al. Managing the care of patients receiving antiresorptive therapy for prevention and treatment of osteoporosis: executive summary of recommendations from the American Dental Association Council on Scientific Affairs. *J Am Dent Assoc* 2011; 142:1243-51.
186. McClung MR, Lewiecki EM, Cohen SB, Bolognese MA, Woodson GC, Moffett AH et al. Denosumab in postmenopausal women with low bone mineral density. *N Engl J Med* 2006; 354:821-31.
187. Cummings SR, San MJ, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2009; 361:756-65.
188. Güerri R, Solé E, Nogués X, Díez A. La teriparatida en el tratamiento de la osteoporosis postmenopáusica. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2010; 2:18-23.
189. Canalis E, Giustina A, Bilezikian JP. Mechanisms of anabolic therapies for osteoporosis. *N Engl J Med* 2007; 357:905-16.
190. Neer RM, Arnaud CD, Zanchetta JR, Prince R, Gaich GA, Reginster JY et al. Effect of parathyroid hormone (1-34) on fractures and bone mineral density in postmenopausal women with osteoporosis. *N Engl J Med* 2001; 344:1434-41.
191. Gallagher JC, Genant HK, Crans GG, Vargas SJ, Krege JH. Teriparatide reduces the fracture risk associated with increasing number and severity of osteoporotic fractures. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1583-7.
192. Fonseca JE. Rebalancing bone turnover in favour of formation with strontium ranelate: implications for bone strength. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47 Suppl 4:iv17-iv19.
193. Meunier PJ, Slosman DO, Delmas PD, Sebert JL, Brandi ML, Albanese C et al. Strontium ranelate: dose-dependent effects in established postmenopausal vertebral osteoporosis--a 2-year randomized placebo controlled trial. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:2060-6.
194. Reginster JY, Deroisy R, Dougados M, Jupsin I, Colette J, Roux C. Prevention of early postmenopausal bone loss by strontium ranelate: the randomized, two-year, double-masked, dose-ranging, placebo-controlled PREVOS trial. *Osteoporos Int* 2002; 13:925-31.
195. Meunier PJ, Roux C, Seeman E, Ortolani S, Badurski JE, Spector TD et al. The effects of strontium ranelate on the risk of vertebral fracture in women with postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med* 2004; 350:459-68.
196. Reginster JY, Seeman E, De Vernejoul MC, Adami S, Compston J, Phenekos C et al. Strontium ranelate reduces the risk of nonvertebral fractures in postmenopausal women with osteoporosis: Treatment of Peripheral Osteoporosis (TROPOS) study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:2816-22.
197. Diab DL, Watts NB. Postmenopausal osteoporosis. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes* 2013; 20:501-9.
198. van Staa TP, Leufkens HG, Abenhaim L, Begaud B, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids in the United Kingdom. *QJM* 2000; 93:105-11.

199. den UD, Bultink IE, Lems WF. Advances in glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Rheumatol Rep* 2011; 13:233-40.
200. Seibel MJ, Cooper MS, Zhou H. Glucocorticoid-induced osteoporosis: mechanisms, management, and future perspectives. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2013; 1:59-70.
201. Aguado P, Blanch J, Ramos R, Rentero ML, Úcar E. Abordaje de la osteoporosis inducida por glucocorticoides en las consultas de reumatología españolas: resultados de una encuesta. *Current Opinion in Rheumatology* 2010; 22:S3-S14.
202. Orstavik RE, Haugeberg G, Mowinckel P, Hoiseth A, Uhlig T, Falch JA et al. Vertebral deformities in rheumatoid arthritis: a comparison with population-based controls. *Arch Intern Med* 2004; 164:420-5.
203. Henneicke H, Gasparini SJ, Brennan-Speranza TC, Zhou H, Seibel MJ. Glucocorticoids and bone: local effects and systemic implications. *Trends Endocrinol Metab* 2014; 25:197-211.
