

OSTEOPOROSIS POSTRASPLANTE

ARMANDO L. NEGRI¹, LUISA C. PLANTALECH², MARIA F. RUSSO PICASSO², ALCIRA OTERO³, MARCELO SARLI¹¹ Instituto de Investigaciones Metabólicas; ² Servicio de Endocrinología del Hospital Italiano de Buenos Aires; ³ Centro de Osteopatías Metabólicas del Instituto TIEMPO, Buenos Aires

Resumen En las últimas dos décadas el trasplante de órganos se ha transformado en una técnica establecida y efectiva para tratar la enfermedad terminal de varios órganos. El incremento en la sobrevida se ha debido a una mayor capacidad inmunosupresora de los regímenes que incluyen ciclosporina. Durante los primeros meses del trasplante la ciclosporina se asocia con altas dosis de corticosteroides, que producen efectos deletéreos sobre el hueso y el metabolismo mineral. Estos efectos se superponen a las lesiones óseas producidas por las enfermedades crónicas subyacentes. Especialmente durante los primeros 6 a 12 meses del trasplante ocurre una rápida pérdida de hueso, momento en que también ocurren la mayor parte de las fracturas. La tasa de fracturas es menor en el trasplante renal (7 a 11% en receptores no diabéticos) y mayor en los receptores de trasplantes de otros órganos (17.2 a 42% luego de trasplante hepático, 18 a 50% luego de trasplante cardíaco y 25 a 29% luego de trasplante pulmonar). Ningún parámetro densitométrico o bioquímico predice adecuadamente el riesgo de fractura en el paciente individual. A pesar de ello, los pacientes con una baja densidad mineral ósea a nivel de la cadera, particularmente en mujeres, tienen tendencia a tener mayor riesgo de fractura. Los pacientes pueden presentar fracturas vertebrales a pesar de tener una densidad mineral ósea normal en la columna. La patogénesis de la pérdida ósea postrasplante es multifactorial. Los pacientes con enfermedades renales o hepáticas tienen una osteodistrofia renal o hepática previa al trasplante que predispone a la pérdida ósea, y muchos pacientes a la espera de un trasplante pulmonar ya tienen osteoporosis debido al uso de corticoides para el tratamiento de su enfermedad pulmonar. La pérdida ósea rápida luego del trasplante depende, como lo sugieren estudios prospectivos que midieron parámetros bioquímicos, de una disminución de la formación ósea (manifestado por reducción en los niveles de osteocalcina) y de incrementos en la resorción ósea. Los corticosteroides parecen ser los principales determinantes de estas alteraciones, aunque la ciclosporina probablemente juegue algún rol. Otros factores que contribuyen a la pérdida ósea son el hiperparatiroidismo secundario y el hipogonadismo. El agregado de suplementos de calcio y vitamina D como únicas medidas preventivas no parecen reducir el riesgo de fracturas. Los tratamientos más promisorios para prevenir la pérdida ósea postrasplante parecen ser aquellos que incluyen bisfosfonatos administrados inmediatamente previo y durante el primer año postrasplante.

Abstract *Post-transplantation osteoporosis.* In the last two decades organ transplantation has become an effective and established therapy for end-stage disease of various organs. The increase in survival has been due to the greater immunosuppressive capacity of regimens that include cyclosporin. During the first few months after transplantation cyclosporin is associated with high-dose steroids, which produce deleterious effects on bone and mineral metabolism. These effects are superimposed on the previous bone lesions produced by the underlying chronic diseases. Rapid bone loss occurs specially during the first 6 to 12 months after transplantation, when the incidence of fractures is greater. The majority of the fractures involve the spine. Fracture rates are lower after renal transplantation (7 to 11% in nondiabetic renal transplant recipients) and higher in the recipients of other organ transplants: 17.2 to 42% after liver transplantation, 18 to 50% after cardiac transplantation and 25 to 29% after lung transplantation. No pretransplant densitometric or biochemical parameter can adequately predict fracture risk in the individual patient. Despite this, patients with low bone mineral density at the hip, particularly in women, tend to have an increased risk of fracture. Patients can have vertebral fractures despite normal bone mineral density at the spine. Pathogenesis of bone loss is multifactorial. Patients with renal and liver diseases have either renal or hepatic osteodystrophy prior to transplantation that predispose to bone loss, and many patients awaiting pulmonary transplantation already have osteoporosis due to the use of corticosteroids for their lung disease. Rapid bone loss after transplantation depends, as suggested by prospective biochemical parameters, on a decrease in bone formation (reduction in osteocalcin levels) and an increase in bone resorption. Steroids seem to be the principal determinants of these derangements, although some role of cyclosporin cannot be excluded. Other factors that contribute to bone loss are secondary hyperparathyroidism and hypogonadism. Calcium supplementation and vitamin D administration as the only preventive measures do not seem to reduce fracture risk. The most promising regimens to prevent bone loss after transplantation seem to be the use of bisphosphonates immediately prior to and during the first year after transplantation.

Key words: osteoporosis, organ transplantation, steroids, cyclosporin, fractures

En las últimas décadas el trasplante de órganos se ha transformado en una terapia establecida y efectiva para el fallo terminal de varios órganos. La mejoría en la sobrevida a corto, mediano y largo plazo se ha debido fundamentalmente a la mayor efectividad inmunosupresora de los esquemas que contienen ciclosporina. En la Argentina el número de trasplantes ha ido creciendo a lo largo de los años, efectuándose anualmente aproximadamente 400 trasplantes de riñón, 120 trasplantes de hígado y 80 trasplantes intratorácicos (especialmente de corazón). Desafortunadamente la mejoría en la sobrevida se ha asociado al desarrollo de osteoporosis que aparece en los primeros años postrasplante y que puede ser discapacitante. La gravedad de esta osteoporosis varía con el tipo de órgano trasplantado, siendo menor la afectación del esqueleto en el trasplante renal y mayor en el trasplante hepático, cardíaco y pulmonar. Esto se debe a que los pacientes con enfermedad terminal de dichos órganos tienen distinto grado de afectación esquelética y diferentes alteraciones del metabolismo fosfocálcico previo al trasplante. En esta revisión comentaremos primero los efectos esqueléticos de las dos drogas inmunosupresoras más importantes, y luego las características clínicas de la osteoporosis que sigue al trasplante renal, hepático, cardíaco y pulmonar, haciendo hincapié también en las medidas preventivas y de tratamiento que se han intentado en cada caso.

Efectos esqueléticos de las drogas inmunosupresoras

Glucocorticoides

La osteoporosis corticoidea es la forma más frecuente de osteoporosis secundaria. A su vez los corticoides son parte indispensable de todo esquema de doble o triple terapia inmunosupresora utilizados en el trasplante de órganos. Los efectos de los corticoides sobre el esqueleto han sido objeto de distintas revisiones^{1,2}. Sus acciones más importantes sobre el metabolismo óseo y mineral son: 1) inhibir la absorción intestinal de calcio e incrementar su pérdida por el riñón produciendo un balance cálcico negativo; esto se ha asociado a evidencias histológicas de incremento de la resorción ósea inducida por hiperparatiroidismo secundario³; 2) deprimir la formación ósea (manifestado por niveles bajos de osteocalcina); 3) inhibir el eje hipotálamo-hipofiso gonadal produciendo hipogonadismo. La verdadera incidencia de osteoporosis y fracturas en los pacientes que reciben corticoides no se conoce con precisión. Esto se debe a que hay pocos estudios prospectivos que hayan comparado pacientes tratados con corticoides con pacientes que tengan la misma enfermedad pero que no los hayan

recibido. Se considera que dosis superiores a 10 mg/día de prednisona o equivalente son capaces de provocar pérdida ósea. En general la mayor pérdida ocurre durante el primer año (particularmente en los primeros 6 meses) y se produce especialmente a nivel del hueso trabecular por lo que las fracturas más frecuentes son a nivel de las costillas, vértebras y extremos distales de huesos largos.

