



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

CAMBIOS SEROLOGICOS DEL FGF23 Y
MARCADORES BIOQUÍMICOS EN ENFERMEDAD RENAL
CRÓNICA Y ALTERACIONES DEL METABOLISMO
MINERAL ÓSEO EN NIÑOS POSTERIOR AL
TRASPLANTE RENAL

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN:

NEFROLOGÍA PEDIÁTRICA

PRESENTA:

Dra. Eladia Yazmin Rico Argüello



TUTOR DE TESIS

Dra. Mara Medeiros Domingo

Jefe del laboratorio de investigación en Nefrología y
metabolismo mineral óseo Hospital Infantil de México

México, D.F. Febrero 2014





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

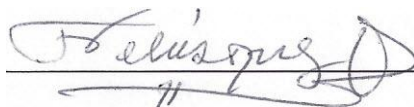
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**CAMBIOS SEROLÓGICOS DEL FGF23 Y MARCADORES BIOQUÍMICOS EN
ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y ALTERACIONES DEL METABOLISMO
MINERAL ÓSEO EN NIÑOS POSTERIOR AL TRASPLANTE RENAL**

**DRA. REBECA GÓMEZ CHICO VELASCO
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA Y DIRECTORA DE
DESARROLLO ACADÉMICO**



**DRA. MARA MEDEIROS DOMINGO
ASESOR DE TESIS**



**DR. FRANCISCO VELÁZQUEZ FORERO
CO-ASESOR DE TESIS**

DEDICATORIAS:

A DIOS:

Por haberme permitido llegar hasta este punto y haberme dado salud para lograr mis objetivos. Por darme la oportunidad de vivir y por estar conmigo en cada paso que doy, por fortalecer mi corazón e iluminar mi mente

A MI MADRE ELFEGA ARGUELLO:

Por haberme apoyado en todo momento, por sus consejos, sus valores, por la motivación constante que me ha permitido ser una persona de bien, pero más que nada, por su amor.

A MI PADRE ALBERTO RICO:

Por los ejemplos de perseverancia y constancia que lo caracterizan y que me ha infundado siempre, por el valor mostrado para salir adelante y por su amor.

A MIS HERMANOS Y SOBRINOS:

Agradezco su cariño y apoyo.

A LA DRA. MARA MEDEIROS DOMINGO:

Por su apoyo, tiempo y dedicación a este trabajo.

AL DR. FRANCISCO VELÁZQUEZ FORERO:

Por su ayuda invaluable y apoyo ofrecido en este trabajo

AL DR. LUIS VELÁSQUEZ JONES:

Por sus enseñanzas y apoyo.

CAMBIOS SEROLÓGICOS DEL FGF23 Y MARCADORES BIOQUÍMICOS EN ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y ALTERACIONES DEL METABOLISMO MINERAL ÓSEO EN NIÑOS POSTERIOR ALTRASPLANTE RENAL

INDICE

	Página
Antecedentes	5
Marco teórico.....	5
Planteamiento del problema.....	15
Pregunta de investigación	16
Justificación.....	16
Objetivo general	16
Metodología.....	16
Análisis estadístico.....	20
Definición de variables	20
Resultados	23
Discusión.....	25
Conclusiones.....	27
Cronograma	28
Limitaciones del estudio	29
Referencias	29
Anexos	32

CAMBIOS SEROLOGICOS DEL FGF23 Y MARCADORES BIOQUÍMICOS EN ENFERMEDAD RENAL CRONICA Y ALTERACIONES DEL METABOLISMO MINERAL ÓSEO EN NIÑOS POSTERIOR ALTRASPLANTE RENAL

ANTECEDENTES

El trasplante renal exitoso mejora los trastornos de la enfermedad mineral ósea y renal crónica en los niños, sin embargo varios factores contribuyen al trastorno óseo persistente en los receptores de trasplante como el tratamiento inmunosupresor, hiperparatiroidismo grave y deterioro de la función del injerto. El factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23) es una hormona fosfatúrica asociada con pérdida de fosfato y la osteomalacia.⁽¹⁾

A pesar del carácter invasivo de la biopsia ósea metabólica como método de diagnóstico de la enfermedades metabólicas óseas de la insuficiencia renal, esta ha ganado adeptos. En muchos estudios de valores histomorfométricos se han medido solamente parámetros estáticos de formación ósea (sin previa marca de tetraciclina), por lo que los parámetros dinámicos de formación ósea son escasos. Es recomendable que cada laboratorio tenga sus propios valores histomorfométricos de control. El presente trabajo exhibe los resultados usados como controles normativos de alteración del metabolismo óseo en 16 niños aparentemente normales siguiendo los parámetros y valores normales reportados en niños por Glorieux y cols, y compararlos con los de 21 niños con insuficiencia renal crónica en estadio pretrasplante.⁽²⁾

MARCO TEÓRICO

La enfermedad renal crónica tiene efectos sobre hueso que se conocen como osteodistrofia renal (ODR). La enfermedad ósea tiene un amplio espectro ya que se presenta desde etapas iniciales de la enfermedad renal hasta la insuficiencia renal crónica^(1,2). La gravedad de la afección ósea tiende a asociarse con la gravedad y duración de la enfermedad renal. En los niños, si la osteodistrofia no se trata en forma apropiada y oportuna se presentan deformidades óseas y trastornos en el patrón de crecimiento⁽²⁾. A medida que disminuye la función renal se deteriora la homeostasis mineral, con cambios en los niveles sanguíneos de calcio y fósforo así como de hormonas tales como la parathormona (PTH), la 25-hidroxivitamina D (25OHD), la 1,25-dihidroxivitamina D (1,25OH₂D₃), y otros metabolitos de la vitamina D, el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF-23), y la hormona de crecimiento.

Recientemente la guía internacional KDIGO recomienda el uso del término ERC-Trastorno mineral y óseo para describir el síndrome clínico amplio que comprende las alteraciones minerales, óseas y calcificaciones cardiovasculares que se desarrollan como complicación de la enfermedad renal crónica. También recomienda que el término “osteodistrofia renal” se limite a la descripción de la patología ósea asociada con la enfermedad renal. La evaluación y el diagnóstico definitivo de ODR requiere biopsia ósea, utilizando un sistema de clasificación que se basa en parámetros de alteraciones en modelación y remodelación óseos, (ver Tabla 1)⁽³⁾.

Tabla 1. Clasificación KDIGO de la ERC-Enfermedad mineral ósea (ERC-EMO) y osteodistrofia renal

Definición de ERC-EMO

Un trastorno sistémico del metabolismo mineral y óseo debido a insuficiencia renal que se manifiesta por uno o más de los siguientes:

- Alteraciones en el metabolismo de calcio, fósforo, PTH o metabolismo de Vitamina D
- Alteraciones en el recambio óseo, mineralización, volumen, crecimiento lineal o fuerza
- Calcificación vascular o de tejidos blandos

Definición de Osteodistrofia renal

- Es una alteración en la morfología del hueso en pacientes con enfermedad renal crónica
- Es una medida del componente esquelético del trastorno sistémico IRC-EMO que es cuantificable por la histomorfometría de la biopsia ósea

La ERC-EMO puede ocasionar fracturas, incluyendo fracturas asintomáticas que se observan en radiografías vertebrales, dolor óseo, deformidades de extremidades, detención del crecimiento en niños y calcifilaxis.⁽³⁾

El hiperparatiroidismo secundario se debe a varios factores entre los que destacan: hipocalcemia, disminución en la actividad de la 1α -hidroxilasa y una mala activación de la 25-hidroxivitamina D3 a 1α , 25-dihidroxicolecalciferol (calcitriol), aumento en el fosfato sérico. Los dos primeros factores se presentan en cuanto la velocidad de filtración glomerular cae a 80-60 ml/min por $1.73m^2SC$, mientras que la hiperfosfatemia se presenta cuando la VFG es menor a 30ml/min⁽⁴⁾. En algunos pacientes los problemas pueden iniciar en etapas más tempranas debido a deficiencia de vitamina D, un estudio reciente realizado en pacientes pediátricos en Michigan encontró que 77% de los niños con insuficiencia renal crónica en estadios 2-4 (no terminales) tenían niveles bajos de vitamina D e hiperparatiroidismo a pesar de tener niveles normales de calcitriol, el hiperparatiroidismo secundario mejoró después de tres meses de terapia con ergocalciferol⁽⁵⁾.

A medida que disminuye la función renal, los riñones y el hueso muestran resistencia a las acciones de la PTH, necesitando niveles mayores de PTH para mantener el metabolismo mineral óseo. Mientras que el estímulo primario para la PTH es la concentración de calcio, la hiperfosfatemia también aumenta la secreción de PTH, mientras que la vitamina D suprime la transcripción de PTH. Con el paso del tiempo, la hipocalcemia, hiperfosfatemia y bajos niveles de calcitriol, condicionan hiperplasia de las paratiroides. Dado que la vida media de las células paratiroides es muy larga –de alrededor de 30 años-, una vez que se establece la hiperplasia es difícil revertirla.^(5,6)

Biomarcadores de enfermedad mineral ósea

A pesar de disponer de información limitada, el conocimiento de los niveles relativos del factor de crecimiento fibroblástico 23 (FGF23), fosfato (P), calcio (Ca), parathormona intacta (PTHi) en cada momento evolutivo de la insuficiencia renal ha aportado datos para sustituir o al menos modificar antiguos paradigmas.⁽²⁾

-Calcio y fósforo séricos: Suele presentarse hipocalcemia e hiperfosfatemia que se acentúa a medida que avanza la insuficiencia renal. El tratamiento con calcitriol y quelantes de fosfato corrige la hipocalcemia. En algunos casos de uremia terminal puede presentarse hipercalcemia como resultado de tratamiento agresivo de altas dosis de calcitriol y quelantes de fosfato con calcio.⁽⁵⁾

-Fosfatasa alcalina (FA)

Los osteoblastos tienen grandes cantidades de FA. Esta enzima también está presente en el hígado y los niveles elevados no siempre indican aumento en el recambio óseo. La medición de la fracción termolábil puede ayudar a separar el origen óseo o hepático de la fosfatasa. Es un marcador útil en la respuesta del hueso al tratamiento con esteroides de vitamina D, si los niveles disminuyen con el paso del tiempo generalmente indican mejoría de la lesión de osteítis fibrosa. Niveles bajos de FA pueden verse en el hueso adinámico⁽⁶⁾.

-Hormona paratiroidea (PTH)

La PTH es una proteína de 84 aminoácidos que se guarda en gránulos secretorios en la glándula paratiroidea hasta que se libera. Una vez liberada la vida media de la 1-84 es de 2 a 4 minutos, la hormona se fracciona tanto en la glándula paratiroidea como en el hígado y riñones. En la circulación hay tanto PTH intacta como diferentes fragmentos de menor peso molecular que se generan tanto en la glándula paratiroides como en metabolismo periférico que pueden tener diferentes actividades en el metabolismo mineral, el fragmento 7-84 induce hipocalcemia e inhibe al 1-84^(7, 8).

Los niveles de PTH intacta se utilizan ampliamente como marcador no invasivo de la enfermedad mineral ósea, sin embargo hay mucha controversia con respecto al tipo de ensayo que debe emplearse. El método inicial utiliza antisuero policlonal contra la PTH intacta, un péptido de 84 aminoácidos. Hay otros métodos que miden el fragmento N-terminal, la región media o el fragmento C-terminal de acuerdo a la especificidad del anticuerpo.

En general se acepta que niveles elevados se asocian con enfermedad de alto recambio, pero los niveles de PTHi no siempre distinguen entre enfermedades de remodelamiento bajo o normal. Los niños pueden presentar elevación en los valores de PTH desde que tienen enfermedad renal estadio 2, y se recomienda iniciar tratamiento con calcitriol para mantener niveles de PTHi no mayor a dos veces el valor normal⁽⁹⁾.

-25(OH) vitamina D

Ya se mencionó que la deficiencia de vitamina D es prevalente desde etapas iniciales de la uremia. La vitamina D terapéutica está disponible como D2

(ergocalciferol) y como D3 (colecalfiferol). El reponer las reservas de vitamina D aumenta la producción de calcitriol y mejora el hiperparatiroidismo secundario⁽⁶⁾

-FGF23

Recientemente se describió una hormona, el factor de crecimiento de fibroblastos 23 (FGF23), que tiene un efecto fosfatúrico y de supresión en la producción de calcitriol, contribuyendo a la patogénesis del hiperparatiroidismo secundario⁽⁶⁾.

Se aumenta dramáticamente por osteocitos de pacientes con raquitismo hipofosfatémico y en aquellos con enfermedad renal crónica terminal. El FGF23 es una hormona importante en la regulación de los niveles de fosfato sérico.

Un mecanismo por el que FGF23 hace esto es por reducción de la expresión de los transportadores de sodio-fosfato dentro de las membranas del túbulo renal proximal de modo que se excreta más fosfato⁽¹¹⁾.

Por la regulación negativa de los cotransportadores de fosfato de sodio en el túbulo proximal, que causa una disminución en reabsorción de fosfato, lo que provoca fosfaturia y hipofosfatemia.