204. O'Brien CA, Jia D, Plotkin LI, Bellido T, Powers CC, Stewart SA et al. Glucocorticoids act directly on osteoblasts and osteocytes to induce their apoptosis and reduce bone formation and strength. *Endocrinology* 2004; 145:1835-41.
205. Weinstein RS, Jilka RL, Parfitt AM, Manolagas SC. Inhibition of osteoblastogenesis and promotion of apoptosis of osteoblasts and osteocytes by glucocorticoids. Potential mechanisms of their deleterious effects on bone. *J Clin Invest* 1998; 102:274-82.
206. Espina B, Liang M, Russell RG, Hulley PA. Regulation of bim in glucocorticoid-mediated osteoblast apoptosis. *J Cell Physiol* 2008; 215:488-96.
207. Bellido T. Antagonistic interplay between mechanical forces and glucocorticoids in bone: a tale of kinases. *J Cell Biochem* 2010; 111:1-6.
208. Jia D, O'Brien CA, Stewart SA, Manolagas SC, Weinstein RS. Glucocorticoids act directly on osteoclasts to increase their life span and reduce bone density. *Endocrinology* 2006; 147:5592-9.
209. Kim HJ, Zhao H, Kitaura H, Bhattacharyya S, Brewer JA, Muglia LJ et al. Glucocorticoids suppress bone formation via the osteoclast. *J Clin Invest* 2006; 116:2152-60.
210. van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 2002; 13:777-87.
211. Aguado P. Osteoporosis inducida por glucocorticoides: ¿qué hay de nuevo? *Reumatol Clin* 2007; Supl 1:3-8.
212. Gluck O, Colice G. Recognizing and treating glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with pulmonary diseases. *Chest* 2004; 125:1859-76.
213. Godschalk MF, Downs RW. Effect of short-term glucocorticoids on serum osteocalcin in healthy young men. *J Bone Miner Res* 1988; 3:113-5.
214. Briot K, Cortet B, Roux C, Fardet L, Abitbol V, Bacchetta J et al. 2014 update of recommendations on the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Joint Bone Spine* 2014; 81:493-501.
215. Reid DM, Hughes RA, Laan RF, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. *J Bone Miner Res* 2000; 15:1006-13.

216. Wallach S, Cohen S, Reid DM, Hughes RA, Hosking DJ, Laan RF et al. Effects of risedronate treatment on bone density and vertebral fracture in patients on corticosteroid therapy. *Calcif Tissue Int* 2000; 67:277-85.
217. Reid DM, Devogelaer JP, Saag K, Roux C, Lau CS, Reginster JY et al. Zoledronic acid and risedronate in the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis (HORIZON): a multicentre, double-blind, double-dummy, randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373:1253-63.
218. Saag KG, Emkey R, Schnitzer TJ, Brown JP, Hawkins F, Goemaere S et al. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. Glucocorticoid-Induced Osteoporosis Intervention Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339:292-9.
219. Adachi JD, Saag KG, Delmas PD, Liberman UA, Emkey RD, Seeman E et al. Two-year effects of alendronate on bone mineral density and vertebral fracture in patients receiving glucocorticoids: a randomized, double-blind, placebo-controlled extension trial. *Arthritis Rheum* 2001; 44:202-11.
220. Fahrleitner-Pammer A, Piswanger-Soelkner JC, Pieber TR, Obermayer-Pietsch BM, Pilz S, Dimai HP et al. Ibandronate prevents bone loss and reduces vertebral fracture risk in male cardiac transplant patients: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *J Bone Miner Res* 2009; 24:1335-44.
221. Lane NE, Sanchez S, Modin GW, Genant HK, Pierini E, Arnaud CD. Parathyroid hormone treatment can reverse corticosteroid-induced osteoporosis. Results of a randomized controlled clinical trial. *J Clin Invest* 1998; 102:1627-33.