Ciclosporina

La ciclosporina es un agente inmunosupresor de primera línea que ha permitido una reducción marcada de los episodios de rechazo y una mejoría en la sobrevida de los injertos. Desde el punto de vista químico se trata de un péptido fúngico cíclico, que luego de su administración forma un complejo heterodimérico con un receptor citoplasmático perteneciente a la familia de las ciclofilinas⁴. Este complejo primario se une a la calcineurina A y B, calcio y calmodulina formando una cis-trans-peptidil isomerasa. Este complejo secundario previene la activación de una proteína reguladora nuclear que interviene en la activación de los linfocitos T.

El concepto de que la ciclosporina produce osteopenia es controvertido. En gran medida se debe a los efectos paradójicos que se han visto con este agente en estudios *in vitro* e *in vivo*. *In vitro* la ciclosporina inhibe la actividad osteoclástica estimulada por PTH, 1-25-dihidroxi-vitamina D y prostaglandina E⁵. En los estudios *in vivo*, utilizando preferentemente a la rata como modelo y con dosis de ciclosporina comparables a las usadas en trasplante humano (7.5 a 15 mg/kg día), se ha encontrado una osteopenia acelerada de alto recambio que histomorfológicamente remeda los cambios observados en la rata hembra ooforectomizada⁶. Uno de los marcadores tempranos de esta remodelación acelerada es la elevación de la osteocalcina⁶, opuesto a lo que ocurre con los corticoides que deprimen los niveles de la misma. Si bien en la rata y el ratón la ciclosporina incrementa el calcitriol por una acción dosis dependiente sobre la 1 alfa hidroxilasa renal⁷, esto no ha sido observado en humanos. La pérdida ósea inducida por ciclosporina es dosis y tiempo dependiente y puede ser reversible cuando se interrumpe la droga⁸. La pérdida ósea no parece depender de la edad del animal⁹, no parece estar relacionada a la anormalidad de la función renal provocada por la ciclosporina y no se exagera en presencia de deficiencia estrogénica¹⁰. Finalmente la pérdida ósea inducida por ciclosporina podría estar relacionada con disfunción gonadal ya que la administración de esta droga en animales¹¹ y humanos provoca disminuciones de los niveles séricos de testosterona especialmente en altas dosis¹². La evidencia disponible sugiere que el efecto osteopenizante de la ciclosporina es mediado por la acción de linfocitos T. En la nude rat (rata desnuda), que

se caracteriza por tener una reducida población de linfocitos T, la ciclosporina no induce osteopenia, aunque sí provoca incrementos de la osteocalcina y del calcitriol¹³. A su vez, los mediadores de la acción de la ciclosporina sobre el hueso parecen ser las citoquinas. En este sentido, en las ratas tratadas con ciclosporina, se encuentra incrementado el ARN mensajero para la IL 1, una citoquina que se asocia con resorción ósea¹⁴.

Aspectos clínicos de la osteoporosis postrasplante

Osteoporosis posterior al trasplante renal

El trasplante renal ha permitido modificar la calidad de vida del paciente con insuficiencia renal crónica, quien deja de ser un individuo obligado a la regularidad de la diálisis para transformarse, cuando el procedimiento es exitoso, en un individuo independiente con recuperación total de su capacidad de trabajo. Durante 1997 en Argentina, sobre 5 000 pacientes en lista de espera, se efectuaron 340 trasplantes renales. La sobrevivencia media actuarial de los pacientes oscila en 85% al año, mientras que la sobrevivencia a 10 años del injerto es de aproximadamente 65% para los receptores de donante vivo y 45% para los receptores de donante cadavérico.

La enfermedad ósea es uno de los problemas que aún afecta la evolución del trasplantado y su calidad de vida. En el caso particular del trasplantado renal esto se ve exacerbado por el pasado de osteodistrofia renal que en general tienen estos pacientes. La patología ósea del insuficiente renal está vinculada con la duración de la enfermedad renal, el método de diálisis utilizado y los antecedentes de exposición y acumulación ósea de aluminio y otros metales (como hierro, zinc, etc.). Las enfermedades óseas secundarias a la insuficiencia renal comprenden: a) el hiperparatiroidismo, con/sin osteítis fibrosa quística, b) la osteomalacia vinculada al déficit de vitamina D y/o a la toxicidad del aluminio, c) la enfermedad ósea adinámica (asociada al aluminio, a la diabetes, y a la edad avanzada), d) la amiloidosis (causada por la acumulación de B2 microglobulina), y e) el hipogonadismo.

En el contexto del hiperparatiroidismo, que persiste en forma variable en el postrasplante, y de un hueso con las características antes citadas, las drogas inmunosupresoras¹⁵ utilizadas en el trasplante producirán un efecto más o menos osteopenizante. De este modo la evolución del hueso en el postrasplante está relacionada con: 1) la disminución obligada de masa ósea vinculada sobre todo al uso de dosis altas de esteroides en las primeras etapas postrasplante, 2) la recuperación de la función renal y la persistencia del hiperparatiroidismo (30% de los casos a los dos años)¹⁶, 3) la

persistencia del aluminio en el hueso y 4) la evolución del hipogonadismo.

La distribución del tipo de lesiones en el pretrasplante según la histomorfometría ósea muestra amplias variaciones de acuerdo a las series; en nuestro medio la distribución histológica porcentual sería la siguiente: enfermedad ósea de alto recambio, 38%; enfermedad ósea mixta, 31%; osteomalacia, 20.7%; enfermedad ósea adinámica 10.3%¹⁷. Este espectro evoluciona en el postrasplante sin tratamiento óseo específico¹⁸ a una disminución global del volumen trabecular, un aumento de la superficie de resorción, incremento del número de osteoclastos y de la superficie de osteoide acompañado de disminución de la velocidad de formación ósea y de la mineralización lo que redundará en enfermedad ósea mixta con defecto de la mineralización.

En cuanto a la densidad mineral ósea DMO¹⁹⁻²¹ las evaluaciones pretrasplante muestran en general valores en el rango de la osteopenia. Los estudios prospectivos indican que la pérdida de masa ósea postrasplante es del orden del 3 al 7% a nivel de la columna lumbar; los datos en otras regiones son menos consistentes y esta pérdida se verifica sobre todo en los primeros seis meses del postrasplante²². En cuanto a la evolución a largo plazo hay estudios que demuestran una continuación de la pérdida a los 8-10 años posteriores al injerto del orden del 2% por año, otras series demuestran estabilización y aun recuperación de la masa ósea^{22, 23}.