Un segundo mecanismo es mediante la inhibición de la expresión renal de 1- α -hidroxilasa lo que reduce los niveles de 1,25-dihidroxitamina [1,25 (OH) 2D] los niveles y por lo tanto reduce la cantidad de la absorción de fosfato en el intestino y hueso.^(12,13)

El FGF23 es una hormona fosfatúrica asociada con niveles bajos de calcitriol y raquitismo/osteomalacia en animales y humanos con función renal normal. Los niveles aumentan con la enfermedad renal. Valores elevados antes de iniciar tratamiento predicen resistencia de las glándulas paratiroides al tratamiento con esteroides de vitamina D^(6, 10).

El FGF 23 necesita Klotho, una proteína involucrada en los procesos de envejecimiento, como obligado cofactor al convertir su potencial receptor en altamente específico. El último es un transmembrana proteína que se expresa altamente en el riñón y, a un menor medida, en las glándulas de PTH y sirve como un obligado co-receptor, lo que permite FGF23 para interactuar con su receptor. Por lo tanto, Klotho es el modificador que dicta que tejidos responderán a FGF23.

Los estudios en animales mostraron que en el caso de anormal Klotho, el animal se comporta como si es deficiente en FGF23, exhibiendo un alto fosfato sérico y los niveles de calcitriol⁽¹⁵⁾

Los niveles del FGF23 en la enfermedad renal tardía se correlaciona con niveles séricos de fósforo. Los niveles de FGF23 comienzan a subir antes de que haya un aumento en el fósforo sérico (y / o PTH), en las primeras etapas de la insuficiencia renal.

El FGF23 inhibe la secreción de la PTH. Sin embargo, es importante recordar que el regulador principal en la secreción de PTH sigue siendo el calcio ionizado en suero.

Curiosamente, a pesar de que los receptores del FGF 23 están presentes en muchos tejidos, sólo los anteriormente citados responden a la hormona.

Numerosos estudios en pacientes con insuficiencia renal crónica, así como en aquellos con función normal del riñón mostró que una alta concentración de P en suero es asociado con calcificación prematura de la vasculatura y la muerte por eventos coronarios. Esta última es la causa principal de muerte en pacientes con insuficiencia renal crónica.^(14,16)

El efecto principal de FGF23 es el metabolismo del fosfato. La hiperfosfatemia inducida por suplementos de fosforo aumenta la secreción y niveles séricos elevados de FGF23, causando aumento fosfaturia y disminución de la producción de calcitriol. Con cifras menores en los niveles en sangre de este último, también reducirán la absorción de calcio y fosfato en el intestino, por lo que el efecto global de FGF23 será para restaurar y mantener la homeostasis de fosfato. En el lado opuesto, la dieta restringida de fosfato dará lugar a menores niveles en sangre de FGF23.^(12,17)

-Calcificaciones vasculares y de tejidos blandos

El diagnóstico de ERC-EMO incluye la detección de calcificaciones extraesqueléticas incluyendo cardiovasculares: arteriales, valvulares y miocárdicas y de tejidos blandos (calcifilaxia). La prevalencia de calcificación se incrementa con el descenso en la función renal y es mayor que en la población general.⁽⁸⁾

La calcificación cardiovascular se asocia con eventos adversos incluyendo eventos cardiovasculares y muerte. Se recomienda en uremia terminal realizar ecocardiograma y una placa abdominal lateral para evaluar si hay calcificaciones vasculares, mismas que tienen su origen desde la infancia^{(19, 20).}

La calcificación extraósea inicialmente se atribuyó a una sobresaturación en suero de los iones de calcio y fósforo. Sin embargo, en años recientes se ha visto que la calcificación tiene también proceso celular activo y que hay una sobrerregulación de los inductores de transformación osteogénica y formación de hidroxiapatita y las células de músculo liso vascular toman un fenotipo parecido al osteoblasto.

Algunos factores recientemente descritos, como son la fetuina A, la proteína de matriz GLA, la osteoprotegerina y los pirofosfatos tienen propiedades que inhiben la calcificación y están alterados en la uremia.⁽¹³⁾

Evaluación del hueso

-Densitometría ósea

Si bien la densitometría es el método más frecuente de valoración del estado óseo en niños y adultos, tiene una capacidad limitada para distinguir los efectos de la enfermedad renal en el hueso cortical y trabecular ⁽²¹⁾, de hecho en pacientes urémicos la densitometría no es la mejor manera de evaluar el daño óseo ⁽³⁾.

Recientemente Andrade y cols. hicieron un estudio comparando la densitometría ósea y la biopsia ósea metabólica en niños en diálisis, incluyeron a 20 pacientes, encontraron que 60% de los pacientes tenían enfermedad de bajo remodelamiento en la biopsia, mientras que la densitometría era normal casi en todos, concluyendo que la densitometría no contribuye a la evaluación del metabolismo óseo ⁽²²⁾.

-Biopsia ósea metabólica sin descalcificar con doble marcaje de tetraciclina

La biopsia ósea es el estándar de oro para hacer el diagnóstico de osteodistrofia renal^(3, 23,24). La ODR es una entidad compleja y los marcadores bioquímicos no siempre predicen la alteración ósea subyacente.

Las recientes guías KDIGO recomiendan ampliar el uso de este procedimiento, que si bien es invasivo, se realiza sin complicaciones y proporciona información insustituible ⁽³⁾. Se pueden distinguir dos tipos de actividad: modelamiento y remodelamiento. En ambos procesos se involucran los mismos tipos de células efectoras, los osteoclastos y osteoblastos, pero cambia su localización.

El principal efecto del remodelamiento es renovar el hueso, mientras que el modelamiento puede ocasionar rápidos cambios en forma, tamaño y masa. ⁽¹⁴⁾

El remodelamiento óseo es un proceso que se lleva a efecto en el hueso trabecular y cortical, por las unidades de remodelamiento óseo (URO) formadas por grupos multicelulares que reabsorben el tejido óseo y lo reemplazan por nuevo. Los defectos de remodelamiento que se encuentran en los pacientes pediátricos incluyen defectos de mineralización, alto remodelamiento por hiperparatiroidismo secundario o hueso adinámico. Además los pacientes urémicos pueden tener intoxicación por metales y éstos pueden ser causa de enfermedades de bajo remodelamiento. ⁽¹⁶⁾

Metabolismo mineral y óseo post-trasplante

Después de un trasplante renal exitoso los trastornos de metabolismo de calcio se corrigen parcial o totalmente; sin embargo puede persistir el hiperparatiroidismo secundario. Además puede presentarse enfermedad ósea inducida por disfunción tubular y/o relacionada a los medicamentos inmunosupresores ⁽³⁾.

Estudios en adultos han mostrado que los pacientes con TR tienen niveles de PTH, calcio y osteocalcina mayores que sujetos controles así como hipofosfatemia que es consistente con la persistencia de hiperparatiroidismo secundario.

Esto se presenta aún en aquellos pacientes con VFG normal lo cual indica que otros factores además de la función renal participan en la persistencia del hiperparatiroidismo, y podrían ser:

- 1) Tiempo y gravedad de la uremia
- 2) Tamaño de las paratiroides antes del trasplante
- 3) Pobre involución de las paratiroides hipertróficas debido a una alteración en la depuración del exceso de células por apoptosis ⁽²⁵⁾.
- 4) Tipo de hiperplasia paratiroidea, ya que el tipo nodular se asocia con una distribución menos uniforme en los receptores de calcitriol que el tipo hiperplasia difusa, ocasionando una menor inhibición con calcitriol⁽²⁶⁾.
- 5) Algunos pacientes tienen un crecimiento monoclonal del tejido paratiroideo y puede ser que no se de la involución de las glándulas después de que se corrigieron los factores que condicionaron el hiperparatiroidismo secundario ⁽²⁶⁾.
- 6) Puede haber polimorfismos genéticos que influyan en la evolución, como es el del receptor de calcitriol, se ha visto que los pacientes homo o heterocigotos para el alelo b tienen menor expresión del receptor de calcitriol que los homocigotos BB ⁽²⁷⁾.

Además de la PTH hay otros factores que regulan el remodelamiento óseo como son: calcitriol, factor de necrosis tumoral alfa y la interleucina 1 inducen que los osteoblastos en las superficies óseas produzcan IL6, IL11 y MCP1 y estas moléculas a su vez estimulan la diferenciación de los pro-osteoclastos en osteoclastos.

Por otro lado, los productos de la resorción ósea, el calcio, osteoprotegerin y el factor transformador de crecimiento beta limitan la función del osteoclasto, ocasionando depósito de hueso nuevo.

Existen pocos estudios en adultos y en niños que evalúen el metabolismo mineral pre y post TR. Velásquez Forero y cols. reportaron predominio significativo de adinamia ósea en 16 pacientes adultos con función renal normal biopsiados 84 meses post-trasplante ⁽²⁸⁾.

En niños, Koch Nogueira reportó a 41 pacientes que se estudiaron previo al TR, 17 recibieron un riñón prediálisis (grupo I) y 24 recibieron el injerto después de varios meses en diálisis (grupo II), los grupos se parearon por edad, causa de uremia, tipo de donador y esquema de inmunosupresión. Los pacientes con trasplante pre-diálisis tuvieron niveles de PTH menores que los niños con diálisis tanto pre-trasplante como a los tres meses post-TR, todos con función normal del injerto. Aquellos con hiperparatiroidismo secundario más grave tuvieron una menor involución de las paratiroides post-TR ⁽⁴⁾.

Sánchez y col. hicieron biopsia ósea metabólica en 47 niños a los 3.2 ± 1.7 años post-TR, 23% tenían hiperparatiroidismo, 66% hueso normal y 11% lesiones adinámicas. Los niveles séricos de PTH no predijeron la lesión ósea ⁽²⁹⁾.

Inmunosupresión y metabolismo mineral

El número y función de las células presentes en el microambiente óseo determinan la homeostasis del hueso, y está regulado por hormonas, factores presentes en el microambiente y por proteínas intracelulares.

Esteroides

Los glucocorticoides tienen acciones únicas en el hueso y la exposición continua a esteroides lleva a osteoporosis. Condicionan pérdida de hueso, y aún dosis modestas, consideradas en el rango fisiológico, incrementan el riesgo de fracturas osteoporóticas.

Los esteroides tienen efectos directos en hueso entre los que destacan :

- Incremento en la osteoclastogénesis
 - Cambios en la duración del osteoclasto
 - Cambio en la diferenciación celular hematopoyética a osteoclasto
 - Acortamiento de la vida de osteoblastos maduros y osteocitos
 - Disminución en la función osteoblástica y la transcripción de IGF I
- También tienen efectos indirectos, que afectan el metabolismo mineral
- Resistencia al calcitriol
 - Disminución en la absorción intestinal de calcio
 - Hipercalciuria
 - Hipogonadismo

Inhibidores de calcineurina

La ciclosporina (CsA) y el tacrolimus (Tac) son potentes inmunosupresores que inhiben la calcineurina y de esta manera impiden la translocación del Factor nuclear de las células T activadas al núcleo en donde promueve transcripción de RNA de los factores necesarios para la activación y proliferación de los Linfocitos T.

El efecto en hueso de estos medicamentos se describió inicialmente en modelos animales, en donde pérdida significativa de la masa trabecular y cortical ósea después de semanas de tratamiento, este efecto es reversible y dependiente de la dosis. En la histomorfometría se encuentra alto remodelamiento⁽³²⁾.

En la clasificación histológica de las osteodistrofias renales seguimos las sugeridas por el Dr. Sherrard (1991), el cual tiene en cuenta para tal propósito 3 parámetros:

- a) El Area de fibrosis (%)
- b) Area de osteoide (%)
- c) Velocidad de formación del hueso en micras³ x micras²/año

Con esto se obtienen 5 imágenes histológicas de las cuales dos son de alto remodelamiento (osteítis fibrosa y enfermedad ósea mixta) y tres de bajo remodelamiento (enfermedad moderada, enfermedad adinámica y raquitismo/osteomalasia) ⁽¹¹⁾

En general, esta clasificación depende de la remodelación ósea y de la mineralización del osteoide. De esta manera obtendremos alto remodelamiento, de remodelamiento normal o bajo.

En la de alto remodelamiento (osteítis fibrosa y enfermedad mixta) se caracterizan por alta cantidad de unidades de remodelamiento óseo acompañadas de fibrosis peritrabecular y de osteoide normal o moderadamente aumentado, con una velocidad de formación ósea mayor de $42 \text{ micras m}^3 \text{ m}^2 \text{ año}$ acompañadas todas de alta celularidad ósea. ⁽¹¹⁾

En la enfermedad ósea mixta se caracteriza además de un defecto de la mineralización, las que exhiben una cantidad de osteoide aumentada.

Las de bajo remodelamiento se caracterizan por una celularidad ósea disminuída, son generalmente osteopénicas, baja producción de osteoide, sin fibrosis peritrabecular y en la moderada, la velocidad de formación del hueso es normal. Mientras que el cuadro de la adinámica es semejante, excepto que la velocidad de formación del hueso es baja.

El raquitismo/osteomalacia contiene todo lo anterior descrito pero con un volumen óseo incrementado (mayor de 10 micras y una mineralización MLT (por sus siglas en ingles Mineralizacion Late Time) mayor de 28 días) ⁽¹¹⁾

La guía de práctica clínica 2009 para el diagnóstico, evaluación, prevención, y el tratamiento de la enfermedad renal crónica y enfermedad ósea mineral (CKD-MBD) emitido por la organización mundial de enfermedades del riñón (KDIGO) ha adoptado la propuesta anterior de la clasificación de osteodistrofias renales para utilizar una nueva definición para el componente de este trastorno.