222. Saag KG, Zanchetta JR, Devogelaer JP, Adler RA, Eastell R, See K et al. Effects of teriparatide versus alendronate for treating glucocorticoid-induced osteoporosis: thirty-six-month results of a randomized, double-blind, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009; 60:3346-55.
223. Kulak CA, Borba VZ, Kulak JJ, Custodio MR. Bone disease after transplantation: osteoporosis and fractures risk. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2014; 58:484-92.
224. Jorgensen NR, Schwarz P, Holme I, Henriksen BM, Petersen LJ, Backer V. The prevalence of osteoporosis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a cross sectional study. *Respir Med* 2007; 101:177-85.
225. Kulak CA, Borba VC, Jorgetti V, Dos Reis LM, Liu XS, Kimmel DB et al. Skeletal microstructural abnormalities in postmenopausal women with chronic obstructive pulmonary disease. *J Bone Miner Res* 2010; 25:1931-40.
226. Park JH, Park BH, Kim HK, Park TS, Baek HS. Hypoxia decreases Runx2/Cbfa1 expression in human osteoblast-like cells. *Mol Cell Endocrinol* 2002; 192:197-203.
227. Ionescu AA, Schoon E. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J Suppl* 2003; 46:64s-75s.
228. Hattiholi J, Gaude GS. Prevalence and correlates of osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease patients in India. *Lung India* 2014; 31:221-7.
229. Gupta RK, Ahmed SE, Al-Elq AH, Sadat-Ali M. Chronic obstructive pulmonary disease and low bone mass: A case-control study. *Lung India* 2014; 31:217-20.
230. Duckers JM, Evans BA, Fraser WD, Stone MD, Bolton CE, Shale DJ. Low bone mineral density in men with chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Res* 2011; 12:101.

231. Haworth CS, Webb AK, Egan JJ, Selby PL, Hasleton PS, Bishop PW et al. Bone histomorphometry in adult patients with cystic fibrosis. *Chest* 2000; 118:434-9.
232. Negri AL, Plantalech LC, Russo Picasso MF, Otero A, Sarli M. [Post-transplantation osteoporosis]. *Medicina (B Aires)* 1999; 59:777-86.
233. Taveira-Dasilva AM, Stylianou MP, Hedin CJ, Hathaway O, Moss J. Bone mineral density in lymphangiomyomatosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:61-7.
234. Caplan-Shaw CE, Arcasoy SM, Shane E, Lederer DJ, Wilt JS, O'Shea MK et al. Osteoporosis in diffuse parenchymal lung disease. *Chest* 2006; 129:140-6.
235. Tschopp O, Schmid C, Speich R, Seifert B, Russi EW, Boehler A. Pretransplantation bone disease in patients with primary pulmonary hypertension. *Chest* 2006; 129:1002-8.
236. Malik N, McCarthy K, Minai OA. Prevalence and significance of decreased bone density in pulmonary arterial hypertension. *South Med J* 2012; 105:344-9.
237. Aris RM, Neuringer IP, Weiner MA, Egan TM, Ontjes D. Severe osteoporosis before and after lung transplantation. *Chest* 1996; 109:1176-83.
238. Cahill BC, O'Rourke MK, Parker S, Stringham JC, Karwande SV, Knecht TP. Prevention of bone loss and fracture after lung transplantation: a pilot study. *Transplantation* 2001; 72:1251-5.
239. Wang TK, O'Sullivan S, Gamble GD, Ruygrok PN. Bone density in heart or lung transplant recipients--a longitudinal study. *Transplant Proc* 2013; 45:2357-65.
240. Rutherford RM, Fisher AJ, Hilton C, Forty J, Hasan A, Gould FK et al. Functional status and quality of life in patients surviving 10 years after lung transplantation. *Am J Transplant* 2005; 5:1099-104.
241. Varela A, Alvarez KA, Roman A, Ussetti P, Zurbano F. [SEPAR (Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery) Guidelines. Lung transplantation]. *Arch Bronconeumol* 2001; 37:307-15.
