



Trabajo Original

Valoración nutricional

Metabolismo óseo en pacientes valorados para trasplante pulmonar *Bone metabolism in patients evaluated for lung transplantation*

Pilar Calmarza^{1,2}, Alejandro Sanz Paris³, Clara Berrozpe-Villabona⁴, Alba Gallego Royo⁴, Juan Antonio Domingo Morera⁵, Manuel David Viñuales Aranda⁵

Servicios de ¹Bioquímica Clínica, ³Endocrinología, ⁴Medicina Preventiva y ⁵Neumología. Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza. ²Centro de Investigación en Red en Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV). Universidad de Zaragoza. Zaragoza

Resumen

Introducción: la prevalencia de la osteoporosis entre los candidatos a trasplante pulmonar es alta y su fisiopatología, multifactorial.

Objetivos: evaluar las diferencias en densidad mineral ósea, riesgo de fracturas y marcadores de remodelado óseo en pacientes con enfermedad pulmonar terminal, en el momento de ser evaluados para trasplante pulmonar, comparando dos tipos de patologías.

Material y métodos: se han incluido 59 sujetos subsidiarios de trasplante pulmonar por enfermedad pulmonar avanzada. Los pacientes fueron clasificados en dos grupos, según su patología respiratoria: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) o enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID). Se recogieron sus datos demográficos y se realizó densitometría ósea, analítica de sangre con marcadores de remodelado óseo, espirometría, test de la marcha de seis minutos, ecocardiografía y cateterismo cardíaco.

Resultados: no se encontraron diferencias entre los grupos respecto a su edad, sexo, índice de masa corporal (IMC) ni exposición al tabaco. Se observó una mayor prevalencia de osteoporosis y un mayor riesgo de fracturas por fragilidad ósea a diez años (FRAX) en el grupo con EPOC. En cuanto a los marcadores de remodelado óseo, se encontró mayor concentración de hormona paratiroidea (PTH) y osteocalcina en el grupo EPOC. La concentración de vitamina D fue menor en los pacientes EPOC.

Conclusiones: dos de cada tres de los pacientes valorados para trasplante pulmonar tenían osteopenia u osteoporosis. La prevalencia de osteoporosis y el FRAX son mayores en los pacientes con EPOC. Se debe valorar la suplementación con vitamina D en determinados pacientes. Las diferencias en los marcadores de remodelado óseo presentan utilidad ante la sospecha de osteoporosis, así como para su manejo terapéutico.

Palabras clave:

Trasplante pulmonar.
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica.
Enfermedad pulmonar intersticial difusa. Densidad mineral ósea. Osteoporosis. FRAX.

Abstract

Introduction: the prevalence of osteoporosis among candidates for lung transplantation is high and its pathophysiology is multifactorial.

Objectives: to evaluate differences in bone mineral density, risk of fractures and bone remodeling markers in patients with terminal lung disease, at the time they are evaluated for lung transplantation, comparing two types of pathologies.

Material and methods: fifty-nine subjects, proposed to receive a lung transplant due to advanced lung disease, were included in this study. They were divided into two groups according to their respiratory pathology: chronic obstructive pulmonary disease (COPD) and diffuse interstitial pulmonary disease (ILD). Demographic data were collected and bone densitometry, blood analysis with markers of bone remodeling, spirometry, six-minute walk test (6MWT), echocardiography and cardiac catheterization were performed

Results: no differences were found between the groups, regarding their age, sex, BMI or exposure to tobacco. A higher prevalence of osteoporosis and a higher FRAX were observed in the group with COPD. Regarding bone remodeling markers, higher parathyroid hormone (PTH) and higher osteocalcin were found in the COPD group. Vitamin D was lower in COPD patients.

Conclusions: two out of three of the patients evaluated for lung transplantation had osteopenia or osteoporosis. The prevalence of osteoporosis and FRAX is higher in COPD patients. Vitamin D supplementation should be considered in certain patients. Differences in bone remodeling markers may be useful for suspected osteoporosis and therapeutic management.

Keywords:

Lung transplantation.
Chronic obstructive pulmonary disease. Diffuse interstitial pulmonary disease. Bone mineral density. Osteoporosis. FRAX.

Recibido: 05/07/2023 • Aceptado: 24/08/2023

Conflicto de intereses: los autores declaran no tener conflicto de interés.

Inteligencia artificial: los autores declaran no haber usado inteligencia artificial (IA) ni ninguna herramienta que use IA para la redacción del artículo.

Calmarza P, Sanz Paris A, Berrozpe-Villabona C, Gallego Royo A, Domingo Morera JA, Viñuales Aranda MD. Metabolismo óseo en pacientes valorados para trasplante pulmonar. Nutr Hosp 2024;41(3):594-601
DOI: <http://dx.doi.org/10.20960/nh.04845>

Correspondencia:

Pilar Calmarza. Servicio de Bioquímica Clínica. Hospital Universitario Miguel Servet. Isabel la Católica, 1-3. 50009 Zaragoza
e-mail: mpcalmarza@salud.aragon.es

INTRODUCCIÓN

En las dos últimas décadas ha aumentado mucho tanto el número de órganos trasplantados con éxito como la supervivencia de los receptores del trasplante, lo cual ha dado lugar a un aumento de las complicaciones del mismo, entre las que destacan, por su elevada frecuencia, la osteoporosis (OP) y las fracturas por fragilidad.