La nueva definición hace hincapié en la utilidad de evaluar no sólo el recambio óseo (T) turnover por sus siglas en inglés, sino también la mineralización (M) y el volumen (V), los otros dos descriptores histológicos principales de enfermedad de los huesos. Esta evaluación es más completa (sistema de TMV) y es la que actualmente se recomienda en la interpretación de biopsias óseas para todos los pacientes con ERC. ⁽¹¹⁾

En este estudio se incluyen valores normativos de la histomorfometría en niños sanos los cuales se comparan con pacientes con osteodistrofia renal. Se muestran en la tabla 2 la clasificación histológica TMV y en la tabla 3 los parámetros histomorfométricos más comúnmente usados.

Tabla 2 Clasificación histomorfométrica TMV ⁽⁴⁰⁾

Remodelación	Mineralización	Volumen
Baja		Baja
Normal	Normal	Normal
Alta	Anormal	Alta

Tabla 3 Parámetros histomorfométricos más comúnmente usados ⁽⁴⁰⁾

Parámetros estructurales	Abreviatura	Significado
Anchura cortical (mm)	CtWi	Distancia entre las superficies subperióstica y endocortical
CtBAr (mm²)	CtBAr	Perímetro Cortical /desarrollo cortical
Ct. Porosidad	Ct.Po	Porcentaje de agujeros intracorticales en la zona cortical total
Ct. osteocitos (mm²)	CTOt	Osteocitos Ct numero/mm ²
Volumen óseo/volumen de tejido (%)	BV/TV	(área del hueso/área del tejido) x 100
Espesor trabecular (µm)	Tb.Th	Distancia trabécula en individuo promedio
Numero trabecular (/mm)	Tb.N	Es el número de trabéculas de una línea por milímetro de su longitud
Parámetros de formación estática		
Grosor de osteoide (µm)	OTh	Es el espesor medio del osteoide en la superficie trabecular
Superficie del osteoide /superficie del hueso (%)	OS/BS	Porcentaje de superficie ósea cubierta por osteoide
Volumen de osteoide/volumen de hueso (%)	OV/BV	Porcentaje de volumen de hueso que contiene osteoide
Superficie osteoblastica/superficie de hueso(%)	Ob.S/BS	Porcentaje de superficie ósea cubierta de osteoblastos
Grosor de la pared (µm)	W.Th.	Nuevo hueso formado por unidad de remodelación
Parámetros de formación dinámicos		
Superficie de mineralización/superficie del hueso (%)	MS/BS	Porcentaje de la superficie del hueso que muestra la actividad de mineralización(MS= longitud de la

		etiqueta de línea doble actividad, más de la mitad de la longitud única etiqueta)
Tasa de aposición mineral ($\mu\text{m}/\text{d}$)	MAR	Distancia entre dos etiquetas de tetraciclina que dividen el intervalo en días entre las etiquetas
Tasa de formación de hueso/superficie de hueso ($\mu^3/(\mu^2/\text{year})$)	BFR/BS	Indica la superficie del hueso trabecular y la actividad de remodelación ósea
Tiempo de retraso de mineralización (d)	MLT	Intervalo de tiempo entre la deposición de osteoide y su mineralización
Tiempo de maduración del osteoide (d)	Omt	tiempo de maduración del osteoide (estos tres últimos parámetros se derivan matemáticamente a partir de estas medidas dinámicas primarias)

PARAMETROS HISTOMORFOMETRICOS ESTATICOS DE RESORCION OSEA

Erosión superficial	ES/BS %	Erosión en la superficie trabecular
Superficie de osteoblastos/superficie ósea de las espículas/superficie ósea	OcS/BS %	Cantidad de osteoblastos en la periferia
Volumen de fibrosis peritrabecular/volumen de tejido	Fb.V/TV %	Presencia o ausencia de fibrosis peritrabecular

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La osteodistrofia renal se presenta en todos los pacientes urémicos, hay poca información sobre el tema en niños. Los pacientes con trasplante renal también presentan osteodistrofia aún con función normal del injerto y se ha atribuido a los medicamentos inmunosupresores (esteroides e inhibidores de calcineurina).

Por lo anterior es necesario conocer la prevalencia y evolución de osteodistrofia al momento del trasplante y post-trasplante renal en los niños así como los marcadores bioquímicos como el FGF23 así como su correlación con la histología ósea.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

El valor de FGF23 al trasplante se relaciona con los marcadores bioquímicos de ERC MBD (Por sus siglas en inglés parathormona, calcio y fósforo)?

JUSTIFICACIÓN

En nuestro país no existen estudios de alteraciones de metabolismo óseo correlacionados con la histomorfometría al momento del trasplante renal con seguimiento post-trasplante en niños.

Conocer las alteraciones bioquímicas e histológicas permitirá normar criterios específicos de diagnóstico y tratamiento para evitar complicaciones óseas y de otros órganos a largo plazo.

OBJETIVO GENERAL

Conocer la prevalencia en nuestro hospital y el tipo de osteodistrofia renal pre-trasplante y su evolución post-trasplante, mediante marcadores bioquímicos como el FGF-23, PTH, Calcio y fósforo y la correlación con la histomorfometría ósea en hueso sin descalcificar y previo marcaje con tetraciclina

Objetivos específicos:

- 1) Determinar las alteraciones bioquímicas y de hormonas calciotropas pre y post-trasplante renal: PTH, FGF-23
- 2) Investigar la evolución cronológica de los marcadores bioquímicos de remodelamiento óseo post-trasplante y su relación con la función del injerto
- 3) Determinar la evolución antropométrica de los niños post-trasplante renal

HIPOTESIS

Estudio piloto.

Esperamos que aproximadamente 80% de los pacientes tengan osteodistrofia renal pre-trasplante así como elevación serológica del FGF23 inversa a la filtración glomerular. Así mismo, se espera disminución del mismo posterior al trasplante y su correlación histológica en los hallazgos de la biopsia renal.

METODOLOGIA

Se invitó a participar a todos los pacientes con insuficiencia renal crónica terminal menores de 17 años que fueron estudiados para recibir un primer trasplante renal. Dos semanas antes ó en la fecha del trasplante renal se realizó:

- Biopsia ósea metabólica previo doble marcaje de tetraciclina
- También se tomaron los siguientes exámenes en el momento de las biopsias óseas inicial así como a los 3, 6, y 12 meses post-trasplante:
 - Sangre: Creatinina, sodio, potasio, cloro, CO₂ total, Calcio, Fósforo, Magnesio, Fosfatasa alcalina, Fosfatasa alcalina fracción ósea, albúmina sérica, hormonas calciotrópas:, paratohormona,FGF-23
 - Antropometría
 - Calculo de tasa de filtración glomerular por Shuartz

Criterios de inclusión:

1. Pacientes menores de 17 años con insuficiencia renal crónica que recibieron trasplante renal de donador vivo relacionado
2. Receptores de primer injerto renal
3. Firma de documento de consentimiento y asentimiento informado.
- 4.

Criterios de exclusión:

1. Pacientes que previo a la uremia tuvieron alteraciones del metabolismo óseo como por ejemplo: Raquitismo hipofosfatémico, acidosis tubular renal congénita, litiasis renal o nefronoptisis.

Criterios de eliminación:

1. Pacientes que no aceptaron la toma de biopsia ósea de seguimiento
2. Pérdida del injerto
3. Reducción de velocidad de filtración glomerular < 40 ml/min./1.73 m² SC en forma permanente
4. Complicaciones o condiciones que impidieron la realización de la toma de biopsia en un periodo de tres meses posterior al tiempo programado.

1) Marcadores bioquímicos de remodelamiento óseo:

En sangre:

- a) Calcio, fósforo, creatinina, fosfatasa alcalina total y ósea.
- b) Hormonas calciotrópicas: Paratohormona y FGF23

El calcio y el magnesio se midieron por técnicas de espectrofotometría de absorción atómica. El fósforo fué determinado cuantitativamente usando fosfomolibdato y espectrofotometría del complejo. La fosfatasa alcalina total (FAT) y su fracción termolábil óseo (FAO) se realizó por determinación espectrofotométrica de Gutman y su isoenzima ósea con el método desnaturalización por calentamiento. Las hormonas calciotropas (hormona paratiroidea) se determinaron a través de electroquimiluminiscencia.

Función renal

La función renal pre -trasplante renal se valoró por estimación de la velocidad de filtración glomerular (eVFG) de acuerdo a la fórmula de Schwartz:

$eVFG (ml/min/1.73 m^2) = kL / S_{cr}(mg/dL)$, donde:

L : talla en centímetros, S_{cr} : creatinina sérica, k : valor de la constante de 0.55 para niños y niñas adolescentes, y de 0.7 para varones adolescentes ⁽²³⁻²⁵⁾.

2) Toma de biopsia:

Bajo anestesia general y previo doble marcaje con tetraciclina (1 g tomado diariamente por 2 días), separada con un intervalo de 10 días libres de medicamento y repitiendo la dosis por 2 días, seguida de la toma de biopsia ósea 48 o 72 hr después de la doble marca con tetraciclina.

Las biopsias se obtuvieron bajo anestesia general de región transiliaca con trocar Trephine de Bordier (7 a 8 mm de diámetro interno) a 2 cm por debajo y atrás de la cresta iliaca anterior y superior a todos los 16 niños. No se notó efecto alguno colateral. El fragmento obtenido por biopsia se fijo en alcohol al 40% y se almacenó en el laboratorio a temperatura ambiente. Todas fueron deshidratadas en alcoholes con concentraciones ascendentes, lavadas con xileno e incluidas sin descalcificar en metilmetacrilato. Se obtuvieron cortes de 4 a 5 micras de grueso en un micrótopo de trabajo duro. Los cortes fueron desplastificados con alcohol glicolisado de acetato monoetilenico con el objeto de obtener tinciones óptimas. Ellos se tiñeron con tricromico de Goldner, azul de toluidina y uno tercero sin teñir para observarlo bajo luz fluorescente.

Histomorfometria

El análisis histomorfométrico se hizo con una lámpara digitalizada y con un software para medidas osteometricas (Osteometrics, Atlanta, GA) e interpretada con la nomenclatura recomendada por el Comité de la Sociedad Americana para la Investigación Mineral Ósea.

Las medidas histomorfométricos se valoraron en corte dimensionales y tridimensionales recomendadas por dicho Comité. El estudio se hizo valorando cuatro parámetros básicos: estructural, de resorción ósea, de formación estática ósea y de formación dinámica ósea.

En nuestro laboratorio se usan más de 20 parámetros para este propósito, pero en el presente estudio mostraremos los 7 parámetros utilizados para la clasificación de las osteodistrofias renales y para la clasificación reciente usando la nomenclatura TMV (remodelación, mineralización y volumen).

En los parámetros estructurales tabla 1 mencionaremos el volumen de hueso trabecular (BV/TV %) que es el por ciento de total de medula ósea ocupada por hueso trabecular.

En los parámetros de resorción ósea mencionaremos la fibrosis peritrabecular (Fb), que es un hallazgo histológico que generalmente acompaña a los estados de alta resorción como fibrosis peritrabecular (se valora como presente o ausente).

En los parámetros de formación estática se estudió el grosor del osteoide (OTh μ) que es la distancia entre la superficie trabecular cubierta con osteoide y el hueso mineralizado. También mencionamos el volumen de osteoide/volumen óseo (OV/Bb %) que es el por ciento del volumen óseo constituido por osteoide.

En los parámetros dinámicos de formación se utilizaron el tiempo de mineralización (MLT/día), que significa el intervalo de tiempo entre el depósito de matriz ósea y su mineralización.

El tiempo que toma la maduración del osteoide (Omt/día) que es el intervalo de tiempo entre el depósito de osteoide y su preparación para ser mineralizado. Finalmente se menciona la velocidad de formación ósea relacionada con la superficie ósea (BFR/BS $\mu^3 \times \mu^2 / \text{año}$), que significa la actividad de la remodelación ósea..

Se reportaron como valores normales por edad lo reportado por Glorieux y cols y con niños aparentemente sanos en nuestro laboratorio⁽²⁶⁾.

La biopsia ósea es un método prácticamente INOCUO. En el mundo se han realizado sobre 10,000 estudios de este tipo y nosotros llevamos en nuestro hospital 108 biopsias, sin que nunca a la fecha se haya reportado alguna complicación menor y menos una mayor.

Antropometría

- **Peso**

Los niños y adolescentes fueron pesados en ropa interior por medio de una báscula calibrada. El niño se puso de pie sobre el centro de la plataforma de la báscula previamente calibrada procurando no moverse para evitar errores en la medición. La posición de los brazos es a los costados y la vista dirigida al frente. Se tomó la medición observando la escala de frente y no de costado, para evitar errores. El peso se reporta en kilogramos (kg)

- **Estatura**

Antes de tomar la estatura del paciente, se dejó libre la cabeza de cualquier tipo de adorno o peinado que pudiera alterar la medición. La medición se realizó por medio de un estadímetro, para ello el niño se quitó los zapatos y se le colocó en posición erguida con los talones juntos y pegados a la pared y con las puntas de los pies ligeramente separadas formando un ángulo de 60° aproximadamente. La cabeza, la parte trasera de los hombros y los glúteos tocaron la superficie vertical de la pared y se alineó la cabeza conforme al plano horizontal de Frankfort, formando un ángulo de 90°, manteniendo la vista al frente, los hombros relajados y los brazos a los costados. Se tomó la medición de la estatura del niño, reportando el dato en centímetros (cm).