242. Abdelhadi M, Ericzon BG, Hultenby K, Sjoden G, Reinholt FP, Nordenstrom J. Structural skeletal impairment induced by immunosuppressive therapy in rats: cyclosporine A vs tacrolimus. *Transpl Int* 2002; 15:180-7.
243. Tamler R, Epstein S. Nonsteroid immune modulators and bone disease. *Ann N Y Acad Sci* 2006; 1068:284-96.
244. Grotz WH, Mundinger FA, Gugel B, Exner V, Kirste G, Schollmeyer PJ. Bone fracture and osteodensitometry with dual energy X-ray absorptiometry in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1994; 58:912-5.
245. McIntyre HD, Menzies B, Rigby R, Perry-Keene DA, Hawley CM, Hardie IR. Long-term bone loss after renal transplantation: comparison of immunosuppressive regimens. *Clin Transplant* 1995; 9:20-4.
246. Cueto-Manzano AM, Konel S, Crowley V, France MW, Freemont AJ, Adams JE et al. Bone histopathology and densitometry comparison between cyclosporine a monotherapy and prednisolone plus azathioprine dual immunosuppression in renal transplant patients. *Transplantation* 2003; 75:2053-8.
247. Josephson MA, Schumm LP, Chiu MY, Marshall C, Thistlethwaite JR, Sprague SM. Calcium and calcitriol prophylaxis attenuates posttransplant bone loss. *Transplantation* 2004; 78:1233-6.

248. Stempfle HU, Werner C, Ectlter S, Assum T, Meiser B, Angermann CE et al. Rapid trabecular bone loss after cardiac transplantation using FK506 (tacrolimus)-based immunosuppression. *Transplant Proc* 1998; 30:1132-3.
249. Park KM, Hay JE, Lee SG, Lee YJ, Wiesner RH, Porayko MK et al. Bone loss after orthotopic liver transplantation: FK 506 versus cyclosporine. *Transplant Proc* 1996; 28:1738-40.
250. Monegal A, Navasa M, Guanabens N, Peris P, Pons F, Martinez de Osaba MJ et al. Bone mass and mineral metabolism in liver transplant patients treated with FK506 or cyclosporine A. *Calcif Tissue Int* 2001; 68:83-6.
251. Goffin E, Devogelaer JP, Lalaoui A, Depresseux G, De NP, Squifflet JP et al. Tacrolimus and low-dose steroid immunosuppression preserves bone mass after renal transplantation. *Transpl Int* 2002; 15:73-80.
252. Bryer HP, Isserow JA, Armstrong EC, Mann GN, Rucinski B, Buchinsky FJ et al. Azathioprine alone is bone sparing and does not alter cyclosporin A-induced osteopenia in the rat. *J Bone Miner Res* 1995; 10:132-8.
253. Cegiela U, Kaczmarczyk-Sedlak I, Pytlik M, Folwarczna J, Nowinska B, Fronczek-Sokol J. Alendronate prevents development of the skeletal changes induced by azathioprine in rats. *Acta Pol Pharm* 2013; 70:309-15.
254. Bjarnason I. Enteric coating of mycophenolate sodium: a rational approach to limit topical gastrointestinal lesions and extend the therapeutic index of mycophenolate. *Transplant Proc* 2001; 33:3238-40.
255. Dissanayake IR, Goodman GR, Bowman AR, Ma Y, Pun S, Jee WS et al. Mycophenolate mofetil: a promising new immunosuppressant that does not cause bone loss in the rat. *Transplantation* 1998; 65:275-8.
256. Ebeling PR. Approach to the patient with transplantation-related bone loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:1483-90.
257. Goodman GR, Dissanayake IR, Sodam BR, Gorodetsky E, Lu J, Ma YF et al. Immunosuppressant use without bone loss--implications for bone loss after transplantation. *J Bone Miner Res* 2001; 16:72-8.