Con respecto a las fracturas^{21, 22}, algunos estudios transversales recientes han demostrado una prevalencia de 7-11% en la población no diabética que se incrementa al 45% en los diabéticos insulino dependientes. Las fracturas involucran más frecuentemente los huesos largos y metatarsales que las vértebras o costillas, y ocurren tardíamente, en general después del tercer año. Esto puede ser ocasionado por la persistencia del hiperparatiroidismo con sus efectos a nivel del hueso cortical²⁴. También se ha demostrado que los factores genéticos pueden estar relacionados con la magnitud de la pérdida ósea: los pacientes con el genotipo bb para el receptor de vitamina D recuperan más masa ósea entre el tercer y decimosegundo mes después del trasplante comparado con los genotipos BB o Bb²⁵.

No existe al momento un tratamiento de aplicación universal y de probada eficacia en este grupo de pacientes. Por un lado está el control del hiperparatiroidismo secundario. Esto depende de la evolución favorable del injerto y, eventualmente, de suplementos de calcio o vitamina D²⁶ cuando se observe respuesta a esta terapéutica, o paratiroidectomía en casos aislados que lo requieran, y en el futuro, incluso del uso de calcimiméticos. Por otro lado está la prevención de la pérdida de masa ósea asociada con el uso de las medicaciones inmunosupresoras: esteroides, ciclosporina, FK 506.

Para la prevención de la pérdida de masa ósea se han utilizado, con resultados variables, inhibidores de la resorción ósea, como la calcitonina y los bisfosfonatos. En un trabajo reciente²⁷ prospectivo randomizado, doble ciego, se obtuvo una experiencia favorable en 12 pacientes tratados con una sola dosis intravenosa (0.5 mg/kg) de pamidronato recibida dentro de los 5 días postrasplante, evaluándose el efecto sobre DMO a los 3 y 12 meses. La conclusión fue que los pacientes que recibieron el pamidronato no perdieron masa ósea a nivel de la columna lumbar o cuello femoral. En este momento, algunos centros de trasplante están evaluando la posibilidad de uso del alendronato por vía oral.

En definitiva los planes terapéuticos para el futuro inmediato se concentran en tres áreas: 1) tratamiento adecuado de la osteodistrofia renal pretrasplante; 2) uso de protocolos de inmunosupresión que afecten menos el metabolismo fosfocálcico y por último 3) prevención de la pérdida ósea con inhibidores de la resorción.

Osteoporosis posterior al trasplante hepático

El trasplante hepático constituye hoy una alternativa en el tratamiento de la enfermedad hepática terminal. En nuestro país se han efectuado más de 200 trasplantes hepáticos con una sobrevida al año que oscila entre el 60 y el 80%. La osteoporosis postrasplante es una de sus complicaciones más frecuentes. Su prevalencia varía entre el 40 y el 62% según las distintas series^{28, 29}. La utilización de distintos criterios para definir osteoporosis justifica valores tan dispares. Si se evalúa la osteoporosis teniendo en cuenta las fracturas axiales y apendiculares, se constata una incidencia entre el 17.2 y el 42% en pacientes con trasplante hepático único³⁰⁻³⁴. Esta cifra asciende al 57% cuando se trata de personas que han recibido más de un trasplante hepático³³. Las fracturas predominan en huesos con alto contenido de tejido óseo trabecular, como vértebras y costillas, y son más frecuentes durante el primer semestre postrasplante^{35, 36}. En este período existe una pérdida acelerada de masa ósea, con una tasa anual del 18.1% que luego se revierte, de tal manera que al año la densidad ósea es de aproximadamente el 95% de la correspondiente al pretrasplante y del 105% a los 2 años³⁴.

Uno de los factores predisponentes de la osteoporosis postrasplante hepático es la osteodistrofia hepática (OH). Esta fue considerada en principio como una osteomalacia, pero hoy se sabe que desde el punto de vista histomorfométrico es una osteoporosis de baja remodelación³⁵. La fisiopatología de la OH ha sido atribuida a la deficiencia de factores de crecimiento sintetizados por el hígado, a la acumulación de tóxicos como el hierro y a la mala-absorción del calcio por alteración de las microvellosidades intestinales^{36, 37}. Como factores predisponentes de OH se han identificado la edad, el

sexo femenino, la desnutrición, el hipogonadismo y la cirrosis histológica^{35, 38}. El tipo de enfermedad hepática parece tener menos influencia en su desarrollo que el grado de disfunción hepática³⁶. Con escasa frecuencia se ha descrito osteoporosis de alto recambio por hiperparatiroidismo secundario a hipovitaminosis D que generalmente acompaña a las insuficiencias hepáticas más graves^{39, 40}.

En nuestra experiencia con 100 pacientes en lista de espera de trasplante hepático, el 41% de las mujeres presentaba osteopenia y el 34.4% osteoporosis a nivel de la columna lumbar, según los criterios del grupo de expertos de la OMS, mientras que entre los varones el 36.7% presentaba osteopenia y el 20% osteoporosis en la misma región. La enfermedad colestática y el hipogonadismo predisponían a una pérdida acelerada de hueso⁴¹.

En cuanto a la fisiopatología de la pérdida ósea postrasplante hepático, ésta ha sido atribuida a las drogas inmunosupresoras como la ciclosporina y los glucocorticoides por los mecanismos que mencionamos al comienzo de esta revisión. Los corticoides, especialmente al producir un balance cálcico negativo, provocan un hiperparatiroidismo secundario. Compston y col.⁴² hallaron evidencias de hiperparatiroidismo en estudios histomorfométricos y bioquímicos en 27 pacientes a los tres meses postrasplante.

En nuestra experiencia de 40 pacientes con trasplante hepático seguidos longitudinalmente durante un año comprobamos correlaciones negativas de la densidad mineral ósea lumbar y femoral con los niveles circulantes de PTH en el tercer mes postrasplante ($r = -0.62$, $p < 0.0004$ y $r = -0.50$, $p < 0.007$). La persistencia de los niveles circulantes elevados de PTH a partir del 6^{to} mes postrasplante no se correlacionó con el descenso del clearance de creatinina producida por la ciclosporina^{43, 44}.

Otro de los factores que se asocia a la pérdida ósea postrasplante hepático es la inmovilización. Así Mc Donald y col.³² llamaron la atención sobre el tiempo de internación y, por lo tanto, de reposo en cama, y su impacto sobre la densidad mineral ósea. Estos autores encontraron una correlación negativa importante ($r = -0.76$) entre ambos parámetros en el primer año postrasplante.

Algunos autores^{45, 46, 47} han señalado a la deficiencia de vitamina D postrasplante como un factor asociado a la reducción de la masa ósea: el 35.7% de 14 pacientes evaluados postrasplante presentaron hipovitaminosis D, con niveles inferiores a 15 ng/ml⁴⁵.