Los resultados antropométricos se compararon con los valores normales y se expresaron como puntaje de desviación estándar (SDS) de acuerdo a la siguiente fórmula:

$$\text{SDS} = (X - X_i) / \text{SD}_i$$

Donde X es el valor para el paciente en particular, X_i el valor promedio para la población normal de referencia del mismo género y edad, SD_i es la desviación estándar de los controles normales.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se incluyeron 31 pacientes en el estudio.

Se realizó estadística descriptiva, expresando los datos como promedio \pm desviaciones estándar para variables con distribución normal y medianas con rangos para variables con distribución anormal. Los cambios bioquímicos pre y post-trasplante se analizaron con ANOVA de muestras repetidas. También se analizaron los valores pre y post-TR por t de student pareada si las variables tienen distribución normal o bien con la prueba de rangos de Wilcoxon en el caso de distribución no semejante a la normal. Se hizo un análisis de correlación para evaluar la relación entre la función del injerto (adecuada o no) con los marcadores bioquímicos. Se consideró una $p < 0.05$ como estadísticamente significativa.

Por tratarse de un estudio piloto, se hizo un cálculo del poder del estudio.

DEFINICION DE VARIABLES

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento del paciente hasta el momento de inclusión al estudio	Cuantitativa continua	Meses
Género	Condición orgánica que distingue al hombre de la mujer	Cualitativa nominal	Dicotómica: Masculino o Femenino
Causa de uremia	Nombre de la enfermedad que lo llevó a insuficiencia renal terminal	Cualitativa nominal	Estructural, Glomerulonefritis, enfermedad renal hereditaria, desconocida, otras
Modalidad de diálisis	Tipo de terapia de sustitución renal	Cualitativa nominal	Dicotómica: Diálisis peritoneal o hemodiálisis
Tiempo en diálisis	Tiempo transcurrido desde el inicio en programa de diálisis (peritoneal o hemodiálisis) hasta el momento de inclusión al estudio	Cuantitativa continua	Meses
Peso	Fuerza con la que atrae la tierra a un cuerpo. En las cercanías de la superficie terrestre, la aceleración es	Cuantitativa continua	Kg

	constante, por lo que el peso de una persona es proporcional a su masa		
Talla	Estatura	Cuantitativa continua	Cm
Dosis acumulada de esteroides	Se hará un cálculo de la dosis total de esteroides recibida en 18 meses	Cuantitativa continua	mg/kg
Creatinina sérica	Niveles de creatinina en suero	Cuantitativa continua	mg/Dl
Sodio sérico	Niveles de sodio en suero	Cuantitativa continua	mEq/L
Potasio sérico	Niveles de potasio en suero	Cuantitativa continua	mEq/L
CO2 total sérico	Niveles de CO2t en suero	Cuantitativa continua	mEq/L
Calcio total sérico	Niveles de calcio en suero	Cuantitativa continua	mg/Dl
Fósforo sérico	Niveles de fósforo en suero	Cuantitativa continua	mg/Dl
Magnesio sérico	Niveles de magnesio en suero	Cuantitativa continua	mg/dL
Fosfatasa alcalina	Niveles de fosfatasa alcalina en suero	Cuantitativa continua	U/L
Fosfatasa alcalina fracción ósea	Niveles de fosfatasa alcalina ósea en suero	Cuantitativa continua	U/L
Albúmina sérica	Niveles de albúmina sérica en suero	Cuantitativa continua	mg/Dl
Paratohormona sérica	Niveles de PTH en suero, por radioinmunoanálisis	Cuantitativa continua	pg/mL
Velocidad de filtración glomerular	La función renal pre - trasplante renal se valorará por estimación de la velocidad de filtración glomerular (eVFG) de acuerdo a la fórmula de Schwartz: $eVFG \text{ (ml/min/1.73 m}^2\text{)} = \frac{kL}{S_{cr} \text{ (mg/dL)}}$ donde: L : talla en centímetros, S_{cr} : creatinina sérica, k : valor de la constante de 0.55 para niños y niñas adolescentes, y de 0.7 para varones adolescentes.	Cuantitativa continua	ml/min/1.73m ² SC

Histomorfometria ósea	Hallazgos en la biopsia ósea metabólica con doble marcaje de tetraciclina	Cuantitativa	De intervalo y de razón
------------------------------	---	--------------	-------------------------

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Las biopsias óseas fueron tomadas bajo sedación con anestesia local por personal experto. Se considera un estudio de riesgo mayor que el mínimo ya que se contempla la realización de dos tomas de biopsia ósea metabólica con marcaje con tetraciclina, sin embargo la información proporcionada permite proporcionar al paciente un diagnóstico preciso de la osteodistrofia renal y de esta manera recibir el tratamiento adecuado en forma oportuna. La información obtenida permite profundizar en el conocimiento de la fisiopatología de la osteodistrofia renal y así idear estrategias de prevención y tratamiento que sean útiles en la población pediátrica.

Las dosis y el tiempo utilizado de tetraciclina para el marcaje del hueso no tienen ninguna secuela sobre los dientes, sobre la colestasis hepática ni sobre el injerto renal.

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD

El tejido óseo fue manejado en el Laboratorio de Nefrología y Metabolismo Mineral de nuestro Instituto.

Las muestras de sangre empleadas para el estudio fueron tomadas en el laboratorio de Nefrología de acuerdo a los estándares establecidos, el personal a cargo usó bata y guantes para su protección, las muestras fueron trasladadas al laboratorio de Investigación en Nefrología en una gradilla. Los desechos líquidos obtenidos del procesamiento de muestras sanguíneas fueron colocadas en recipiente de plástico rotulados con el tipo de desecho de que se trate, con respecto a los desechos sólidos generados se colocaron en bolsas rojas rotuladas con el tipo de desecho de que se trate. La orina se desecha en contenedores plásticos de color amarillo.

Fueron generadas las solicitudes necesarias y se enviaron al departamento de Control Ambiental de nuestra institución, para la recolección y eliminación correspondiente de cada uno de los desechos generados.

RESULTADOS

Se incluyeron 31 pacientes, la demografía se representa en el cuadro 1. La edad promedio fue de 14.5 ± 3.5 años. Predominó el sexo femenino (52%). De los 31 pacientes, 18 tenían diálisis peritoneal (58%); ocho, hemodiálisis (25%); y cinco pacientes recibieron trasplante prediálisis (16%) (cuadro 1).

Al momento del trasplante todos los pacientes recibían terapia sustitutiva con multivitaminas: 26/31 recibían eritropoyetina, 30/31 recibían carbonato de calcio como quelante de fosfato y 29/31 tratamiento con calcitriol.

Este tratamiento se suspendió al día siguiente del trasplante renal. Todos recibieron inducción con basiliximab y triple esquema con prednisona, micofenolato de mofetilo y tacrolimus. Una paciente cambió a ciclosporina antes de tres meses debido a que presentó diabetes mellitus postrasplante.

Las variables bioquímicas estudiadas al momento del trasplante renal, así como a los 6 y 12 meses de seguimiento, se muestran en el cuadro 2. Como se esperaba, los niveles de creatinina sérica y la eVFG mejoraron en forma significativa en todos los pacientes.

Los pacientes con hipofosfatemia post-trasplante tenían niveles más altos de FGF23 al trasplante (1476 ± 514 pg / ml) frente a pacientes sin hipofosfatemia (803 ± 265 pg / ml), $p = 0,02$ (figura 1).

La tasa de filtración glomerular media a los 12 meses post-trasplante fue de 87 ± 17 ml/min/1.73m² por la fórmula Schwartz. La PTH antes del trasplante era de <150 pg/ml en un 58%, > 300 pg un 42%, y sólo 12% de PTH entre 150-300 pg / ml.

Doce pacientes (37,5%) presentaron hipofosfatemia post-trasplante y cinco pacientes hipomagnesemia. (cuadro 3).

Los valores de FGF23 al trasplante fueron 341 pg / ml (rango de 23 a 3864) y se redujeron significativamente después de 12 meses post-trasplante (mediana 60, rango de 2,5 a 2.312 pg / ml).

El calcio sérico incrementó de 8.6 ± 1.4 mg/dl al trasplante a 9.46 ± 0.5 mg/dl a los 6 meses post-TR y a 9.47 ± 0.6 mg/dl a los 12 meses post-TR ($p = 0.01$). En contraste, el fósforo y el magnesio disminuyeron en forma significativa.

Al momento del trasplante renal, 12 pacientes presentaban hipocalcemia, con calcio sérico total menor de 8.8 mg/dl (en promedio 7.5 ± 0.9 mg/dl), y tres pacientes presentaban hipercalcemia, con calcio sérico superior a 10.3 mg/dl. En el seguimiento, tres pacientes presentaron hipocalcemia no tan acentuada (8.5 ± 0.2 mg/dl).

La velocidad de filtración glomerular tuvo una correlación positiva con el calcio sérico y negativa con el fósforo y magnesio séricos ($p < 0.05$). (figura 3).

Se encontró una correlación negativa entre los niveles de tacrolimus y magnesio sérico (figura 4A), así como entre calcio y fósforo sérico (figura 4B) y positiva entre fósforo y magnesio sérico (figura 4C) y fosfatasa alcalina *versus* magnesio sérico (figura 4D). No se observó relación entre los niveles de tacrolimus y otras variables estudiadas, ni entre la dosis ponderal de prednisona a los 6 y 12 meses con las variables estudiadas (no se muestran resultados).

Antes del trasplante renal se observó que 16 pacientes presentaban valores de PTH < 150 ng/ml (51.6%), lo que sugería adinamia ósea; 12 pacientes (38.8%) presentaron un estado de hiperparatiroidismo con valores de PTH > 300 ng/ml; y sólo tres pacientes (9.6%) presentaron PTH en los límites recomendados (entre 150 y 300 ng/ml) (figura 3).

Doce pacientes presentaron hipofosfatemia durante el seguimiento y 10 hipomagnesemia. Ameritaron tratamiento sustitutivo con sales de fosfato y magnesio.

La proporción de pacientes con hipofosfatemia e hipomagnesia postrasplante se muestra en el cuadro 3.

Los pacientes con niveles recomendados de PTH no presentaron hipofosfatemia o hipomagnesemia durante el seguimiento. Los pacientes con niveles bajos de PTH tendieron a presentar hipofosfatemia, mientras que los que tenían niveles de PTH mayores de 300 pg/ml tendieron a presentar hipomagnesemia. Sin embargo, la diferencia no resultó estadísticamente significativa.

A los 12 meses postrasplante, tres pacientes persistían con hipofosfatemia y cinco con hipomagnesemia (cuadro 3).

En cuanto al crecimiento, todos los pacientes mejoraron el valor Z de peso en forma significativa, aunque no se observó mejoría en la talla (cuadro 4). Estos resultados no cambian si los pacientes se estratifican según las cifras de PTH basales.

Al clasificar a los pacientes entre los que presentaron hipofosfatemia postrasplante y los que no, los niños que no desarrollan hipofosfatemia sí presentaron un incremento significativo en el valor Z de talla. En ambos grupos se observó un incremento significativo en el peso.

Cabe señalar que todos los niños tuvieron afección ósea.

En el cuadro 5 se describe la clasificación histomorfométrica con la clasificación clásica de Sherrard y en el cuadro 6 muestra los resultados que se obtuvieron en la biopsia ósea pretrasplante en 21 pacientes. La lesión más frecuentemente en la clasificación de goodman fue adinamia en un 43%.

En relación a la clasificación TMV, la mayoría tuvo bajo remodelamiento en un 66%. En cuanto al volumen fue alto en 14 niños (66.6%) y normal en 2 casos (89.5%).

En la figura 2 se muestra la correlación entre el FGF 23 basal y el P a los 12 meses postrasplante renal encontrando una relación positiva estadísticamente significativa.

En el cuadro 7 se comparan resultados de biopsias óseas realizadas en niños normales con los parámetros óseos histomorfométricos más importantes comparados en niños con enfermedad renal crónica al trasplante. Se encontró el MLT estadísticamente significativo, demostrando con esto que el tiempo de mineralización que toma el osteoide es prolongado comparado con niños normales. Así mismo el volumen óseo/volumen de tejido (BB/TV/) demuestra que hay mayor cantidad de niños con hueso normal o aumentado.

En la figura 5 se muestra fotografía de adinamia ósea/enfermedad moderada en la cual hay actividad de las unidades de remodelamiento óseo baja (no osteoblastos, no osteoclastos, no fibrosis peritrabecular y escasa producción de osteoide. La velocidad de formación ósea es baja o normal (4X).

En la figura 6 se muestra una enfermedad mixta ósea donde se muestra una imagen de alto remodelamiento con unidades de remodelamiento óseo aumentadas, producción de osteoide abundante, hiperplasia células ósea y fibrosis peritrabecular, osteoide aumentado por defecto de su mineralización.

En la figura 7 se muestra un hiperparatiroidismo. Se observan unidades de remodelamiento óseo alto o aumentado, hiperplasia celular ósea y fibrosis peritrabecular. Se observa también osteoide normal o bajo.

En la figura 8 se observa Raquitismo/Osteomalasia Se observa una enfermedad de bajo remodelamiento, atrofia de células óseas, abundante presencia de osteoide (mayor de 10 micras de ancho) y el MLT prolongado mayor de 28 días, sin fibrosis peritrabecular.