La OP es el trastorno más común del metabolismo óseo y aproximadamente la mitad de las mujeres y uno de cada cinco hombres es probable que experimenten una fractura osteoporótica a lo largo de su vida.

La patogenia de la OP surge de un desequilibrio entre la capacidad de los osteoclastos para la resorción de hueso y la capacidad de los osteoblastos para su formación. Existen múltiples factores clínicos que favorecen dicho desequilibrio y que constituyen factores de riesgo de OP. Algunos ejemplos son los cambios hormonales después de la menopausia, la edad avanzada, el tratamiento con glucocorticoides u otras endocrinopatías como hipertiroidismo, hiperparatiroidismo o enfermedades causantes de inflamación sistémica crónica (1,2).

Los marcadores de remodelado óseo son un reflejo de estos procesos de formación y resorción ósea y en nuestro estudio hemos determinado algunos de los más utilizados.

La principal consecuencia de la OP son las fracturas óseas, las cuales se asocian con un aumento de las tasas de morbilidad y mortalidad. Las fracturas vertebrales son el tipo más común de fractura osteoporótica y tienen consecuencias importantes, como son un mayor riesgo de fracturas posteriores y una reducción en la calidad de vida (3).

La prevalencia de la OP entre los candidatos a trasplante pulmonar (TP) es alta, su patogenia es multifactorial y está favorecida por la alteración del metabolismo óseo previa al TP, la utilización de terapias inmunosupresoras como corticosteroides y la deficiencia de vitamina D (4-6). También son factores de riesgo establecidos el sexo, la edad, el tabaco, el consumo de alcohol y el índice de masa corporal (IMC) (7).

El vínculo entre los esteroides sistémicos y la OP está bien establecido. Los glucocorticoides afectan al hueso mediante varios mecanismos: reducen la vida útil de los osteoblastos y los osteoclastos, inducen la apoptosis y reducen el reclutamiento de estas células por parte de las células progenitoras. También disminuyen la absorción de calcio y modifican su excreción, por efectos directos sobre el riñón (8).

La OP es una enfermedad caracterizada por un descenso en la densidad mineral ósea (DMO), lo cual origina una mayor debilidad de los huesos y altera su microarquitectura, incrementando en consecuencia el riesgo de fractura.

La National Osteoporosis Foundation (NOF) recomienda la absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) para la detección precoz y el tratamiento de la OP, particularmente la DXA de la columna vertebral y la cadera, porque estas son las localizaciones de fractura más frecuentes (9). Los dispositivos para calcular la DMO suelen integrar información que permite comparar el resultado de la DMO de un paciente con los datos

de la DMO de la población joven normal (*T-score*) y estas comparaciones se expresan como unidades de desviación estándar (DE) de la media.

El *T-score* se calcula con la diferencia entre la DMO medida de un paciente y la DMO media de la población normal joven, emparejadas por género y etnia, y luego dividiendo la diferencia entre la DE de la DMO de la población normal joven. Es decir, $T\text{-score} = (\text{DMO del paciente} - \text{DMO media de la población joven normal}) / (\text{DE de la DMO de la población joven normal})$.

En 1994, la Organización Mundial de la Salud (OMS) definió la masa ósea baja y la OP de la siguiente manera: en caso de que el *T-score* esté en el rango de 0 a -1 DE, el sujeto tiene una masa ósea normal; en caso de que el *T-score* esté en el rango de -1 a -2,5 DE, el sujeto es osteopéxico (masa ósea baja); si el *T-score* es inferior a -2,5 DE, el sujeto es osteoporótico; y si la puntuación T es inferior a -2,5 DE y hay antecedente de fractura por fragilidad, el sujeto se diagnostica de OP grave.

Sin embargo, posteriormente se observó que, en contraste con la definición de la OMS, se producían fracturas relacionadas con la OP, incluso cuando el *T-score* era mayor que -2,5 (por ejemplo, el *T-score* es -2,0) y estas observaciones clínicas llevaron a la OMS y a la NOF a adoptar el riesgo de fracturas por fragilidad ósea a diez años (FRAX), que estima la probabilidad de riesgo de fractura de los pacientes incorporando la DMO del cuello femoral y nueve factores clínicos de riesgo de fractura: edad, sexo, fractura por fragilidad previa después de los 50 años, antecedentes de uso de corticosteroides (5 mg o más durante tres meses o más), antecedentes parentales de fractura de cadera, artritis reumatoide, OP secundaria (por ejemplo, diabetes tipo 1, osteogénesis imperfecta en adultos, hipertiroidismo de larga duración, hipogonadismo, menopausia prematura, malabsorción crónica, enfermedad hepática crónica o hiperparatiroidismo), fumador actual o consumo excesivo de alcohol e IMC (10,11).

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio observacional y retrospectivo, realizado en colaboración entre el Servicio de Neumología y el Servicio de Bioquímica Clínica del Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza.

Los participantes fueron reclutados consecutivamente entre los pacientes que cumplían los criterios de inclusión para TP y que acudieron derivados a la consulta de Neumología para valoración entre el 1 de enero de 2010 y el 31 de marzo de 2021. Se clasificaron en dos categorías de acuerdo con su enfermedad pulmonar diagnosticada: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y enfermedad pulmonar intersticial difusa (EPID).

El protocolo de estudio se ajustó a los principios de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica de Aragón (CEICA).