Diamond y col. han identificado un perfil de paciente con alto riesgo de desarrollar osteoporosis postrasplante hepático: 1) DMO ósea baja; 2) osteocalcina alta; 3) PTH alta con calciuria o hidroxiprolinuria elevadas. Este perfil identifica a la minoría de pacientes con alto recambio óseo³⁸. Otros factores de riesgo clínicos, además pue-

den identificar a aquellos pacientes con osteoporosis de bajo recambio, como el hipogonadismo masculino, la menopausia, la desnutrición, el síndrome hepatorenal, las enfermedades colestáticas y la existencia previa de fracturas^{38,48}. Los pacientes con uno o más de estos factores deberían iniciar tratamiento mientras están en lista de espera, o en su defecto, en el postrasplante inmediato. Los que no presentan ningún factor de riesgo deberán cumplir con algún esquema terapéutico durante el primer año del trasplante hepático.

Dada la importancia de la inmovilización y la desnutrición como factores de riesgo, es fundamental el asesoramiento dietético y un plan de ejercitación gradual. Estas medidas son importantes en el primer semestre posterior al injerto, período de aparición de las fracturas. La dieta y el ejercicio ayudan a recuperar masa ósea como ha sido demostrado también para los trasplantados cardíacos.

La calcitonina y los bisfosfonatos han sido las drogas antirresortivas ensayadas en estos pacientes. Valero y col.⁴⁹ compararon el efecto de la calcitonina (40 UI/d intramuscular) y el etidronato (400 mg/día vo) administrado en forma cíclica, asociados a 0.5 g de calcio en pacientes que tenían 1 a 74 meses de trasplantados. A los 12 meses del tratamiento se verificó un aumento significativo de la densidad mineral ósea en ambos esquemas terapéuticos. Riemens y col.⁵⁰, en cambio, no encontraron beneficios ni en la incidencia de fracturas ni en la densidad mineral ósea en esquemas con etidronato cíclico asociado a 1-alfa-hidroxi-vitamina D3. Reeves y col.⁵¹ han utilizado pamidronato endovenoso en pacientes con dolores óseos, obteniendo una mejoría clínica en los pequeños grupos evaluados.

En cuanto a los compuestos de flúor, Neuhaus y col.⁵² compararon distintos esquemas: calcio-vitamina D y flúor-vitamina D, constatando respuestas sorprendentes a nivel lumbar y femoral (aumento de la DMO del 24.4 y 18.8% respectivamente). Dado que el estudio fue efectuado con un bajo número de pacientes, los esquemas con flúor requieren una mayor evaluación.

En la experiencia del Hospital Italiano de Buenos Aires⁵³ implementamos tres esquemas de tratamiento: los tres esquemas incluyeron 1 g/día de calcio y 25 000 UI/semana de ergocalciferol; a uno de ellos se le adicionó calcitonina nasal 200 UI/d; al segundo, Pamidronato oral 200 mg/día y el tercero no incluyó ninguna otra medicación osteoactiva. Se verificó una reducción de la DMO durante el primer trimestre en los pacientes tratados sólo con calcio y vitamina D; el pamidronato mantuvo la DMO en el transcurso de los 12 meses de seguimiento y atenuó la pérdida durante el primer trimestre. En el grupo con calcitonina se observó una pérdida de DMO comparable a la del grupo calcio y vitamina D durante el primer trimestre, que se atenuó a partir del 6^o mes, mejorando sustancialmente al año de tratamiento. En esta expe-

riencia, el uso de potentes bisfosfonatos o altas dosis de calcitonina atenúan o evitan la pérdida ósea sobre todo a nivel trabecular, pero no logran disminuir la pérdida de hueso cortical.

Osteoporosis posterior al trasplante cardíaco

A diferencia de la insuficiencia renal o hepática, la insuficiencia cardíaca no se ha asociado a ningún trastorno bien definido del metabolismo óseo o mineral. A pesar de ello la DMO puede estar baja en los pacientes previo al trasplante cardíaco comparado con sujetos de igual sexo y edad^{56,57,58}. En un estudio reciente⁵⁷ en pacientes con insuficiencia cardíaca avanzada el 7% tenía osteoporosis (T score inferior a -2.5) y el 43% tenía osteopenia (T score entre -1 y -2.5) en la columna lumbar, mientras que el 19% tenía osteoporosis y 42% tenía osteopenia a nivel del cuello femoral. En estos últimos pacientes se detectaron concentraciones séricas muy bajas de 25 hidroxí vitamina D3 (≤ 9 pg/ml) en el 17% y concentraciones muy bajas de calcitriol (≤ 15 pg/ml) en el 26% de los mismos. Otros factores que contribuyen a la baja DMO de estos pacientes incluye la terapia con diuréticos de asa (que reciben el 85% de los pacientes), el deficiente aporte de calcio, la presencia de azoemia prerrenal por congestión hepática, así como la inmovilización prolongada y el hipogonadismo.

La prevalencia de fracturas vertebrales en los pacientes posterior al trasplante cardíaco oscila según los estudios entre el 18 y el 50%^{56-58,60}. En nuestra serie la prevalencia fue del 29% en pacientes con una media de seguimiento de 36 meses⁶¹. En un estudio longitudinal reciente la tasa de fracturas fue del 36% a pesar de la suplementación de estos pacientes con calcio y vitamina D, siendo la tasa mayor en mujeres que en hombres⁶². La mayoría de las fracturas comprometen a la columna y el 85% de las mismas ocurre durante los primeros 6 meses que siguen al trasplante. No hubo parámetro bioquímico o densitométrico que permitiera predecir quién iba a presentar una fractura postrasplante. En un estudio trasversal⁶¹ encontramos que los pacientes con mayor reducción de la DMO de cuello femoral tenían más propensión a presentar fracturas vertebrales.

Varias series longitudinales han descripto el patrón de pérdida ósea que sigue al trasplante cardíaco⁶³⁻⁶⁷. La DMO de columna lumbar disminuye entre el 6 y el 10% durante el primer año, especialmente en los primeros 6 meses; la DMO de la cadera disminuye durante todo el primer año entre el 10 y el 15% por debajo de los valores pretrasplante. La pérdida ósea cesa durante el segundo año, observándose una ligera recuperación de la DMO de columna durante el tercer año. En cuanto a los parámetros bioquímicos, durante el primer mes hay descenso importante de los niveles de osteocalcina con ele-

vación de los parámetros de resorción⁶⁷. Los valores de osteocalcina se normalizan al sexto mes, al igual que los valores de hidroxiprolina urinaria, y al cabo del año, se encuentran ligeramente por encima de los basales. Se produce una reducción ligera y estable de la función renal probablemente debida a la acción de la ciclosporina que se asocia a un descenso del calcitriol y un aumento de la PTH. En los varones se observan descensos de la testosterona, especialmente en los primeros meses, que luego se recuperan al año⁶⁸.

En cuanto al rol de las drogas inmunosupresoras en la pérdida ósea, un estudio longitudinal observó que a mayor dosis acumulativa de prednisona durante el primer trimestre postrasplante había una mayor pérdida ósea a nivel del cuello femoral y que durante la segunda mitad del año la tasa de pérdida ósea en columna lumbar y cuello femoral se relacionaba con la dosis diaria de prednisona⁶⁷. En nuestro estudio encontramos mayor pérdida ósea a nivel del cuello femoral en aquellos que habían tenido mayor número de rechazos tratados con corticoides⁶¹. En un estudio sobre los mecanismos que llevan a la pérdida ósea posterior al trasplante cardíaco Guo y col.⁶⁹ concluyeron que: 1) la baja masa ósea encontrada luego del trasplante cardíaco se asocia a incremento en el turnover óseo, que a su vez resulta de cierto grado de reducción de la función renal inducida por la ciclosporina; 2) los corticoides están implicados en la pérdida ósea rápida inicial, mientras que un leve hiperparatiroidismo secundario posterior puede contribuir al trastorno del remodelado óseo que sigue a la pérdida ósea rápida y 3) la disminución de los niveles de andrógenos no parece ser un factor importante de pérdida ósea en los varones trasplantados.