DISCUSIÓN

La enfermedad renal crónica ocasiona múltiples alteraciones en el metabolismo mineral, que son de especial importancia en la edad pediátrica.

Cuando los niños están creciendo, deben ganar la masa ósea que tendrán en la edad adulta, por lo que se considera un periodo crítico para la salud ósea.

El FGF23 se relaciona con morbilidad en general en pacientes con ERC. Los niveles de FGF 23 se incrementan progresivamente a lo largo de todo el

espectro de la ERC. El FGF23 alcanza un incremento significativo a partir del estadio 3 KDOQUI de la ERC.

En el presente trabajo se observó que, en el momento del trasplante renal, únicamente 9.6% de los pacientes presentaron valores de PTH en el rango recomendado para la enfermedad renal terminal. La PTH comienza a aumentar desde que cae la velocidad de filtración glomerular por debajo de 60 ml/min/1.73m²SC.¹

La hiperfosfatemia contribuye al hiperparatiroidismo secundario, ya que disminuye tanto la 1,25 dihidroxivitamina D como los niveles de calcio ionizado, además de ser un estímulo directo para la secreción de PTH.

La hipofosfatemia contribuye al desarrollo de hiperparatiroidismo secundario y se ha relacionado con la mortalidad.

En niños, la hipofosfatemia lleva al raquitismo y al retraso en el crecimiento. En el presente trabajo es evidente que aquellos pacientes que desarrollaron hipofosfatemia en el postrasplante, no crecieron de forma adecuada después de 12 meses, sin importar la duración de la hipofosfatemia.

La velocidad de filtración glomerular tuvo una correlación positiva con la cifra de calcio sérico y negativa con el fósforo, como se ha descrito en otros estudios que han evaluado el metabolismo mineral óseo en pacientes con enfermedad renal. Es importante considerar que, a pesar de que los pacientes incluidos en el presente estudio tuvieron un trasplante renal exitoso, la eVFG a los 12 meses fue de 88 ± 19 ml/min/1.73m²SC aunque sabemos que, en forma inexorable, irán perdiendo función renal a largo plazo, y continuarán siendo enfermos renales crónicos.

Cabe mencionar que la dosis de tacrolimus se ajustó para alcanzar los valores en valle objetivo entre 5 y 10 ng/ ml, según el tiempo postrasplante.

La hipomagnesemia se ha relacionado con el uso de inhibidores de calcineurina. Tanto la ciclosporina como el tacrolimus aumentan la excreción urinaria de magnesio, al parecer por un efecto inhibitorio sobre el receptor de vitamina D y, de manera independiente, de los niveles de PTH.

Este efecto es más pronunciado con la ciclosporina.¹ La presencia de hipomagnesemia se ha asociado con el desarrollo de diabetes mellitus postrasplante.²

Para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario se cuenta con los análogos de la vitamina D.

El más ampliamente utilizado por su bajo costo es el calcitriol; sin embargo, el tratamiento con dosis excesiva de calcitriol y el uso de quelantes de fosfato con

calcio favorecen el desarrollo de la enfermedad ósea de bajo remodelamiento, como al parecer sucedió con estos pacientes, ya que 51.6% presentó niveles de PTH por debajo de 150 pg/mL al momento del trasplante.

La lesión ósea mayormente encontrada fue la adinamia ósea lo que puede correlacionarse con el uso de los análogos de vitamina D. Se planea realizar biopsia ósea 18 meses después del trasplante.

CONCLUSIONES

Un tercio de los pacientes pediátricos desarrollan hipofosfatemia post-trasplante y estos pacientes no ganaron talla en el postrasplante.

Todos los pacientes tuvieron afección ósea, siendo más frecuente las de bajo remodelamiento, entre ellas la adinamia ósea en un 43%.

El 58% de los pacientes presentaron bajos valores de PTH pretrasplante. El FGF23 disminuye significativamente después del trasplante renal exitoso. Los niveles de FGF23 al trasplante fueron significativamente mayores en los pacientes con hipofosfatemia post-trasplante.

Encontramos también que existe una correlación negativa entre los niveles de tacrolimus y el magnesio sérico.

Se considera que es necesario vigilar y tratar oportunamente las alteraciones minerales en el postrasplante renal.

Algunos pacientes pueden requerir análogos de vitamina D diferentes del calcitriol, así como quelantes de fosfatos sin calcio para evitar lesiones de bajo remodelamiento. Otros pueden requerir tratamientos como bifosfonatos.

Se requieren más estudios para evaluar las posibles intervenciones y sus efectos sobre el hueso, el crecimiento, la función del injerto y el riesgo cardiovascular a largo plazo.

CRONOGRAMA

2012

	En e	Fe b	Ma r	Ab r	Ma y	ju n	Ju l	Ag o	Sé s	Oc t	No v	Di c
Captura de pacientes	Xx	Xx	Xx x	Xx x	Xxx	xx	Xx	xxx	Xx	xx	Xx x	Xx
Toma y procesamiento de biopsia ósea metabólica	Xx	Xx	Xx	Xx	Xxx	xx	Xx	Xx	Xx	xx	Xx	Xx
Toma de muestras de sangre y orina	Xx	Xx	Xx	Xx	Xx	xx	Xx	Xx	Xx	xx	Xx	Xx
Procesamiento de muestras			Xx	Xx	Xx	xx	Xx	Xx	xx	xx	Xx	Xx
Análisis preliminar								Xx	xx	xx	Xx	Xx
Presentación y difusión de resultados preliminares								Xx	xx	xx	Xx	Xx

2013

	en e	Fe b	Ma r	Ab r	Ma y	ju n	Ju l	Ag o	Sé s	Oc t	No v	Di c
Captura de pacientes	Xx	Xx	Xx x	Xx x	xxx	xx	Xx	xxx	xx	xx	Xx x	Xx
Toma y procesamiento de biopsia ósea metabólica	Xx	Xx	Xx	Xx	xxx	xx	Xx	Xx	xx	xx	Xx	Xx
Toma de muestras de sangre y orina	Xx	Xx	Xx	Xx	Xx	xx	Xx	Xx	xx	xx	Xx	Xx
Procesamiento de muestras			Xx	Xx	Xx	xx	Xx	Xx	xx	xx	Xx	Xx
Análisis de								Xx	xx	xx	Xx	Xx

resultados												
Presentación y difusión de resultados finales								Xx	xx	xx	Xx	Xx

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

No se cuenta con estudio en México de valores normales de histomorfometría ósea en niños, usamos sin embargo los valores reportados en 58 niños canadienses ⁽²⁶⁾ además de que en nuestro laboratorio contamos con biopsias óseas de niños normales sometidos a cirugía de paladar hendido. El proyecto es únicamente descriptivo, en base a los hallazgos encontrados será necesario elaborar un programa de intervención oportuna para evitar las complicaciones por IRC-EMO.

REFERENCIAS

1. Hruska K. Pathophysiology of renal osteodystrophy. *Pediatr Nephrol* 2000; 14:636-640.
2. Klaus G, Watson A, Edefonti A, Fischbach M, *et al.* Prevention and treatment of renal osteodystrophy in children on chronic renal failure: European guidelines. *Pediatr Nephrol* 2006; 21:151-159.
3. KDIGO clinical practice guidelines for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl* 2009: S1-130.
4. Koch Nogueira PC, David L, Cochat P. Evolution of secondary hyperparathyroidism after renal transplantation. *Pediatr Nephrol* 2000; 14:342-346.
5. Menon S, Valentini RP, Hidalgo G, Peschansky L, *et al.* Vitamin D insufficiency and hyperparathyroidism in children with chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 1831-1836.
6. Wesseling K, Bakkaloglu S, Salusky I. Chronic kidney disease mineral and bone disorder in children. *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 195-207.
7. Huan J, Olgaard K, Nielsen LB, Lewin E. Parathyroid hormone 7-84 induces hypocalcemia and inhibits the parathyroid hormone 1-84 secretory response to hypocalcemia in rats with intact parathyroid glands. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 1923-1930.
8. Martin KJ, Gonzalez EA. Parathyroid hormone assay: problems and opportunities. *Pediatr Nephrol* 2007; 22:1651-1654.

9. Rees L. What parathyroid hormone levels should we aim for in children with stage 5 chronic kidney disease; what is the evidence? *Pediatr Nephrol* 2008; 23: 179-184.
10. Nakanishi S, Kazama JJ, Nii-Kono T, Omori K, *et al.* Serum fibroblast growth factor-23 levels predict the future refractory hyperparathyroidism in dialysis patients. *Kidney Int* 2005; 67: 1171-1178
11. Vanda J. Value of the New Bone Classification System for Pediatric Patients with Chronic Kidney Disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 5: 1730–1731, 2010.
12. Nisan B. Fibroblast growth factor 23: state of the field and future directions. *Trends in Endocrinology and Metabolism*, December 2012, Vol. 23, No. 12
13. Uri S. Clinical practice Fibroblast growth factor (FGF)23: a new hormone. *Eur JPediatr* (2011) 170:545–554
14. Ekaterini S. FGF-23 in children with CKD: a new player in the development of CKD–mineral and bone disorder. *Nephrol Dial Transplant* (2012) 27: 4259–4262
15. Medeiros M. Evaluación del metabolismo óseo pre y postrasplante renal en niños y adolescentes. *Bol Med Hosp Infant Mex* 2013;70(2):116-123
16. Pere T. Fibroblast growth factor 23 (FGF 23) and phosphocalcic metabolism in chronic kidney disease. *Revista de Nefrología* 2012;32(5):647-54
17. Linda F. FGF23 production by osteocytes. *Pediatr Nephrol* 10:2012
18. Justin S. FGF23 and the parathyroid glands. *Pediatr Nephrol* (2010) 25:2241-2245
19. Goldsmith DJ, Covic A, Sambrook PA, Ackrill P. Vascular calcification in long-term haemodialysis patients in a single unit: a retrospective analysis. *Nephron* 1997; 77:37-43.
20. McCullough PA, Agrawal V, Danielewicz E, Abela GS. Accelerated atherosclerotic calcification and Monckeberg's sclerosis: a continuum of advanced vascular pathology in chronic kidney disease. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008; 3:1585-1598.
21. Leonard MB. Assessment of bone mass following renal transplantation in children. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 360-367.
22. Andrade MC, Carvalhaes JT, Carvalho AB, Lazarretti-Castro M, *et al.* Bone mineral density and bone histomorphometry in children on long-term dialysis. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1767-1772.
23. Rauch F. Watching bone cells at work: what we can see from bone biopsies. *Pediatr Nephrol* 2006; 21: 457-462.
24. Velásquez-Forero F. Histomorfometría de la biopsia ósea previo marcaje y procesada sin descalcificar. *Patología* 2009; 47: 108-117.
25. Uda S, Yoshimura A, Sugeno Y, Inui K, *et al.* [Role of apoptosis in the progression of secondary hyperparathyroidism]. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1996; 38: 323-328.
26. Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, Fukagawa M, *et al.* Decreased 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor density is associated with a more severe form of parathyroid hyperplasia in chronic uremic patients. *J Clin Invest* 1993; 92: 1436-1443.

27. Arnold A, Brown MF, Urena P, Gaz RD, *et al.* Monoclonality of parathyroid tumors in chronic renal failure and in primary parathyroid hyperplasia. *J Clin Invest* 1995; 95:2047-2053.
28. Velasquez-Forero F, Mondragon A, Herrero B, Pena JC. Adynamic bone lesion in renal transplant recipients with normal renal function. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11 Suppl 3: 58-64.
29. Sanchez CP, Kuizon BD, Goodman WG, Gales B, *et al.* Growth hormone and the skeleton in pediatric renal allograft recipients. *Pediatr Nephrol* 2002; 17: 322-328.
30. Seethalakshmi L, Flores C, Malhotra RK, Pallias JD, *et al.* The mechanism of cyclosporine's action in the inhibition of testosterone biosynthesis by rat Leydig cells in vitro. *Transplantation* 1992; 53: 190-195.
31. Schwartz GJ, Brion LP, Spitzer A. The use of plasma creatinine concentration for estimating glomerular filtration rate in infants, children, and adolescents. *Pediatr Clin North Am* 1987; 34: 571-590.
32. Schwartz GJ, Furth SL. Glomerular filtration rate measurement and estimation in chronic kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2007; 22: 1839-1848.
33. Schwartz GJ, Haycock GB, Spitzer A. Plasma creatinine and urea concentration in children: normal values for age and sex. *J Pediatr* 1976; 88:828-830.
34. Glorieux FH, Travers R, Taylor A, Bowen JR, *et al.* Normative data for iliac bone histomorphometry in growing children. *Bone* 2000; 26:103-109.
35. Lohman T 1988 Anthropometric Standardization Reference Manual. NCHS.
36. Cole TJ, Bellizzi MC, Flegal KM, Dietz WH 2000 Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *BMJ*, 320:1240-1243.
37. Flegal KM 2000 The effects of age categorization on estimates of overweight prevalence for children. *Int J ObesRelatMetabDisord*, 24:1636-1641.
38. NCHS, CDC 2000 Growth Charts. United States Advance Data:1-29.
39. Frisancho AR 1974 Triceps skin fold and upper arm muscle size norms for assessment of nutrition status. *Am J Clin Nutr*, 27:1052-1058.
40. Moe S. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney International* (2006) 69, 1945–1953.