Se incluyeron, finalmente, 59 pacientes seleccionados con enfermedad pulmonar terminal: 21 diagnosticados de EPOC y 38 diagnosticados de EPID.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se debe considerar el TP en adultos con enfermedad pulmonar crónica en fase terminal que cumplan con todos los criterios generales siguientes:

1. Alto riesgo (> 50 %) de muerte por enfermedad pulmonar en dos años, si no se realiza TP.
2. Alta probabilidad (> 80 %) de sobrevivir al menos 90 días después del TP.
3. Alta probabilidad (> 80 %) de sobrevivir cinco años después del TP, desde una perspectiva médica general, si existe una función adecuada del injerto.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Los pacientes en los que está contraindicado el TP (Anexo 1), además de los pacientes con patologías que pudieran alterar el metabolismo óseo: hiperparatiroidismo primario, mieloma múltiple, tirotoxicosis o terapia con hormona tiroidea, insuficiencia hepática o insuficiencia renal (creatinina sérica > 2,5 mg/dl).

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se recogió información clínica de todos los pacientes, la cual incluía datos demográficos en el momento de la valoración, así como exposición actual y pasada a glucocorticoides, consumo de tabaco, régimen farmacológico y factores de riesgo, generalmente aceptados para la OP. Estos datos fueron confirmados por la revisión de su historial médico.

Además, en el momento de la valoración para TP, se les realizó espirometría, test de la marcha de seis minutos, ecocardiografía, cateterismo cardiaco, densitometría ósea y analítica de sangre que incluía vitamina D y marcadores de remodelado óseo.

Las muestras de sangre se extrajeron a primera hora de la mañana tras ayuno nocturno, en tubos con gel separador, y se determinaron en suero los siguientes parámetros: el calcio y el fósforo se determinaron en un autoanalizador AU 5800 (Beckmann Coulter Miami, FL, Estados Unidos); la fosfatasa alcalina ósea (BAP) y el propéptido carboxi-terminal del procolágeno tipo I (PICP) se determinaron mediante ensayo inmunoenzimático manual con posterior lectura espectrofotométrica (kit Microvue BAP EIA y kit Microvue PICP EIA, Quidel Corporation, San Diego, CA, Estados Unidos, respectivamente); la osteocalcina se determinó también mediante ensayo inmunoenzimático manual (N-MID Osteocalcina, USA Immunodiagnostic Systems Inc., Estados Unidos); y la vitamina D se determinó en el analizador Architect i1000 SR (Abbott Diagnostics, Estados Unidos).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis estadístico se utilizó el programa IBM SPSS Statistics versión 26.0.

En primer lugar, se empleó el test de Kolmogorov-Smirnov (K-S) para estudiar la distribución de las variables cuantitativas. En el caso de que siguieran una distribución normal (K-S, $p > 0,05$), se emplearon para su descripción la media y la desviación estándar, y en el caso de que las variables cuantitativas no siguieran una distribución normal (K-S, $p \leq 0,05$), se emplearon para su descripción la mediana y el rango intercuartílico.

Para la comparación entre los dos grupos de los distintos parámetros estudiados se utilizó la prueba t de Student o el test de Welch cuando se trataba de una distribución normal, dependiendo respectivamente de si las varianzas en ambos grupos eran homogéneas o no. El test U-Mann Whitney se empleó cuando alguno de los dos grupos presentaba una distribución no normal.

Para la descripción de las variables cualitativas dicotómicas se emplearon las frecuencias por grupo y para la comparación de dichas variables entre los dos grupos se empleó el test de la Chi-cuadrado.

RESULTADOS

En el estudio se incluyeron 59 pacientes, de los cuales 21 formaban parte del grupo diagnosticado de EPOC y 38, del grupo de EPID. No se encontraron diferencias entre los grupos en cuanto a edad ni sexo. En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular y su repercusión, solo se apreció mayor prevalencia de dislipemia (DLP) en el grupo de pacientes con EPOC ($p < 0,05$).

Tampoco se encontraron diferencias entre ambos grupos en el consumo de tabaco ni en su IMC, antecedentes de hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), ni infarto agudo de miocardio (IAM), según se muestra en la tabla I.

En el grupo de pacientes con EPOC, solo cuatro de ellos no habían recibido tratamiento con corticoides inhalados. De los restantes, 14 habían recibido dosis intermedias, dos pacientes habían recibido dosis altas y uno de ellos, dosis bajas. Respecto a los pacientes EPID, 19 pacientes (50 %) habían recibido tratamiento con dosis de corticoides orales, con probable repercusión ósea (12).

Con respecto a la función pulmonar de nuestros pacientes, se observó un menor volumen espiratorio forzado el primer segundo (FEV1) en pacientes con EPOC que en el grupo con EPID, tanto al valorarla en litros como en porcentaje, respecto a la población de referencia ($p < 0,01$). No se encontraron diferencias en cuanto a la capacidad vital forzada (FVC), pero el grupo de EPOC presentaba menor cociente FEV1/FVC ($p < 0,01$). En el test de la marcha se observó en el grupo EPID una mayor distancia recorrida ($p < 0,01$). Estos resultados aparecen reflejados en la tabla II.

Analizando los resultados de la DMO en el grupo que tenía EPOC, se obtuvieron resultados normales para T-score en tres pacientes, siete de ellos tenían T-score concordante con OP y once pacientes, concordante con osteopenia. En el grupo con EPID hubo 17 pacientes con T-score normal, tres pacientes con OP y 18 pacientes con osteopenia. También se pudo comprobar que en el grupo EPOC existía mayor prevalencia de OP ($p < 0,05$), así como mayor prevalencia de T-score disminuido (pacientes con osteopenia más pacientes con OP [$p < 0,05$], según se muestra en la figura 1.