Finalmente dado que el incremento en la resorción parece ser uno de los mecanismos de pérdida ósea en este tipo de trasplantes, se han utilizado distintos esquemas antirresortivos: pamidronato intravenoso 60 mg cada 3 meses⁷⁰, o 60 mg de pamidronato endovenoso 2 semanas previo al trasplante y luego 4 ciclos de etidronato (400 mg diarios por 14 días cada 3 meses) asociado a calcio y vitamina D⁷¹. En estos estudios se observó una disminución de la pérdida ósea, cuando se usaron como prevención, o una recuperación de la densidad mineral, en aquellos que se usó como tratamiento. Otros autores⁷² han utilizado esquemas conteniendo monofluorofosfato de sodio asociado a calcio y calcidiol. Con este esquema observaron un incremento lineal de la DMO de columna que alcanzó el 12.5% luego de 12 meses y el 29.5% luego de 24 meses.

Osteoporosis posterior al trasplante pulmonar

La osteoporosis es una patología frecuente entre los candidatos a trasplante pulmonar y su incidencia aumenta en los primeros seis meses post trasplante mejorando

luego. La detección y tratamiento de esta patología, desde la selección de los candidatos, es mandatoria ya que constituye un factor condicionante del éxito del procedimiento^{73, 74}. Las fracturas vertebrales, por el dolor y por la deformación torácica que ocasionan, pueden comprometer seriamente la rehabilitación respiratoria postrasplante⁷⁵. Es por ello que algunos consideran a la osteoporosis inducida por corticoides administrados anteriormente al trasplante como una contraindicación absoluta para el trasplante pulmonar⁷⁶.

Existen muy pocas series publicadas sobre este tipo de pacientes. Aris y col.⁷⁷, fueron los primeros en evaluar 100 pacientes respiratorios terminales: 55 de ellos en lista de espera de trasplante y 45 pacientes entre los 3 meses y 3 años postrasplante. El 45% de los pacientes pretrasplante y el 73% de los trasplantados presentaron valores de DMO por debajo del umbral de fractura, definido como un Z score < -2.0. Al discriminar por patología, 75% de los pacientes con fibrosis quística (FQ), 45% de los pacientes con enfermedad pulmonar crónica (EPOC) y 15% de los pacientes con otras patologías respiratorias terminales estaban por debajo de dicho umbral previo a la cirugía. En el período postquirúrgico el estado óseo empeoró, quedando 90% de los FQ, 67% de los EPOC y 55% del grupo de otras entidades por debajo del umbral de fractura. La incidencia de fracturas reportadas en estos pacientes fue 225/1 000 personas-año, una tasa superior a la de las mujeres con osteoporosis severa con una fractura previa.

En otro estudio, Ferrari y col.⁷⁸ estudiaron 21 candidatos a trasplante pulmonar; 14 de ellos fueron trasplantados y su estado óseo reevaluado entre los seis meses y el año. En el período previo a la cirugía el déficit de la densidad mineral fue 25% en cuello femoral, 12% en columna lumbar y 15% en el contenido mineral del cuerpo entero. Seis meses postrasplante, se detectó una pérdida de la densidad mineral ósea en todas las regiones medidas, particularmente notoria en columna lumbar. En las mediciones al año la densidad mineral se estabilizó e incluso mejoró en algunos casos. En otra serie de 70 candidatos a trasplante pulmonar la incidencia de afectación ósea fue elevada⁷⁹: el 49 y 30% presentaron osteoporosis en cuello femoral y en columna lumbar respectivamente y el 31 y 35% presentaron osteopenia en las mismas regiones siguiendo los criterios de la OMS. La prevalencia de fracturas fue del 29% en los pacientes con obstrucción pulmonar crónica y 25% en los pacientes con fibrosis quística.

En cuanto a la fisiopatología de esta enfermedad, son varios los factores de riesgo presentes en estos pacientes: el uso de corticoides, el tipo de enfermedad pulmonar previa, la limitación de la actividad física, el mal estado nutricional, el tabaquismo, la caquexia progresiva y el hipogonadismo.

La causa principal del deterioro de la calidad ósea previa al trasplante es la corticoterapia y luego del trasplante la terapia inmunosupresora⁷⁷⁻⁸¹. Entre los estudios de seguimiento de candidatos a trasplante, se ha descrito una correlación negativa entre la densidad mineral ósea y la dosis acumulativa de prednisona^{78, 79, 81} y con el tiempo de tratamiento⁷⁸ tanto en el período previo como posterior al trasplante. Los pacientes con EPOC y con una exposición significativa a los corticoides (10 o más mg/día por más de tres meses) tuvieron mayor incidencia de pérdida⁷⁸ y tendieron a presentar valores más bajos de densidad mineral ósea en todos los sitios medidos⁷⁷⁻⁷⁹. Entre los usuarios de corticoides se constató una depresión de los niveles de osteocalcina, un marcador de recambio óseo, concomitantemente con una mayor incidencia de fracturas vertebrales múltiples^{77-79, 82, 83}. Un punto todavía en discusión es el efecto de los corticoides entre los pacientes con fibrosis quística. Algunos autores no encontraron diferencias en la densidad mineral ósea entre los pacientes consumidores y los no consumidores de corticoides, a pesar que los primeros mostraron una mayor incidencia de fracturas^{78, 84, 85}.

En cuanto al papel del tipo de patología de base, los pacientes con enfermedad fibroquística constituyen un grupo especial. Esta enfermedad se manifiesta desde la infancia y se acompaña de marcado deterioro del contenido mineral óseo tanto en hueso cortical como trabecular⁸⁴⁻⁸⁷. En esta enfermedad varios factores contribuyen a la alteración ósea como la malabsorción de vitamina D y calcio acompañada de desnutrición y el retraso puberal que produce un bajo pico de masa ósea^{88, 89}. Por otro lado el desarrollo precoz de hipogonadismo, con bajos niveles circulantes de testosterona en varones e hipoestrogenemia y ciclos anovulatorios en mujeres, es un factor más que favorece la pérdida ósea en la vida adulta. Por último, se ha encontrado entre estos pacientes un aumento de algunas citoquinas, entre ellas el factor de necrosis tumoral α y el interferón β , ambos con efecto estimulante de la actividad osteoclástica^{90, 91}.