ANEXOS

Cuadro 1. Demografía de 31 pacientes incluidos en el estudio

Edad en años (promedio + DS)	14.6 ± 3.2
Sexo (n, %)	
Masculino	15 (48%)
Femenino	16 (52%)
Terapia sustitutiva (n, %)	
Diálisis peritoneal	18 (58%)
Hemodiálisis	8 (26%)
Prediálisis	5 (16%)
Tipo de trasplante renal	
Donador vivo relacionado	15 (48%)
Donador fallecido	16 (52%)

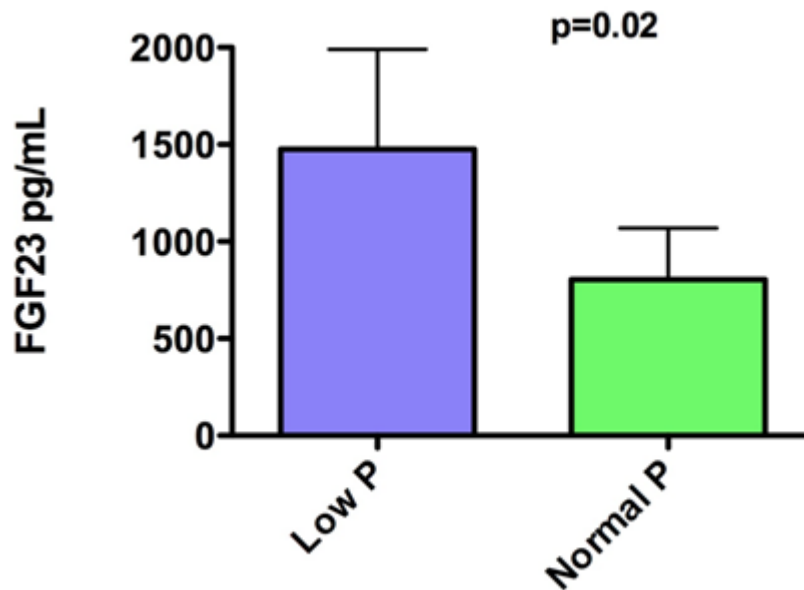
Cuadro 2. Niveles analizados en el en suero de 31 pacientes al momento del trasplante (TR), a 6 y a 12 meses de seguimiento. TFG por la fórmula Schwartz. Los valores de p de la prueba t de Student o Wilcoxon

	Al momento del trasplante	6 meses post-TR	12 meses post-TR	Valor de p*
Creatinina (mg/dL)	10.2 ± 4.3	1.06 ± 0.39	1.08 ± 0.34	< 0.0001
eVFG (mL/min/1.73m²)	10.5 ± 5	93 ± 27	88 ± 19	< 0.0001
Calcio (mg/dL)	8.86 ± 1.4	9.46 ± 0.53	9.47 ± 0.6	0.01
Fósforo (mg/dL)	5.49 ± 1.6	4.55 ± 0.7	4.23 ± 0.75	< 0.0001
Magnesio (mg/dL)	2.48 ± 0.5	1.6 ± 0.2	1.71 ± 0.2	< 0.0001
Fosfatasa alcalina (U/L)	245 ± 170	207 ± 101	184 ± 96	0.21
FGF 23 pg/ml	344(26,3864)		60.2(2.5,135)	0.006
Z Score peso	-3.00+-2		-2.26±1.9	0.001
Z Score talla	-2.58+-1.6		-2.53±1.4	0.07

Cuadro 3. Proporción de pacientes con hipomagnesemia e hipofosfatemia en el seguimiento postrasplante según las cifras de hormona paratiroidea al momento del trasplante

	<i>PTH < 150</i> (n =16)	<i>PTH 150-300</i> (n =3)	<i>PTH > 300</i> (n =12)
Hipofosfatemia			
3 meses	6 (37.5%)	0	3 (25%)
6 meses	3 (18.7%)	0	3 (25%)
12 meses	2 (12.5%)	0	1 (8%)
Hipomagnesemia			
3 meses	1 (6.25%)	0	3 (25%)
6 meses	2 (12.5%)	0	5 (41.6%)
12 meses	1 (6.25%)	0	4 (33.3%)

Figura 1. FGF23 al trasplante en pacientes con hipofosfatemia (LowP) o fósforo normal (normal P) durante los primeros 12 meses post-trasplante renal. Valor P de MannWhitney



Cuadro 4. Seguimiento del valor Z de peso y talla en 31 niños con trasplante renal, según si desarrollaron o no hipofosfatemia en el seguimiento

	Hipofosfatemia n=12	Fósforo normal n=19	Todos n=31
Valor Z Peso			
Al TR	-3.25 ± 2.3	-3.00 ± 2.1	-3.09 ± 2.16
12 meses	-1.7 ± 1.9 [*]	-1.6 ± 2.0 [*]	-1.64 ± 1.9 [*]
Valor Z Talla			
Al TR	-2.66 ± 1.22	-2.49 ± 1.7	-2.56 ± 1.5
12 meses	-2.48 ± 0.90 ^{NS}	-2.16 ± 1.4 [*]	-2.28 ± 1.28 ^{NS}

Valores como promedio y desviación estándar

*p <0.05 al comparar el valor al trasplante renal (TR) y el de 12 meses postrasplante.

NS: sin diferencia estadísticamente significativa

Figura 2. Se observa la correlación entre el FGF 23 y el P a los 12 meses postrasplante renal encontrando una relación positiva estadísticamente significativa

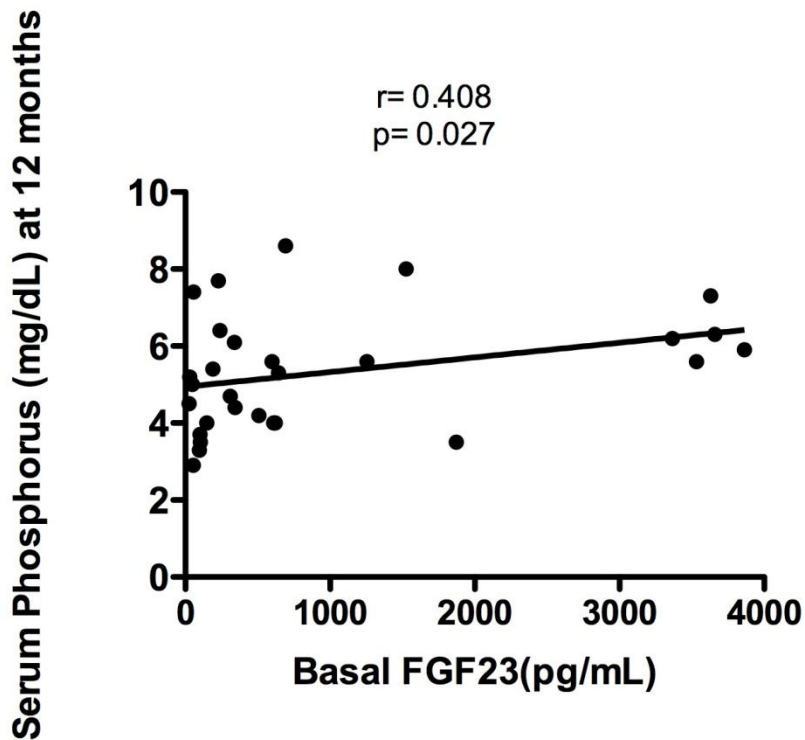


Figura 3. Relación entre la velocidad de filtración glomerular por fórmula de Schwartz (eVFG) y calcio sérico; **B)** eVFG y fósforo sérico; **C)** eVFG y magnesio sérico en 31 pacientes. Se incluyeron las muestras al momento del trasplante renal, a 6 y a 12 meses postrasplante. Valor de *p* obtenido por la prueba de Spearman.

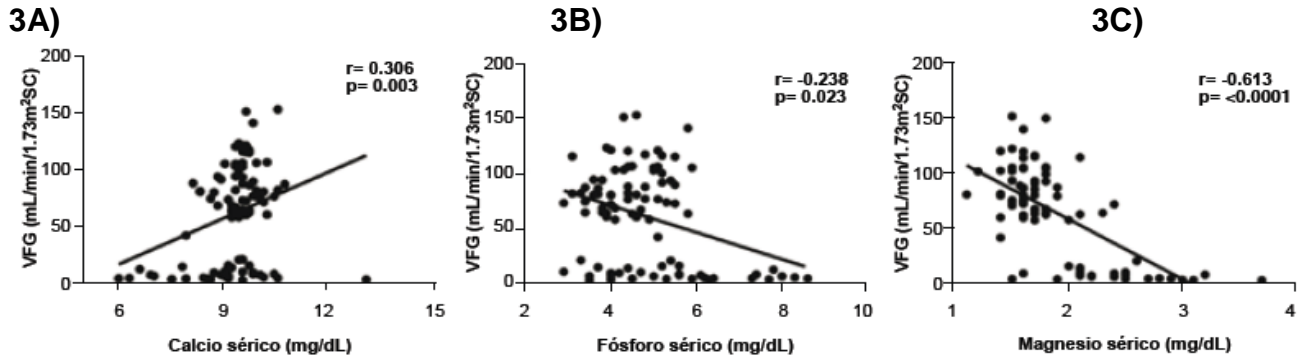
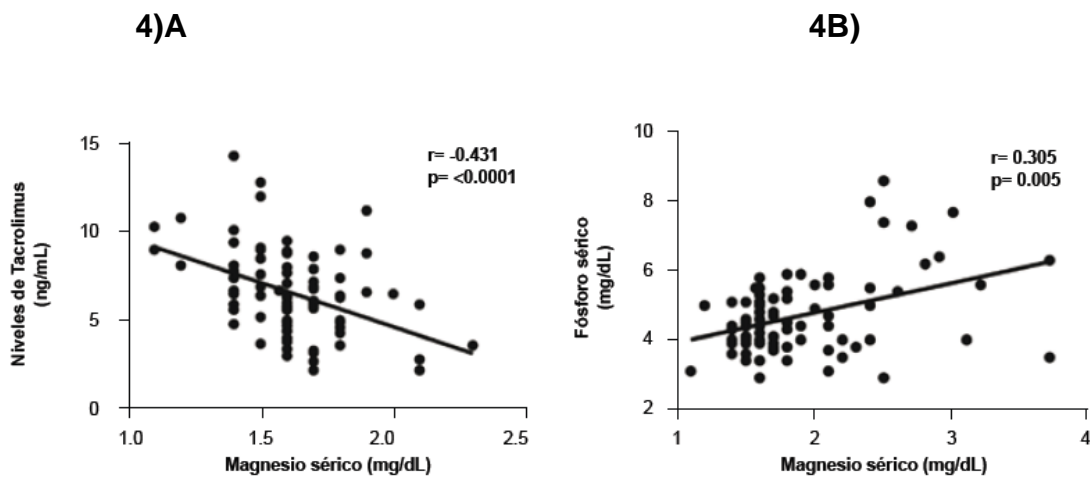
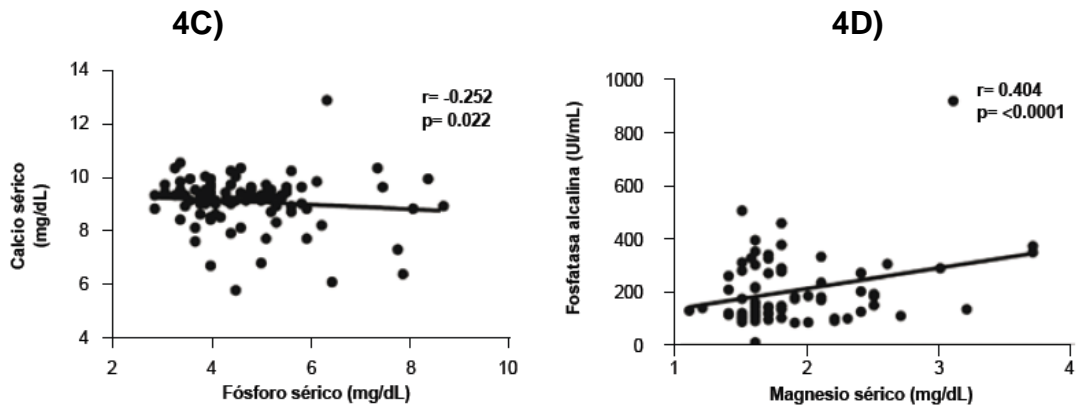


Figura 4. Relación entre los niveles tacrolimus y magnesio sérico (4^a), de fosforo con magnesio 4(B), de calcio sérico y fósforo sérico 4(C) y de fosfatasa alcalina con magnesio sérico 4(D). Valores de *p* obtenidos por prueba de Spearman.