Tabla I. Datos descriptivos de variables sociodemográficas y datos clínicos en el grupo con EPOC y en el grupo de pacientes con EPID. Análisis entre los grupos

	z		EPOC	EPID	p
	EPOC	EPID			
Edad (años)	0,133 (0,200)	0,129 (0,200)	61,9 ± 5,28	60,3 ± 5,84	0,405
Sexo (varón/mujer)			17♂/4♀	26♂/12♀	0,370
IMC (kg/m ²)	0,270 (0,037)*	0,078 (0,200)	27,53 (86,10)	26,16 (4,34)	0,512
Tabaco (sí/no)			20/1	29/9	0,080
HTA (sí/no)			7/14	9/29	0,425
DM (sí/no)			6/15	7/31	0,368
DLP (sí/no)			9/12	6/32	0,022
IAM (sí/no)			3/18	3/35	0,405

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; EPID: enfermedad pulmonar intersticial difusa; K-S: Kolmogorov-Smirnov; IMC: índice de masa corporal; HTA: hipertensión arterial; DM: diabetes mellitus; DLP: dislipemia; IAM: infarto agudo de miocardio. p: nivel de significación estadística en comparación entre los dos grupos. Los datos descriptivos son media ± desviación estándar y mediana (rango intercuartílico). El texto en negrita indica resultados estadísticamente significativos (p < 0,05). *Valor estadísticamente significativo; deberá utilizar un test no paramétrico para su análisis (U de Mann-Whitney).

Tabla II. Datos descriptivos de los principales parámetros espirométricos y distancia caminada en el 6MWT en el grupo EPOC y en el grupo EPID. Análisis entre los grupos

	K-S		EPOC	EPID	p
	EPOC	EPID			
FEV1 (l)	0,269 (0,039)*	0,089 (0,200)	0,80 (0,69)	1,81 (0,85)	< 0,001
FEV1 (%)	0,239 (0,110)	0,147 (0,152)	34,8 ± 22,3	66,1 ± 16,3	< 0,001
FVC (l)	0,243 (0,097)	0,145 (0,167)	2,65 ± 0,893	2,26 ± 0,79	0,202
FVC (%)	0,274 (0,032)*	0,153 (0,121)	71,50 (28)	65,00 (16)	0,084
FEV1/FVC	0,330 (0,003)*	0,109 (0,200)	34,00 (18)	84 (10)	< 0,001
6MWT (m)	0,185 (0,200)	0,144 (0,175)	295 ± 98,2	403 ± 114	0,001

K-S: Kolmogorov-Smirnov; FEV1: volumen espiratorio forzado el primer segundo; FVC: capacidad vital forzada; 6MWT: test de la marcha de seis minutos. p: nivel de significación estadística en comparación entre los dos grupos. Los datos descriptivos son media ± desviación estándar y mediana (rango intercuartílico). El texto en negrita indica resultados estadísticamente significativos (p < 0,05). *Valor estadísticamente significativo; deberá utilizar un test no paramétrico para su análisis (U de Mann-Whitney).

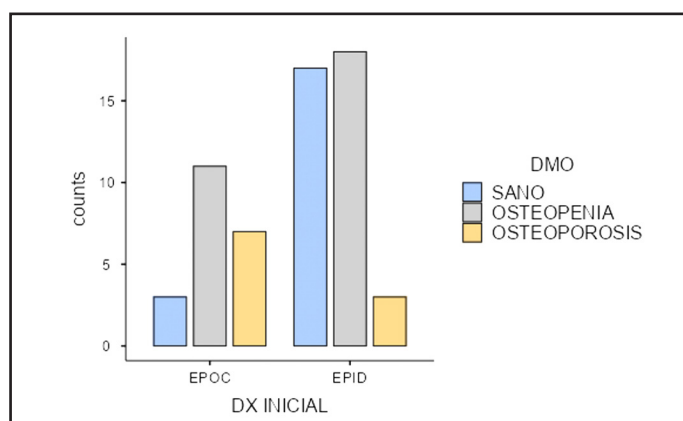


Figura 1. Frecuencia de pacientes con osteoporosis y osteopenia en el grupo con EPOC y en el grupo con EPID.

El T-score fue menor en el grupo EPOC, comparado con el grupo EPID, tanto en el T-score de cadera ($p < 0,01$), como en el T-score total de fémur ($p < 0,01$) y el T-score vertebral L1-L4 ($p < 0,01$). Estos resultados quedan recogidos en la tabla III.

En cuanto al FRAX, se observó un mayor riesgo de fractura mayor osteoporótica en diez años ($p < 0,05$) y de fractura de cadera en diez años ($p < 0,01$) en el grupo de pacientes con EPOC (Fig. 2).

Respecto a los marcadores de remodelado óseo, se encontró mayor concentración de hormona paratiroidea (PTH) ($p < 0,05$) y mayor concentración de osteocalcina ($p < 0,01$) en el grupo

de pacientes con EPOC. También se encontró en este grupo una menor concentración de vitamina D ($p < 0,05$). No se apreciaron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a BAP, concentración de calcio, de fósforo ni de PICP, según se muestra en la tabla IV.

DISCUSIÓN

La OP y las fracturas por fragilidad se encuentran entre las complicaciones más frecuentes en los pacientes candidatos a TP.