258. Westenfeld R, Schlieper G, Woltje M, Gawlik A, Brandenburg V, Rutkowski P et al. Impact of sirolimus, tacrolimus and mycophenolate mofetil on osteoclastogenesis--implications for post-transplantation bone disease. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26:4115-23.
259. Everson GT. Everolimus and mTOR inhibitors in liver transplantation: opening the "box". *Liver Transpl* 2006; 12:1571-3.
260. Kalantar-Zadeh K, Molnar MZ, Kovesdy CP, Mucsi I, Bunnapradist S. Management of mineral and bone disorder after kidney transplantation. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2012; 21:389-403.
261. Aris RM, Lester GE, Renner JB, Winders A, Denene BA, Lark RK et al. Efficacy of pamidronate for osteoporosis in patients with cystic fibrosis following lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162:941-6.
262. Ferrari SL, Nicod LP, Hamacher J, Spiliopoulos A, Slosman DO, Rochat T et al. Osteoporosis in patients undergoing lung transplantation. *Eur Respir J* 1996; 9:2378-82.
263. Trombetti A, Gerbase MW, Spiliopoulos A, Slosman DO, Nicod LP, Rizzoli R. Bone mineral density in lung-transplant recipients before and after graft: prevention of lumbar

- spine post-transplantation-accelerated bone loss by pamidronate. *J Heart Lung Transplant* 2000; 19:736-43.
264. Sambrook P, Henderson NK, Keogh A, MacDonald P, Glanville A, Spratt P et al. Effect of calcitriol on bone loss after cardiac or lung transplantation. *J Bone Miner Res* 2000; 15:1818-24.
265. Haas M, Leko-Mohr Z, Roschger P, Kletzmayer J, Schwarz C, Mitterbauer C et al. Zoledronic acid to prevent bone loss in the first 6 months after renal transplantation. *Kidney Int* 2003; 63:1130-6.
266. Hommann M, Abendroth K, Lehmann G, Patzer N, Kornberg A, Voigt R et al. Effect of transplantation on bone: osteoporosis after liver and multivisceral transplantation. *Transplant Proc* 2002; 34:2296-8.
267. Krieg MA, Seydoux C, Sandini L, Goy JJ, Berguer DG, Thiebaud D et al. Intravenous pamidronate as treatment for osteoporosis after heart transplantation: a prospective study. *Osteoporos Int* 2001; 12:112-6.
268. Memoria de Actividad de la Organización Nacional de Trasplantes. Memoria de trasplante pulmonar 2014. <https://www.ont.es>
269. Coll E, Santos F, Ussetti P, Canela M, Borro JM, De La Torre M et al. The Spanish Lung Transplant Registry: first report of results (2006-2010). *Arch Bronconeumol* 2013; 49:70-8.
270. Arenas-de Larriva MS, Vaquero-Barrios JM, Redel-Montero J, Santos-Luna F. Bone mineral density in lung transplant candidates. *Transplant Proc* 2010; 42:3208-10.
271. Mora V, Iturbe D. Osteoporosis in lung transplant patients. *ERJ* 44[Suppl 58]. 2014.
272. Shane E, Silverberg SJ, Donovan D, Papadopoulos A, Staron RB, Adesso V et al. Osteoporosis in lung transplantation candidates with end-stage pulmonary disease. *Am J Med* 1996; 101:262-9.
273. Tschopp O, Boehler A, Speich R, Weder W, Seifert B, Russi EW et al. Osteoporosis before lung transplantation: association with low body mass index, but not with underlying disease. *Am J Transplant* 2002; 2:167-72.
274. Lakey WC, Spratt S, Vinson EN, Gesty-Palmer D, Weber T, Palmer S. Osteoporosis in lung transplant candidates compared to matched healthy controls. *Clin Transplant* 2011; 25:426-35.
275. Aringer M, Kiener HP, Koeller MD, Artemiou O, Zuckermann A, Wieselthaler G et al. High turnover bone disease following lung transplantation. *Bone* 1998; 23:485-8.