Cuadro 5. Se describe la clasificación histomorfométrica con la clasificación clásica de Sherrar

CLASIFICACION HISTOMORFOMETRICA DE LAS OSTEODISTROFIAS RENALES EN ENFERMEDAD RENAL/CRONICA PRETRASPLANTE

Lesión	Grosor del osteoide μm	Fibrosis peritrabecular		Velocidad de formación ósea/superficie ósea $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2/\text{año}$	Pts N=21
		Presente	Ausente		
Hiperparatiroidismo	<8.45	+	—	X	1 (4.7%)
Mixta	>8.45	+	—	X	2(9.5%)
Moderada	<8.45	—	—	≥ 41.40	5(23.8)
Adinamia	<8.45	—	—	≤ 19.34	9(42.%)
Raquitismo/Osteomalacia	>8.45	—	—	X	4(19%)
Rango normal	5.63 – 8.45	—	—	19.34 – 41.40	0

Cuadro 6. Resultados de biopsia ósea pretrasplante en 21 pacientes con la clasificación TMV propuesta por Goodman y cols. Para niños

TMV CLASIFICACION EN 21 NIÑOS PRETRASPLANTE

Remodelación		Pts. n=21	
	Baja <19	14(66.6%)	
BFR/BS $\mu^3/\mu^2/año$ (30.37 \pm 11.63)	Normal \pm 20-41	6(28.5%)	
	Alta >42	1(4.7%)	
Mineralización	n=21	Normal	Anormal
OTh μm	7.04 \pm 1.41 (>5.63 - <8.45)	12(57.8%)	9(42.8%)
OV/BV %	2.2 \pm 0.77 (>1.43 - <2.85)	9(42.8%)	12(57.1%)
Omt/d	8.9 \pm 3.3 (>5.6 - <12.2)	11(52.3%)	10 (46.7%)
MLt/d	17.0 \pm 4.18 (>12.82 - 21.18)	7(33.3%)	14(66.6%)
Volumen n=21			
		Bajo	
		5(23.8%)	
BV/TV %	22.59 \pm 3.05 (>19.54 - < 25.63)	Normal	
		2(9.5%)	
		Alto	
		14(66.6%)	

* BFR/BS= Tasa de formación de hueso/superficie de hueso ($\mu^3/(\mu^2/año)$)

* OTh μm = Grosor de osteoide (μm)

* OV/BV %= Volumen de osteoide/volumen de hueso (%)

* Omt/d= Tiempo de maduración del osteoide (d)

* MLt/d= Tiempo de retraso de mineralización (d)

* BV/TV %= Volumen óseo/volumen de tejido (%)

CUADRO 7. PARAMETROS OSEOS HISTOMORFOMETRICOS DE NINOS NORMALES vs PACIENTES CON ERCT PRE TRANSPLANTE VALORES PROMEDIO ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR				*p
	Niños normales n=16	ERCT n=21		
BV/TV%	22.59 ± 3.05	29.44 ± 11.6		0.016
O.Th μm	7.04 ± 1.41	8.03 ± 2.16		0.10
OV/BV%	2.22 ± 0.77	3.51 ± 3.23		0.09
Mlt/d	16.99 ± 4.18	58.84 ± 45.37		0.001
Omt/d	8.89 ± 3.3	12.60 ± 5.31		0.13
BFR/BS μm³/μm²/Año	30.37 ± 11.63	16.87 ± 11.47		0.001
Fibrosis n(%)	Ausente	3 (14.3%)		

* **BV/TV%**= Volumen óseo/volumen de tejido (%)

* **O.Th μm**= Grosor de osteoide (μm)

* **OV/BV%**= Volumen de osteoide/volumen de hueso (%)

* **Mlt/d**= Tiempo de retraso de mineralización (d)

* **Omt/d**= Tiempo de maduración del osteoide (d)

* **BFR/BS μm³/μm²/Año**= Tasa de formación de hueso/superficie de hueso (μ³/μ²año)

* **Fb**=fibrosis peritrabecular

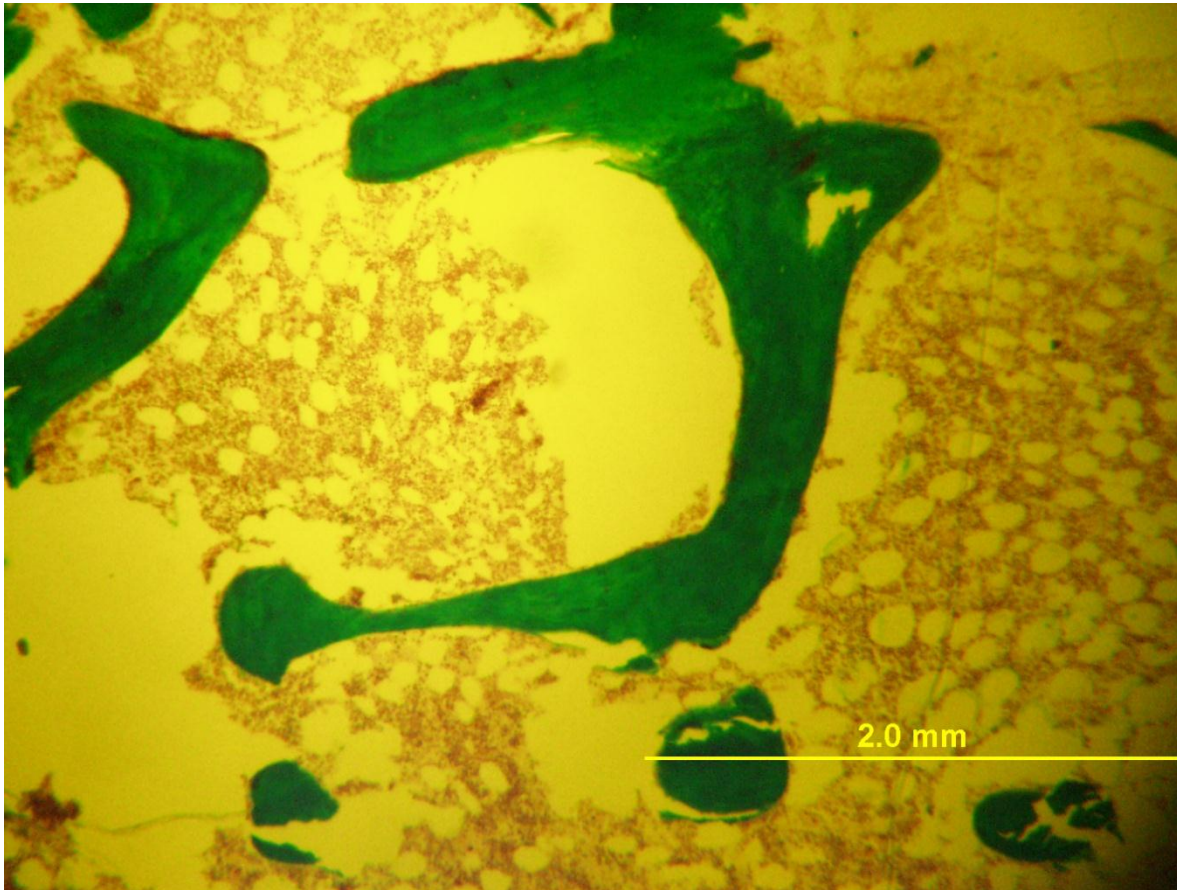


Figura 5. Adinamia o Enfermedad Moderada. Se muestra fotografía de adinamia ósea, en la cual hay actividad de las unidades de remodelamiento óseo baja (no osteoblastos, no osteoclastos, no fibrosis peritrabecular y escasa producción de osteoide. La velocidad de formación ósea es baja o normal (4X).

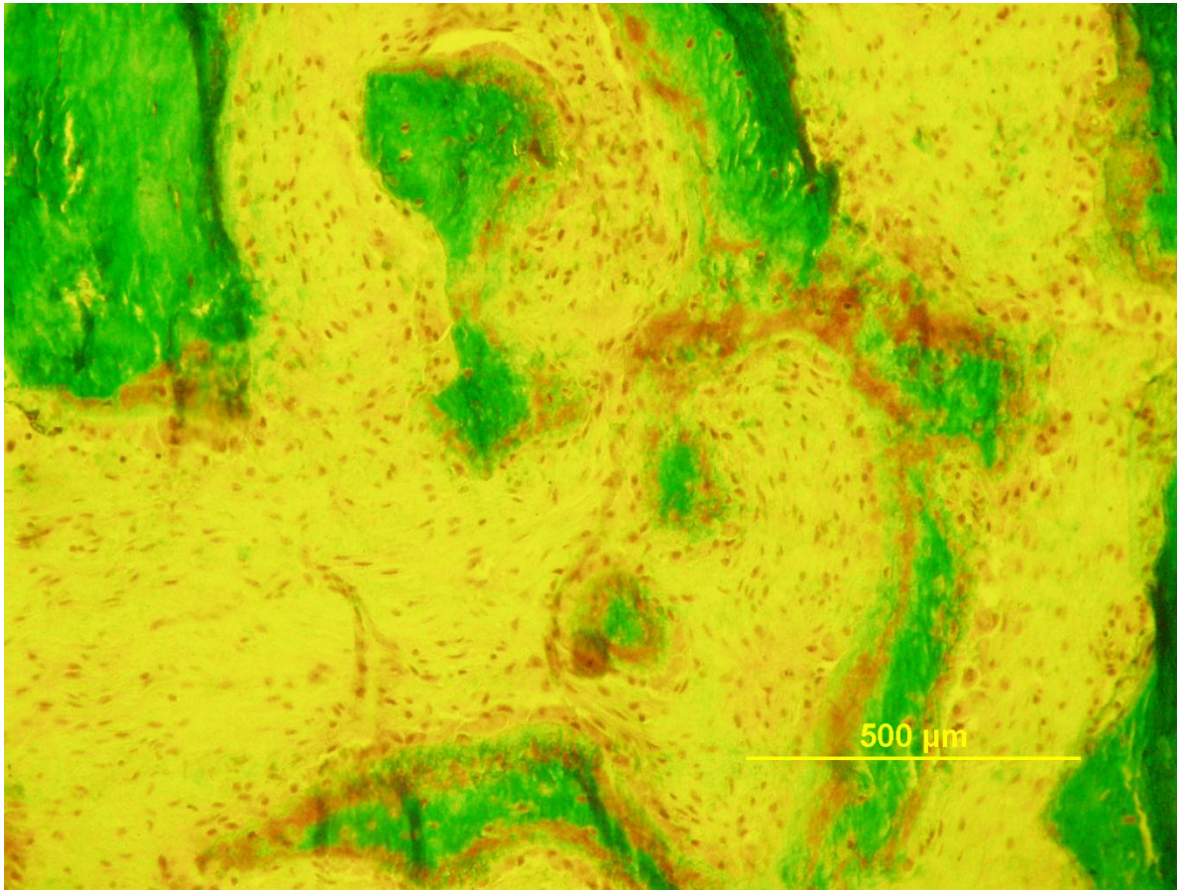


Figura 6. Enfermedad mixta. En la fotografía se muestra una imagen de alto remodelamiento con unidades de remodelamiento óseo aumentadas, producción de osteoide abundante, hiperplasia células ósea y fibrosis peritrabecular, osteoide aumentado por defecto de su mineralización (10X)

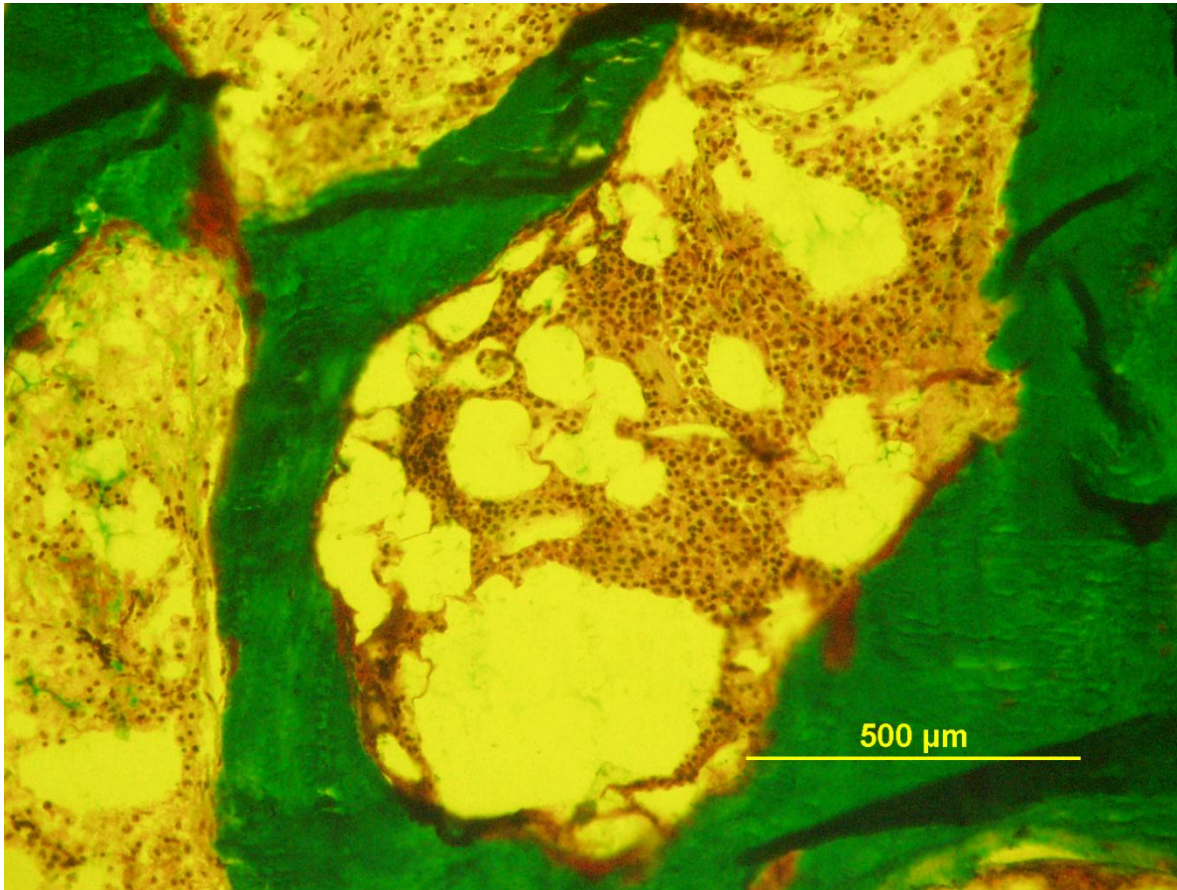


Figura 7. Hiperparatiroidismo. Se observan unidades de remodelamiento óseo alto o aumentado, hiperplasia celular ósea y fibrosis peritrabecular. Se observa también osteoide normal o bajo (10X).