La asociación entre el tabaquismo, un hábito frecuente entre los pacientes con EPOC, y el desarrollo de osteoporosis es todavía un tema de debate⁹². La mayoría de los estudios sobre este tema, son trabajos de corte que encontraron una disminución de los valores densitométricos y aumento de la incidencia de fracturas entre los tabaquistas de larga data. El mecanismo de acción es complejo: la principal alteración inducida por el tabaco sería sobre la metabolización de los esteroides gonadales⁹³ aunque existe también evidencia de un efecto tóxico directo de la nicotina sobre el hueso. Un factor adicional para el desarrollo de osteoporosis en este grupo de pacientes, es la hipovitaminosis D. Shane detectó que 20% de los pacientes candidatos a trasplante

pulmonar, tenían niveles muy bajos de 25 (OH) D3 (< 10 ng/ml) lo que se asoció con valores más bajos de densidad mineral ósea⁷⁹. Aris y col.⁷⁷ también detectaron una alta incidencia de hipovitaminosis D y entre los pacientes con fibrosis quística⁸⁵ el 20% presentaron bajos niveles de 25(OH)D3 y el 5% de 1.25(OH)2D3, a pesar de que el 90% de ellos estaba recibiendo tratamiento con ergocalciferol.

Una inadecuada carga mecánica del esqueleto, debida a la limitación funcional de los pacientes respiratorios terminales y al desarrollo progresivo de caquexia, es otro factor contribuyente para desarrollar osteoporosis. Entre ellos, un bajo índice de masa corporal ha sido correlacionado con valores disminuidos de densidad mineral ósea en columna lumbar, cuello femoral y cuerpo entero^{77, 94}.

Finalmente otro factor que contribuye al desarrollo de osteoporosis es el hipogonadismo en los pacientes respiratorios terminales. Como sucede en otras patologías terminales, la amenorrea, el hipoestrogenismo es común entre las mujeres, y la disminución en los niveles de testosterona plasmática en los varones.

Por lo tanto, si bien no se tienen registros extensos, la incidencia de osteoporosis tanto en los candidatos al injerto como en los trasplantados pulmonares pareciera ser elevada^{95, 96}. Su mecanismo de producción parece ser multifactorial⁹⁷ continúa siendo estudiado⁹⁸. Los esquemas de prevención y tratamiento intentados en la osteoporosis que sigue al trasplante pulmonar son similares a los de otros trasplantes intratorácicos.

De lo expuesto se puede sacar como conclusión que en cualquier tipo de trasplante de órganos se puede producir pérdida de masa ósea y que la aparición de fracturas vertebrales y apendiculares ocurren especialmente en el primer año posttrasplante. Esto se debe fundamentalmente, aunque no exclusivamente, a las altas dosis de las drogas inmunosupresoras administradas durante los primeros meses del injerto. Es por ello que consideramos de mucha importancia desarrollar estrategias terapéuticas destinadas a prevenir y tratar esa pérdida ósea, especialmente con drogas antirresortivas, desde poco antes del injerto y durante el primer año posterior al mismo para evitar la producción de fracturas.

Agradecimientos: Este trabajo es el resultado de una síntesis que los autores efectuaron de las conferencias que dictaron en el Simposio de Osteoporosis posttrasplante durante el Congreso Argentino de Osteoporosis CAO 98, llevado a cabo en la ciudad de Buenos Aires en 1998. Los contenidos de este artículo no han sido previamente publicados. El Dr. Armando L. Negri fue el responsable de la diagramación del artículo, de la introducción, de la sección sobre acción de drogas inmunosupresoras sobre el hueso y de la sección sobre trasplante cardíaco. La Dra. Alcira Otero fue responsable sobre trasplante renal. Las Dras. Luisa Plantalech y María F. Russo Picasso fueron responsables de la sección de trasplante hepático y de la revisión general del artículo. El Dr. Marcelo Sarli fue responsable de la sección de trasplante pulmonar.