Tabla III. Datos descriptivos (media y desviación estándar, mediana y rango intercuartílico y frecuencias) de los principales parámetros de la densitometría ósea (T-score), del FRAX y de osteopenia, osteoporosis y T-score disminuido en el grupo EPOC y en el grupo EPID. Análisis entre los grupos

	K-S		EPOC	EPID	p
	EPOC	EPID			
T-score cadera	0,136 (0,200)	0,145 (0,167)	-1,15 ± 1,11	-0,163 ± 1,13	0,002
T-score total fémur	0,151 (0,200)	0,191 (0,015)*	-1,75 (2,5)	-0,00 (1,0)	0,001
T-score vert. L1-L4	0,211 (0,200)	0,181 (0,029)*	-1,95 (1,1)	-1,10 (1,4)	0,002
FRAX FMO (%)	0,178 (0,200)	0,162 (0,076)	4,76 ± 2,42	3,4 ± 1,84	0,019
FRAX cadera (%)	0,247 (0,085)	0,253 (< 0,001)*	1,30 (3,2)	0,40 (0,5)	0,002
Osteopenia (sí/no)			11/10	18/20	0,712
Osteoporosis (sí/no)			7/14	3/35	0,026
T-score disminuido			18/21	21/17	0,018

K-S: Kolmogorov-Smirnov; vert.: vertebral; FRAX: riesgo de fractura en diez años; FMO: fractura mayor osteoporótica. Los datos descriptivos son media ± desviación estándar y mediana (rango intercuartílico). El texto en negrita indica resultados estadísticamente significativos ($p < 0,05$). *Valor estadísticamente significativo; deberá utilizar un test no paramétrico para su análisis (U de Mann-Whitney).

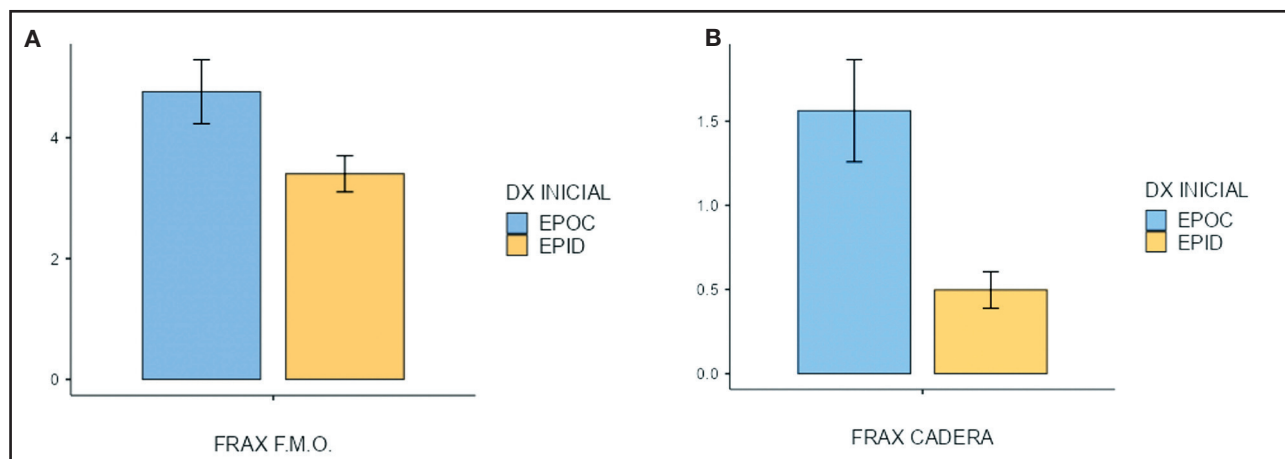


Figura 2.

A. Riesgo de fractura en diez años (FRAX) para fractura mayor osteoporótica (F.M.O.) en pacientes con EPOC y con EPID. B. FRAX para fractura de cadera en diez años en pacientes con EPOC y pacientes con EPID.

Tabla IV. Datos descriptivos (media y desviación estándar, mediana y rango intercuartílico) de los parámetros de remodelado óseo en el grupo EPOC y en el grupo EPID. Análisis entre los grupos (t de Student y U de Mann-Whitney)

	K-S		EPOC	EPID	p
	EPOC	EPID			
PTH (pg/ml)	0,351 (0,001)*	0,151 (0,130)	59,60 (14,9)	45,95 (26,3)	0,038
Calcio (mg/dl)	0,204 (0,200)	0,162 (0,076)	9,47 ± 0,377	9,3 ± 0,387	0,106
Fósforo (mg/dl)	0,124 (0,200)	0,160 (0,084)	3,37 ± 0,485	3,54 ± 0,68	0,270
FAOE (U/l)	0,257 (0,060)	0,226 (0,001)*	23,35 (11,3)	17,70 (10,6)	0,242
Osteocalcina (ng/ml)	0,158 (0,200)	0,085 (0,200)	18,1 ± 12,4	10,9 ± 5,96	0,019
PICP (ng/ml)	0,210 (0,200)	0,137 (0,200)	82,7 ± 43,6	65,4 ± 39,8	0,097
Vitamina D (nmol/l)	0,114 (0,200)	0,151 (0,134)	37,9 ± 18,7	55,1 ± 36,8	0,030

K-S: Kolmogorov-Smirnov; PTH: hormona paratiroidea; FAOE: fosfatasa alcalina ósea específica; PICP: propéptido C-terminal del protocógeno tipo I. Los datos descriptivos son media ± desviación estándar y mediana (rango intercuartílico). El texto en negrita indica resultados estadísticamente significativos ($p < 0,05$). *Valor estadísticamente significativo; deberá utilizar un test no paramétrico para su análisis (U de Mann-Whitney).