276. de Torres Tajés JP, Macario CC. [Chronic obstructive pulmonary disease in women]. *Arch Bronconeumol* 2010; 46 Suppl 3:23-7.
277. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DS, Boyle MP, Elkin SL et al. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:1888-96.
278. van Staa TP, Leufkens HG, Abenham L, Zhang B, Cooper C. Use of oral corticosteroids and risk of fractures. *J Bone Miner Res* 2000; 15:993-1000.
279. McEvoy CE, Ensrud KE, Bender E, Genant HK, Yu W, Griffith JM et al. Association between corticosteroid use and vertebral fractures in older men with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:704-9.

280. Riancho JA, Gonzalez MJ, Del AC, Amado JA, Freijanes J, Anton MA. Vertebral compression fractures and mineral metabolism in chronic obstructive lung disease. *Thorax* 1987; 42:962-6.
281. Cooper C, Barker DJ, Wickham C. Physical activity, muscle strength, and calcium intake in fracture of the proximal femur in Britain. *BMJ* 1988; 297:1443-6.
282. Slemenda CW, Christian JC, Reed T, Reister TK, Williams CJ, Johnston CC, Jr. Long-term bone loss in men: effects of genetic and environmental factors. *Ann Intern Med* 1992; 117:286-91.
283. Azagra R, Roca G, Martin-Sanchez JC, Casado E, Encabo G, Zwart M et al. [FRAX(R) thresholds to identify people with high or low risk of osteoporotic fracture in Spanish female population]. *Med Clin (Barc)* 2015; 144:1-8.
284. Diez-Manglano J, Lopez-Garcia F, Barquero-Romero J, Galofre-Alvaro N, Montero-Rivas L, Almagro-Mena P et al. [Risk of osteoporotic fracture and hip fracture in patients with chronic obstructive pulmonary disease]. *Rev Clin Esp* 2011; 211:443-9.
285. Ogura-Tomomatsu H, Asano K, Tomomatsu K, Miyata J, Ohmori N, Kodama M et al. Predictors of osteoporosis and vertebral fractures in patients presenting with moderate-to-severe chronic obstructive lung disease. *COPD* 2012; 9:332-7.
286. Chaparro C, Kesten S, Scavuzzo M, et al. Osteoporosis in long-term survivors of isolated lung transplantation (poster presentation). *New Orleans ACCP Annual meeting* . 2-11-1994.
287. Zhai G, Hart DJ, Valdes AM, Kato BS, Richards JB, Hakim A et al. Natural history and risk factors for bone loss in postmenopausal Caucasian women: a 15-year follow-up population-based study. *Osteoporos Int* 2008; 19:1211-7.
288. Gonzalez-Macias J, Guañabens N, Gómez C, Del Río L, et al. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral. *Revista Clínica Española* 2008; 208:1-24.
289. Crawford BA, Kam C, Pavlovic J, Byth K, Handelsman DJ, Angus PW et al. Zoledronic acid prevents bone loss after liver transplantation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med* 2006; 144:239-48.
290. Inoue T, Kawamura I, Matsuo M, Aketa M, Mabuchi M, Seki J et al. Lesser reduction in bone mineral density by the immunosuppressant, FK506, compared with cyclosporine in rats. *Transplantation* 2000; 70:774-9.
291. Feber J, Cochat P, Braillon P, Castelo F, Martin X, Glastre C et al. Bone mineral density after renal transplantation in children. *J Pediatr* 1994; 125:870-5.
292. Sambrook PN, Kelly PJ, Keogh AM, MacDonald P, Spratt P, Freund J et al. Bone loss after heart transplantation: a prospective study. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13:116-20.
293. McDonald JA, Dunstan CR, Dilworth P, Sherbon K, Sheil AG, Evans RA et al. Bone loss after liver transplantation. *Hepatology* 1991; 14:613-9.