Bibliografía

1. Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid induced osteoporosis pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990; 112: 352-64.
2. Reid IR, Schooler BA, Stewart AW. Prevention of glucocorticoid induced osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1990; 5: 619-23.
3. Dempster DW. Bone histomorphometry in glucocorticoid-induced osteoporosis: *J Bone Miner Res* 1989; 4: 137-41.
4. Kahan BD. Cyclosporine. *N Engl J Med* 1989; 321: 1725-38.
5. Stewart PJ, Green OC, Stern PH. Cyclosporine A inhibits Calcemic hormone induced bone resorption in vitro. *J Bone Miner Res* 1986; 2: 285-91.
6. Movsowitz C, Epstein S, Fallon M, et al. Cyclosporine A in vivo produces severe osteopenia in the rat. Effect of dose and duration of administration. *Endocrinology* 1988; 123: 2571-7.
7. Stein B, Halloran B, Reinhardt T, et al. Cyclosporine A increases synthesis of 1.25 dihydroxyvitamin D3 in the rat and mouse. *Endocrinology* 1991; 128: 1369-73.
8. Schlosberg M, Movsowitz C, Epstein S, et al. The effect of cyclosporine A administration and its withdrawal on bone mineral metabolism in the rat. *Endocrinology* 1989; 124: 2179-84.
9. Katz I, Li M, Joffe I, et al. Influence of age on cyclosporine A induced alterations in bone mineral metabolism in the rat in vivo. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 59-67.
10. Movsowitz C, Epstein S, Ismail F, et al. Cyclosporine A in the oophorectomized rat: unexpected severe bone resorption. *J Bone Miner Res* 1989; 4: 393-8.
11. Krueger B, Trakshel GM, Sluss PM, et al. Cyclosporine-mediated depression of luteinizing hormone receptors and heme biosynthesis in rat testes: a possible mechanism for decrease in serum testosterone. *Endocrinology* 1991; 129: 2647-53.
12. Ramirez G, Navarrete J, Bittle P, et al. Cyclosporine induced alteration in the hypothalamic hypophysial gonadal axis in transplant patients. *Nephron* 1991; 58: 27-32.
13. Buchinsky F, Rucinski B, Mann G, et al. The influence of T lymphocytes on bone mineral metabolism in the cyclosporin A (CsA) treated rat. XI International Vitamin D Workshop, Orlando, 1994.
14. Marshall I, Isserow J, Buchinsky P, et al. Expression of Interleukin 1 and interleukin 6 in bone from normal and cyclosporine treated rats. XI International conference on calcium regulating hormones. Australia, 1995.
15. Aroldi A, Tarantino A, Montagnino G, et al. Effects of three immunosuppressive regimens on vertebral bone density in renal transplant recipients. *Transplantation* 1997; 63: 380-6.
16. Dumoulin G, Hory B, Nguyen UN et al. No trend toward a spontaneous improvement of hyperparathyroidism and high bone turnover in normocalcemic long term renal transplant recipients. *Am J Kidney Dis* 1997; 29: 746-53.
17. Díaz López JB, Jorgetti V, Caorsi H, et al. Epidemiology of renal osteodystrophy in Iberoamerica. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (suppl 3): 41-5.
18. Font E. What are the bone lesions with more than four years of a functioning renal trasnplant? *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13 (Suppl 3): 103-4.
19. Julian BA, Laskow DA, Dubovskiy J, et al. Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Eng J Med* 1991; 325: 544-50.
20. Horber FF, Casez JP, Steiger U, et al. Changes in bone mass early after kidney transplantation. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1-9.
21. Grotz W, Uundinger FA, Gugel B, et al. Bone fracture and osteodensitometry with dual energy x-ray absorptiometry in kidney transplant recipients. *Transplantation* 1994; 58: 912-5.
22. Pichette V, Bonnardeux A, Prudhome L, et al. Long term bone loss in kidney transplant recipients. A cross sectional and longitudinal study. *Am J Kidney Dis* 1996; 28: 105-14.
23. Grotz WH, Mundinger FA, Rasenack J, et al. Bone loss after kidney transplantation: A longitudinal study in 115 graft recipients. *Nephrol Dial Transplant* 1995; 10: 2096-100.
24. Alsina J, González MT, Bonnin R, et al. Long term evolution of renal osteodystrophy after renal transplantation. *Transplantation Proc* 1989; 21: 2151-8.
25. Torres A, Machado M, Concepción MT, et al. Influence of vitamin D receptor genotype on bone mass changes after renal transplantation. *Kidney Int* 1996; 50: 1726-33.
26. Steiner RW, Ziegler M, Halasz NA, et al. Effect of daily vitamin D and calcium therapy, hypophosphatemia, and endogenous 1.25 dihydroxycholecalciferol on parathyroid hormone and phosphate wasting in renal transplant recipients. *Transplantation* 1993; 56: 843-6.
27. Fan S, Almond MK, Ball E, et al. Randomised prospective study demonstrating prevention of bone loss by pamidronate during the first year after renal transplantation. *JASN* 1996; S888.
28. López MB, González Pinto I, Hawkins F, et al. Effect of liver transplantation and immunosuppressive treatment on bone mineral density. *Transplantation Proc* 1992; 24: 3044-6.
29. Hawkins FG, León M, López MB, et al. Bone loss and turnover in patients with liver transplantation. *Hepato-gastroenterology* 1994; 41: 158-61.
30. Arnold JC, Hauser D, Ziegler R, et al. Bone disease after liver transplantation. *Transplantation Proc* 1992; 24: 2709-10.
31. Haagsma EB, Thijn CJ, Post JG, et al. Bone disease after orthotopic liver transplantation. *J Hepatol* 1988; 6: 94-100.
32. Mc Donald JA, Dunstan CR, Dilworth P. Bone loss after liver transplantation. *Hepatology* 1991; 14: 613-9.
33. Porayko MK, Wiesner RH, Krom RAF, et al. Bone disease in liver transplant recipients: Incidence, timing, and risk factors. *Transplantation Proc* 1991; 23: 1462-5.
34. Eastell R, Dickson ER, Hodgson SF, et al. Rates of vertebral bone loss before and after liver transplantation in women with primary biliary cirrhosis. *Hepatology* 1991; 14: 296-300.
35. Diamond TH, Stiel D, Lunzer M, et al. Hepatic osteodystrophy. Static and dynamic bone histomorphometry and serum bone gla-protein in 80 patients with chronic liver disease. *Gastroenterology* 1989; 96: 213-21.
36. Diamond HT. Metabolic bone disease in primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol Hepatol* 1990; 5: 66-81.
37. Bengoa JM, Sitrin MD, Meredith S, et al. Intestinal absorption and vitamin D status in chronic cholestatic liver disease. *Hepatology* 1984; 4: 261-5.
38. Diamond T, Stiel D, Lunzer M, et al. Osteoporosis and skeletal fractures in chronic liver disease. *Gut* 1990; 31: 82-7.
39. Fonseca V, Epstein O, Gill DS, et al. Hyperparathyroidism and low serum osteocalcin despite vitamin D replacement in primary biliary cirrhosis. *J Clin Endocrinol Met* 1987; 64: 873-7.
40. Dibble JB, Sheridan P, Hampshire R, et al. Evidence for secondary hyperparathyroidism in the osteomalacia associated with chronic liver disease. *Clin Endocrinol* 1981; 15: 373-83.
41. Plantalech L, Russo Picasso MF, et al. Influencia de hormonas sexuales y calciotrópicas en la masa ósea de pacientes con cirrosis hepática. *Rev Soc Argent Endocrinol*