La prevalencia de la OP entre los candidatos en espera de TP se ha estimado previamente entre el 35 % y el 61 % (13,14). Entre nuestros pacientes, un 66 % padecía OP u osteopenia. Hay que destacar también que un 85,7 % de los pacientes con EPOC presentaban disminución del T-score.

En nuestro estudio, el T-score fue menor en el grupo de pacientes con EPOC, al compararlo con el grupo con EPID, tanto para el T-score de cadera como para el T-score total de fémur y para el T-score vertebral L1-L4.

En otros estudios también se ha apreciado que el grupo de pacientes con EPOC presentaba menor DMO, menor concentración de vitamina D y mayor riesgo de fracturas que la población sana (15,16).

También se han comparado los pacientes con EPID sin tratamiento previo con corticoides con la población sana, observando que los primeros tenían menor DMO (17). Asimismo, Amany y cols. (18) hallaron disminución de la DMO tanto en los pacientes EPOC como EPID, la cual se incrementaba si habían recibido tratamiento con corticoides.

A pesar de que se ha insistido mucho en la importancia de la realización de DXA en los pacientes con enfermedad pulmonar terminal, existe un porcentaje muy reducido de los mismos a los que se les realiza esta exploración complementaria (19) y la bibliografía aportada con respecto a la comparación entre la DMO de los pacientes con EPOC y EPID es bastante escasa.

En nuestro estudio también se observó en el grupo EPOC mayor riesgo de fractura mayor osteoporótica y de fractura de cadera en diez años ($p < 0,01$). En este sentido, en algunos estudios se ha señalado la relevancia del FRAX en pacientes con EPOC, así como su posible importancia para valorar suplementación con vitamina D en algunos pacientes (20,21). Sin embargo, Ogura-Tomomatsu y cols. (22) no encontraron asociación entre

los valores de la DMO, el FRAX y las fracturas vertebrales en pacientes con EPOC.

Además, aunque las fracturas óseas se asocian con un aumento en las tasas de morbilidad y mortalidad (3), no se ha encontrado bibliografía referente al FRAX en pacientes con EPID.

La afectación ósea que padecen los pacientes del grupo EPOC parece tener poca relación con el tratamiento con corticoterapia inhalada, ya que solo dos pacientes recibían dosis elevadas, que son las únicas con efectos potenciales sistémicos, según la bibliografía actual (23). Sin embargo, en los pacientes con EPID, un 50 % de los mismos recibían corticoterapia oral a dosis que podrían influir en la DMO y en el FRAX (24).

Además, existe bibliografía en la que se ha asociado la concentración de PTH con la severidad de los pacientes afectados de EPOC (25). En nuestro estudio, el grupo de pacientes con EPOC tuvo mayor concentración de PTH, posiblemente asociado a las concentraciones más bajas de vitamina D observadas.

En este sentido, varios estudios han demostrado que las personas con enfermedad pulmonar tienen deficiencia de vitamina D (26,27-29), la cual provoca disminución del calcio en sangre e hiperparatiroidismo secundario, que puede inducir OP, y que su adecuada suplementación reduce el riesgo de fracturas osteoporóticas (30).

El déficit de vitamina D observado está influido por múltiples factores, como la alteración de la síntesis cutánea de vitamina D por la edad y los efectos tóxicos del tabaco, la escasa exposición a la luz solar debido a la movilidad restringida, el aumento del catabolismo de la vitamina D por los glucocorticoides, su secuestro en los adipocitos, la absorción intestinal reducida y la activación hepática y renal deficiente de los precursores de la vitamina D (31,32), además de un aumento en su catabolismo, relacionado con la inflamación (27).

El hecho de que el déficit de vitamina D sea más acusado en los pacientes con EPOC hace que se recomiende un seguimiento atento de la concentración de vitamina D en estos pacientes. Actualmente, se recomienda que todos los pacientes hospitalizados debido a exacerbaciones sean evaluados para detectar una deficiencia de vitamina D, que habrá de seguirse de suplementación, si fuera necesario, ya que dicha suplementación ha demostrado disminuir los episodios de exacerbación y, por tanto, de hospitalización (33). Nuestros resultados apoyan más si cabe esta recomendación. Un 33 % de los pacientes EPOC incluidos recibían suplementación en el momento de la valoración para TP.

Hasta ahora se ha estudiado poco sobre el papel que desempeña la osteocalcina en la enfermedad pulmonar, pero existe algún estudio en el que se ha encontrado disminuida en los pacientes con EPOC respecto a los pacientes sanos (34). En nuestro estudio, los niveles de osteocalcina en EPID eran inferiores a los que presentaban los pacientes con EPOC, por lo que parece lógico el planteamiento de estudios relacionados con la concentración de osteocalcina en pacientes con EPID.

Los marcadores bioquímicos del remodelado óseo han contribuido a un mejor conocimiento de la fisiología ósea y la patogenia de las enfermedades metabólicas óseas y pueden aportar información adicional y complementaria a la suministrada por la DMO en el estudio de estos pacientes, siendo útiles para valorar las posibilidades terapéuticas y controlar su eficacia.