- Metabol* 1995; 32: S81.
42. Compston JE, Greer S, Skingle SJ, et al. Early increase in plasma parathyroid hormone levels following liver transplantation. *J Hepatol* 1996; 25: 715-8.
 43. Compston JE, Skingle SJ, Greer S, et al. Mechanisms of bone loss in patients undergoing liver transplantation. *Osteoporosis International* 1996; 6 (S1): 275.
 44. Plantalech L, Russo Picasso MF, Galich AM, et al. Osteoporosis post-trasplante hepático. Reunión anual de la Sociedad Argentina de Osteoporosis, Buenos Aires, 1998.
 45. Epstein S, Shane E, Bilezikian JP. Organ transplantation and osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 1995; 7: 255-61.
 46. Lukert BP, Higgins JC, Lucasy CE, et al. Vitamin D deficiency is common in liver transplant patients. *J Bone Mineral Res* 1996 (ASBMR Supplement): S435.
 47. Giannini S, Sartori L, Ciuffreda M, et al. Bone loss after orthotopic liver transplantation. *J Bone Mineral Res* (ASBMR Supplement): S401.
 48. Monegal A, Navasa M, Guañabens N, et al. Osteoporosis and bone mineral metabolism disorders in cirrhotic patients referred for orthotopic liver transplantation. *Calcif Tissue Int* 1997; 60: 148-54.
 49. Valero MA, Loinaz C, Larrodera L, et al. Calcitonin and bisphosphonates treatment in bone loss after liver transplantation. *Calcified Tissue International* 1995; 57: 15-9.
 50. Riemens SC, Oostdijk A, van Doormaal JJ, et al. Bone loss after liver transplantation is not prevented by cyclical etidronate, calcium and alfacalcidol. The Liver Transplant Group, Groningen. *Osteoporosis Int* 1996; 6: 213-8.
 51. Reeves HL, Francis RM, Manas DM, et al. Intravenous bisphosphonate prevents symptomatic osteoporotic vertebral collapse in patients after liver transplantation. *Liver Transpl Surg* 1998; 4: 404-9.
 52. Neuhaus R, Lohmann R, Platz KP, et al. Treatment of osteoporosis after liver transplantation. *Transplantation Proceedings* 1995; 27: 1226-7.
 53. Russo Picasso MF, Galich AM, Kosak A, et al. Antiresorptive drugs and ergocalciferol in the prevention of bone mass loss after liver transplantation. *Bone* 1998; 19 (Supplement of ASBMR-IBMS 2nd Joint Meeting): S492.
 54. Muchmore JS, Cooper DKC, Ye Y, et al. Loss of vertebral bone density in heart transplant patients. *Transplant Proc* 1991; 23: 1184-5.
 55. Lee AH, Mull RL, Keeman GF, et al. Osteoporosis and bone morbidity in cardiac transplant recipients. *Am J Med* 1994; 96: 35-41.
 56. Shane E, Rivas M del C, Silverberg SJ, et al. Osteoporosis after cardiac transplantation. *Am J Med* 1993; 94: 257-264.
 57. Shane E, Mancini D, Aaronson K, et al. Bone mass, vitamin D deficiency, and hyperparathyroidism in congestive heart failure. *Am J Med* 1997; 103: 197-207.
 58. Rich GM, Mudge GH, Laffel GL, et al. Cyclosporine A and prednisone-associated osteoporosis in heart transplant recipients. *J Heart Lung Transplant* 1992; 11: 950-8.
 59. Negri AL, Perrone S, Gallo R, et al. Osteoporosis following heart transplantation. *Transplantation Proc* 1996; 28: 3323-6.
 60. Shane E, Rivas M, Staron RB, et al. Fracture after cardiac transplantation: a prospective longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1740-6.
 61. Sambrook PN, Kelly PJ, Keogh A, et al. Bone loss after cardiac transplantation: a prospective study. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 116-21.
 62. Van Cleemput J, Daenen W, Nijs J et al. Timing and quantification of bone loss in cardiac transplant recipients. *Transplant Int* 1995; 8: 196-200.
 63. Berguer DG, Kreig M-A, Thiebaud D, et al: Osteoporosis in heart transplant recipients: a longitudinal study. *Transplant Proc* 1994; 26: 2649-51.
 64. Henderson NK, Sambrook PN, Kelly PJ, et al. Bone mineral loss and recovery after cardiac transplantation. *Lancet* 1995; 2: 905.
 65. Shane E, Rivas M, McMahon DJ, et al. Bone loss and turnover after cardiac transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1497-506.
 66. Sambrook PN, Kelly PJ, Fontana D, et al. Mechanism of rapid bone loss following cardiac transplantation. *Osteoporosis Int* 1994; 4: 273-6.
 67. Guo C-Y, Johnson A, Locke TJ, et al. Mechanism of bone loss after cardiac transplantation. *Bone* 1998; 22: 267-71.
 68. Krieg MA, Thiebaud D, Gillard-Berguer D, Goy JJ, Burckhardt P. Intermittent intravenous Pamidronate prevents the dramatic bone loss after heart transplantation. *J Bone Mineral Res* 1998; (ASBMR Supplement): M656.
 69. Shane E, Thys-Jacobs S, Papadopoulos A, et al. Antiresorptive Therapy prevents bone loss after cardiac transplantation. *J Bone Mineral Res* 1998; (ASBMR Supplement): M635.
 70. Meys E, Terreaux-Duvert F, Beaume-Six T, et al. Bone loss after cardiac transplantation: Effects of calcium, calcidol and monofluorophosphate. *Osteoporosis Int* 1993; 3: 322-29.
 71. Maurer JR, Frost AE, Estenne M, et al. International Guidelines for the Selection of Lung Transplant Candidates. *J Heart Lung Transplant* 1998; 66: 951-6.
 72. Lynch JP, Trulock EP. Recipient Selection. *Semin Resp Crit Care Med* 1996; 17: 109-17.
 73. Midthun DE, McDougall JC, Peters SG, et al. Medical Management and Complications in the Lung Transplant patient. *Mayo Clin Proc* 1997; 72: 175-84.
 74. Schäfers HJ, Demertzis S, Wahlers T, et al. Preoperative corticosteroids. A contraindication to lung transplantation? *Chest* 1992; 102: 1522.
 75. Aris RM, Neuringer IP, Weiner MA, et al. Severe osteoporosis before and after lung transplantation. *Chest* 1996; 109: 1176-83.
 76. Ferrari SL, Nicod LP, Hamacher J, et al. Osteoporosis in patients undergoing lung transplantation. *Eur Respir J* 1996; 9: 2378-82.
 77. Shane E, Silverberg SJ, Donovan D, et al. Osteoporosis in lung transplantation candidates with end-stage pulmonary disease. *Am J Med* 1996; 101: 262-9.
 78. Katz IA, Epstein S. Perspectives posttransplantation bone disease. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 123-26.
 79. Epstein S. Post-Transplantation Bone Disease: the role of immunosuppressive agents and the skeleton. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1-7.
 80. Trulock EP. Lung Transplantation, state of the art. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 789-818.
 81. Day JD, Walden SM, Stuart SR, et al. Fatal fat embolism syndrome after numerous vertebral body compression fractures in a lung transplant recipient. *J Heart Lung Transplant* 1994; 13: 785-90.
 82. Bachrach LK, Louitt CW, Moss RB, et al. Osteopenia in Adults with Cystic Fibrosis. *Am J Med* 1994; 96: 27-34.
 83. Aris R, Renner J, Winders A, et al. Increased rate of fractures and severe Kyphosis: Sequelae of living into adulthood with cystic fibrosis. *Ann Int Med* 1998; 128: 186-93.
 84. Grey A, Ames R, Matthwes R, et al. Bone mineral density and body composition in adult patients with cystic fibrosis. *Thorax* 1993; 48: 589-94.
 85. Bachrach L, Loutit C, Moss R. Osteopenia in adults with cystic fibrosis. *Am J Med* 1994; 96: 27-32.
 86. Henderson R, Madsen C. Bone density in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1996; 128: 28-34.
 87. Bhudhikanok G, Lim J, Marcus R, Harkins A, et al.

- Correlates of osteopenia in patients with cystic fibrosis. *Pediatrics* 1996; 97: 103-11.
88. Bonfield T, Panuska J, Konstan N, et al. Inflammatory cytokines in cystic fibrosis lungs. *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 152: 2111-6.
 89. Teramoto S, Matsuse T, Ouchi Y. Osteoporosis in lung transplantation candidates with end-stage pulmonary disease. *Am J Med* 1997; 103: 334-5.
 90. Ego Seeman. The effects of tobacco and alcohol use on bone. In: Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds). *Osteoporosis*. First edition. San Diego California: Academic Press, 1996; p. 577-94.
 91. Cauley J, Gutai J, Kuller L, et al. The epidemiology of serum sex hormones in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1989; 124: 752-61.
 92. Jensen LB, Quaade F, Sorensen OH. Bone loss accompanying voluntary weight loss in obese humans. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 459-63.
 93. Ferrari S, Rizzoli R, Nicod L. Osteoporosis in patients undergoing lung transplantation. *Chest* 1997; 111: 257-258.
 94. Aris R. Osteoporosis in patients undergoing lung transplantation. *Chest* 1997; 111: 257-8.
 95. Maurer JR. Medical Complications Following Lung Transplantation. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. March 1996; 17: 173-85. New York: Thieme Medical Publishers, Inc.
 96. Di Boscio V, Sarli MA. Lung Transplantation and Osteoporosis: A Review *Clin Pul Med* 1999; 6: 110-7.

Seguramente, cada recuerdo evocado no implica un estado de conciencia simple e inmóvil. El recuerdo es algo vivo, cambiante y plástico, que evoluciona, asimila y desasimila, nociones de espacio, de tiempo y personas y, en fin, que se desagrega y muere. Pero durante este proceso destructivo —y esto es lo peligroso— impone a la razón representaciones mutiladas o enriquecidas con datos espurios o arbitrarios. La verdadera explicación de este fenómeno regresivo nos la dará algún día no la psicología, sino la histofisiología cerebral, cuando se conozcan los mecanismos fisicoquímicos del recuerdo y de la asociación.

Santiago Ramón y Cajal (1852-1934)

El mundo visto a los ochenta años. Impresiones de un arteriosclerótico.
8º edición, Madrid: Espasa-Calpe, 1970, p 56