Sin embargo, nuestro estudio presenta algunas limitaciones, ya que se trata de un estudio retrospectivo con un número limitado de pacientes. Además, en relación a los resultados referidos a la comparación entre pacientes con EPOC y pacientes con EPID en cuanto a DMO, FRAX y vitamina D y respecto a los marcadores de remodelado óseo, no existe mucha bibliografía para su comparación. Por ello, resulta necesario llevar a cabo un estudio longitudinal con mayor número de pacientes para mejorar y ampliar conocimientos en nuestra propia línea de trabajo.

CONCLUSIÓN

Dos terceras partes de los pacientes con enfermedad pulmonar terminal presentaron osteopenia u OP. Se debe incidir en la importancia del estudio óseo en los pacientes pretrasplante pulmonar para optimizar tanto el diagnóstico como la intervención terapéutica.

Los pacientes con EPOC presentaron mayor prevalencia de OP y un mayor FRAX que el grupo con EPID.

Los marcadores bioquímicos del remodelado óseo pueden aportar información complementaria a la suministrada por la DMO y pueden ser útiles para valorar las posibilidades terapéuticas y controlar su eficacia.

La suplementación con vitamina D puede estar indicada en pacientes EPOC, especialmente en aquellos con FRAX elevado.

Anexo I. Criterios de exclusión de trasplante pulmonar (TP) (contraindicaciones absolutas)

Un solo criterio de los siguientes contraindica de forma absoluta el TP:

1. Antecedente reciente de malignidad. Un intervalo libre de enfermedad de dos años combinado con un bajo riesgo previsto de recurrencia después del TP puede ser razonable en algunos casos. Sin embargo, un intervalo libre de enfermedad de cinco años es lo más prudente en la mayoría de los casos.
2. Disfunción significativa intratable de otro órgano principal (como corazón, hígado, riñón o cerebro), a menos que se pueda realizar un trasplante combinado de órganos.
3. Enfermedad aterosclerótica no corregida con isquemia o disfunción del órgano terminal o enfermedad de las arterias coronarias no susceptible de revascularización.
4. Inestabilidad aguda, incluidos sepsis, infarto de miocardio o insuficiencia hepática.
5. Diátesis hemorrágica incorregible.
6. Infección crónica con microbios altamente virulentos y/o resistentes que están mal controlados antes del TP.
7. Evidencia de infección activa por *Mycobacterium tuberculosis*.
8. Deformidad significativa de la pared torácica o de la columna que previsiblemente cause una restricción severa después del TP.
9. Obesidad de clase II o III (índice de masa corporal [IMC] > 35,0 kg/m²).
10. Ausencia de un sistema de apoyo social adecuado o confiable.
11. Estado funcional muy limitado con escaso potencial de rehabilitación.
12. Abuso o dependencia de sustancias (como alcohol, tabaco, marihuana u otras sustancias ilícitas).

BIBLIOGRAFÍA

1. Hans D, Goertzen AL, Krieg MA, Leslie WD. Bone microarchitecture assessed by TBS predicts osteoporotic fractures independent of bone density: the Manitoba study. *J Bone Miner Res* 2011;26(11):2762-9. DOI: 10.1002/jbmr.499
2. Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, Marcelli C, Grandjean H, Muller C, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: The EPIDOS prospective study. *J Bone Miner Res* 1996;11(10):1531-8. DOI: 10.1002/jbmr.5650111021
3. Adachi JD, Ioannidis G, Olszynski WP, Brown JP, Hanley DA, Seibaldt RJ, et al. The impact of incident vertebral and non-vertebral fractures on health-related quality of life in postmenopausal women. *BMC Musculoskelet Disord* 2002;3:1-6. DOI: 10.1186/1471-2474-3-11
4. Cohen A, Shane E. Osteoporosis after solid organ and bone marrow transplantation. *Osteoporos Int* 2003;14(8):617-30. DOI: 10.1007/s00198-003-1426-z
5. Bin LG, Xie XB, Peng LK, Liu L, Song L, Dai HL. Current status of research on osteoporosis after solid organ transplantation: pathogenesis and management. *Biomed Res Int* 2015;2015:413169.
6. Early C, Stuckey L, Tischer S. Osteoporosis in the adult solid organ transplant population: underlying mechanisms and available treatment options. *Osteoporos Int* 2016;27(4):1425-40. DOI: 10.1007/s00198-015-3367-8

7. Qu Z, Yang F, Hong J, Wang W, Yan S. Parathyroid hormone and bone mineral density: a Mendelian randomization study. *J Clin Endocrinol Metab* 2020;105(11):dgaa579.
8. Pandya D, Puttanna A, Balagopal V. Systemic effects of inhaled corticosteroids: an overview. *Open Respir Med J* 2015;8(1):59-65. DOI: 10.21774/1874306401408010059
9. Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC, Lindsay RL, Wahner HW, Dunn WL, et al. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res* 1997;12(11):1761-8. DOI: 10.1359/jbmr.1997.12.11.1761
10. Donaldson MG, Palermo L, Schousboe JT, Ensrud KE, Hochberg MC, Cummings SR. FRAX and risk of vertebral fractures: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res* 2009;24(11):1793-9. DOI: 10.1359/jbmr.090511
11. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Laet C, Jonsson B. Ten year probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int* 2001;12(12):989-95. DOI: 10.1007/s001980170006
12. Kanis JA, Harvey NC, Johansson H, Odén A, Leslie WD, McCloskey EV. FRAX Update. *J Clin Densitom* 2017;20(3):360-7. DOI: 10.1016/j.jocd.2017.06.022
13. Caffarelli C, Tomai Pitinca MD, Alessandri M, Cameli P, Bargagli E, Bennett D, et al. Timing of osteoporotic vertebral fractures in lung and heart transplantation: a longitudinal study. *J Clin Med* 2020;9(9):2941. DOI: 10.3390/jcm9092941
14. Nuti R, Brandi ML, Checchia G, Di Munno O, Domínguez L, Falaschi P, et al. Guidelines for the management of osteoporosis and fragility fractures. *Intern Emerg Med* 2019;14(1):85-102. DOI: 10.1007/s11739-018-1874-2
15. Adas-Okuma MG, Maeda SS, Gazzotti MR, Roco CM, Pradella CO, Nascimento OA, et al. COPD as an independent risk factor for osteoporosis and fractures. *Osteoporos Int* 2020;31(4):687-97. DOI: 10.1007/s00198-019-05235-9
16. Hirai T. Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Clin Calcium* 2016;26(10):1393-8.
17. Ikezoe K, Handa T, Tanizawa K, Kubo T, Oguma T, Hamada S, et al. Bone mineral density in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2015;109(9):1181-7. DOI: 10.1016/j.rmed.2015.06.014
18. Todary A, Elwy MA, Manal Mahmoud Othman NS. Comparison of bone density of femoral neck and spine in interstitial lung disease and chronic obstructive pulmonary disease. *Egypt Rheumatol Rehabil* 2008;35(3):258-66.
19. Arenas-De Larriva MS, Vaquero-Barrios JM, Redel-Montero J, Santos-Luna F. Bone mineral density in lung transplant candidates. *Transplant Proc* 2010;42(8):3208-10. DOI: 10.1016/j.transproceed.2010.05.058
20. Anar C, Yavuz MY, Güldaval F, Varol Y, Kalenci D. Assessment of osteoporosis using the FRAX method and the importance of vitamin D levels in COPD patients. *Multidiscip Respir Med* 2018;13(1):1-8. DOI: 10.1186/s40248-017-0116-1
21. Kochetova E. FRAX program as a method of assessing the risk of osteoporotic fractures in patients with chronic obstructive pulmonary disease. En: *European Respiratory Society Annual Congress*; 2012.
22. 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 J Chronic Obstr Pulm Dis* 2012;9(4):332-7. DOI: 10.3109/15412555.2012.667850
23. Global Initiative for Asthma (GINA). *Global Strategy for Asthma Management and Prevention*. GINA; 2021.
24. Kanis JA, Harvey NC, Johansson H, Odén A, Leslie WD, McCloskey EV. FRAX Update. *J Clin Densitom* 2017;20(3):360-7. DOI: 10.1016/j.jocd.2017.06.022
25. Park JH, Park HK, Jung H, Lee SS, Koo HK. Parathyroid hormone as a novel biomarker for chronic obstructive pulmonary disease: Korean national health and nutrition examination survey. *PLoS One* 2015;10(9):1-9. DOI: 10.1371/journal.pone.0138482
26. Gao Y, Zhao Q, Qiu X, Zhuang Y, Yu M, Dai J, et al. Vitamin D levels are prognostic factors for connective tissue disease associated interstitial lung disease (CTD-ILD). *Aging (Albany NY)* 2020;12(5):4371-8. DOI: 10.18632/aging.102890
27. Mathysen C, Ramírez GG, Bouillon R, Janssens W. Vit D supplementation in respiratory diseases evidence from RCTs. *Pol Arch Intern Med* 2017;127(11):775-84.
28. Kokturk N, Baha A, Oh YM, Young Ju J, Jones PW. Vitamin D deficiency: what does it mean for chronic obstructive pulmonary disease (COPD)? A comprehensive review for pulmonologists. *Clin Respir J* 2018;12(2):382-97. DOI: 10.1111/crj.12588
29. Cheng M, Tang L, Huang D, Wang ZCJ. Vitamin D deficiency in connective tissue disease-associated interstitial lung disease. *Clin Exp Rheumatol* 2018;36(6):1049-55.
30. García de Tena J, El Hachem Debek A, Hernández Gutiérrez C, Izquierdo Alonso JL. Papel de la vitamina D en enfermedad pulmonar obstructiva crónica, asma y otras enfermedades respiratorias. *Arch Bronconeumol* 2014;50(5):179-84. DOI: 10.1016/j.arbres.2013.11.023
31. Adas-Okuma MG, Maeda SS, Gazzotti MR, Roco CM, Pradella CO, Nascimento OA, et al. COPD as an independent risk factor for osteoporosis and fractures. *Osteoporos Int* 2020;31(4):687-97. DOI: 10.1007/s00198-019-05235-9
32. Janssens W, Mathieu C, Boonen S, Decramer M. Vitamin D deficiency and chronic obstructive pulmonary disease. A vicious circle. 1.ª ed. Vol. 86. *Vitamins and Hormones*. Elsevier Inc.; 2011. pp. 379-99. DOI: 10.1016/B978-0-12-386960-9.00017-4
33. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). *GOLD*; 2021. pp. 1-164.
34. Buyukkaplan US, Akkaya A, Yildiz M, Bircan A, Aksoy Dogan A, Ozturk O. Mineral status of COPD patients under long-term inhaled corticosteroid therapy. *J Prosthodont* 2008;17(6):462-7. DOI: 10.1111/j.1532-849X.2008.00334.x