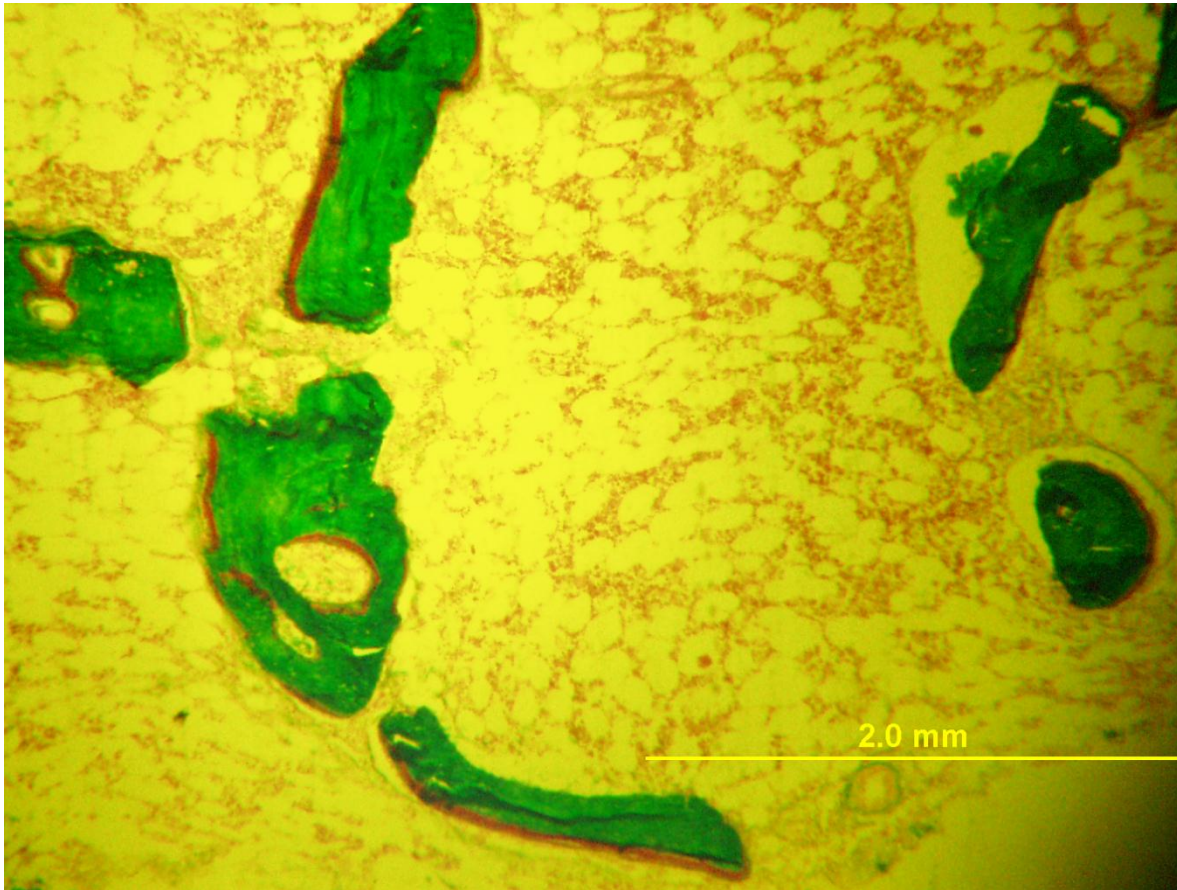


Figura 8. Raquitismo/Osteomalasia. Se observa una enfermedad de bajo remodelamiento, atrofia de células óseas, abundante presencia de osteoide (mayor de 10 micras de ancho) y el MLT prolongado mayor de 28 días, sin fibrosis peritrabecular (10X).

HOSPITAL INFANTIL DE MEXICO "FEDERICO GÓMEZ"

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN UN

ESTUDIO DE INVESTIGACIÓN

Título del estudio: CAMBIOS SEROLOGICOS DEL FGF23 Y MARCADORES BIOQUÍMICOS EN ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y ALTERACIONES DEL METABOLISMO MINERAL ÓSEO EN NIÑOS POSTERIOR AL TRASPLANTE RENAL

Introducción

Deseamos a invitarlo a participar en este estudio de investigación que se llevará cabo en el Hospital Infantil de México.

Su participación es voluntaria. Usted puede decidir no participar o puede retirarse del estudio en cualquier momento. En cualquier caso no perderá ninguna forma de atención médica en el Hospital.

La investigación puede proporcionar información que ayude, en el futuro inmediato, a otros niños con la misma enfermedad que la de su hijo (a).

Antes de decidir participar, lea con cuidado el presente documento y tómese el tiempo que requiera para realizar cualquier pregunta o discutir este estudio con cualquier persona que participe en la investigación, con su familia o con cualquier otro profesional de la salud.

Finalidad del estudio

La enfermedad renal ocasiona una serie de alteraciones en el metabolismo de calcio, fósforo y hormonas que afectan el hueso. En los niños esto se manifiesta como retraso en el crecimiento, deformidades en los huesos, dolor en los huesos, riesgo de fracturas, niveles alterados de calcio, fósforo, vitamina D, y hormona paratiroidea, así como depósitos de calcio en los vasos sanguíneos, corazón o tejidos blandos que aumentan el riesgo de enfermedad de corazón.

El trasplante renal no siempre corrige las alteraciones en el metabolismo del hueso, algunos niños con trasplante siguen con hormona paratiroidea elevada después del trasplante, a pesar de que el riñón trasplantado aparentemente funcione bien, y muchos de ellos pierden fósforo y/o calcio por la orina lo que ocasiona alteración en el metabolismo del hueso, además algunos de los medicamentos que se proporcionan para evitar el rechazo pueden también dañar el hueso como son los esteroides y el tacrolimus.

El propósito del estudio es estudiar la enfermedad del hueso llamada también osteodistrofia renal antes y después del trasplante.

Procedimiento del estudio

Si usted acepta que su hijo participe en este estudio pasará los siguiente

Se hará un examen físico completo, con toma de sangre y orina de 24 horas para medir la función renal, calcio, fósforo, y hormonas relacionadas con el metabolismo del calcio.

- Se realizará una biopsia de hueso para lo cual se le debe dar a su hijo(a) un medicamento llamado tetraciclina, que se fija en el hueso, de este medicamento se le proporcionarán 3 dosis al día por dos días, después se suspende y se repite la administración 10 días después.

La toma de hueso se debe realizar 2 o 3 días después de que completó el tratamiento, para esto su hijo(a) recibirá sedación y anestesia local en el hueso de la cadera de donde se tomará un pequeño pedazo. Este procedimiento es de bajo riesgo, pero puede haber dolor en el sitio de toma de la muestra.

En cada una de las consultas de protocolo se tomará una muestra de sangre equivalente a una cucharada sopera, y orina de 24 horas.

Riesgos y molestias

Las muestras de sangre se toman por punción venosa y su niño (a) presentará dolor en el sitio de la punción; este dolor cede en los siguientes minutos después de la punción.

La biopsia de hueso puede doler en el sitio de toma de muestra, pero cede rápidamente. Puede ser que su hijo(a) presente otro tipo de molestias que no conocemos, por lo que le pedimos nos informe cualquier molestia que tenga.

Beneficios

El beneficio que mi hijo(a) tendrá es que se conocerá con certeza el daño en el hueso ocasionado por la enfermedad renal y podrá recibir el tratamiento más adecuado en forma oportuna. La información que se obtenga del estudio permitirá conocer mejor este padecimiento y servirá para refinar las estrategias de manejo

Procedimientos alternativos y costos

La enfermedad ósea es muy frecuente antes y después del trasplante renal, los exámenes de sangre no sirven para saber el tipo de enfermedad de hueso que tiene cada paciente. Generalmente se tratan las alteraciones de calcio y fósforo en sangre sin tener la certeza de la enfermedad ósea.

La realización de la biopsia ósea metabólica no tendrá costo para usted.

Accesibilidad de los investigadores y confidencialidad

Los médicos que atienden a su hijo estarán en todo momento, dispuestos a responder a todas sus preguntas e inquietudes respecto a los resultados del estudio que se realizará a su hijo.

En todo momento se mantendrá la confidencialidad de los resultados de los exámenes practicados en la muestra de sangre de su hijo. Solamente usted y los médicos conocerán el resultado del estudio.

Durante el estudio usted recibirá información de los resultados que se vayan obteniendo del mismo con el fin de actualizar ante usted la información científica al respecto y que usted pueda tomar las decisiones siguientes con mayor fundamento.

Normas acerca de las lesiones relacionadas con la investigación

Cualquier evento adverso asociado a la realización de la biopsia de hueso será atendido prontamente con los recursos del hospital.

Problemas o preguntas

Si surgiera algún problema o tuviese usted una pregunta con respecto a este estudio, a sus derechos como participante en la investigación o cualquier situación relacionada con la misma, debe comunicarse con los médicos que participan en este estudio: Dra. Mara Medeiros, Dr. Francisco Velásquez Forero, del Hospital Infantil de México Federico Gómez, Tel. 52-28-99-17, extensiones 1135, 1205, 1207, 1128 y 1156.

Documento de consentimiento

Usted puede decidir no participar en el estudio, o bien decidir retirarse del estudio. En cualquier caso, no perderá ninguna prestación a la que tenga derecho. Le sugerimos que conserve copia de este documento para consultarlo posteriormente.

He leído las explicaciones acerca de este estudio y se me ha dado la oportunidad de discutir las y de hacer preguntas. Por este medio otorgo mi consentimiento para participar en este estudio.

Nombre y firma del sujeto de estudio, padre, madre o tutor responsable del niño

Testigo: Nombre, dirección y relación con el niño; firma.

Testigo: Nombre, dirección y relación con el niño; firma.

Médico responsable: Nombre, posición en el Hospital, teléfono, firma.

Nombre del Investigador principal en donde puede referir al familiar en caso de duda:

Dra. Mara Medeiros Domingo

Tel. 52-28-99-17, Ext. 1205 y 1135. Celular: 04455 14744239

**CARTA DE ASENTIMIENTO PARA PARTICIPAR EN UN ESTUDIO DE
INVESTIGACIÓN**

**Título del estudio: CAMBIOS SEROLOGICOS DEL FGF23 Y MARCADORES
BIOQUÍMICOS EN ENFERMEDAD RENAL CRÓNICA Y ALTERACIONES DEL
METABOLISMO MINERAL ÓSEO EN NIÑOS POSTERIOR
AL TRASPLANTE RENAL**

Introducción

Queremos invitarte a participar en este estudio de investigación que se llevará a cabo en el Hospital Infantil de México.

Tu participación es voluntaria. Puedes decidir no participar o puedes retirarte del estudio en cualquier momento. Esto no afectará tu atención en el Hospital.

La investigación puede proporcionar información que ayude, en el futuro inmediato, a otros niños con la misma enfermedad que tienes (insuficiencia renal crónica y posteriormente trasplante renal).

Finalidad del estudio

La enfermedad de los riñones también daña los huesos. En los niños esto se manifiesta como falta de crecimiento, deformidades en los huesos (chuecos), dolor en los huesos, riesgo de fracturas y fijación de calcio en los vasos sanguíneos, corazón que aumentan el riesgo de enfermedad de corazón.

El trasplante renal no siempre corrige estas alteraciones. Muchos niños con trasplante siguen con hormona paratiroidea alta después del trasplante y algunos de los medicamentos que se dan para evitar el rechazo pueden también dañar el hueso como son los esteroides y el tacrolimus.

El propósito del estudio es estudiar la enfermedad del hueso llamada también osteodistrofia renal antes y después del trasplante.

Procedimiento del estudio

Si aceptas participar en este estudio pasará lo siguiente:

Se hará un examen físico completo, con toma de sangre y orina de 24 horas para medir la función renal, calcio, fósforo y hormonas relacionadas con el metabolismo del calcio.

- Se realizará una biopsia de hueso para lo cual se dará un medicamento llamado tetraciclina, que se queda pegado en el hueso, de este medicamento se dan 3 dosis al día por dos días, después se suspende y se repite la toma 10 días después.

La biopsia de hueso se debe hacer 2 o 3 días después de que completó el tratamiento, que se realiza en quirófano, el personal de anestesia te dará un medicamento para dormirte y se pone con aguja una anestesia local en el hueso de la cadera de donde se tomará un pequeño pedazo. Este procedimiento es de bajo riesgo, pero puede haber dolor en el sitio donde se tomó de la muestra.

En cada una de las consultas de protocolo se tomará una muestra de sangre equivalente a una cucharada sopera, y orina de 12 horas.

Riesgos y molestias

Las muestras de sangre se toman con una aguja picando la vena y puede haber dolor en el sitio del piquete; este dolor se quita en los siguientes minutos después de la punción. En ocasiones puede quedar un pequeño moretón en el lugar del piquete.

La biopsia de hueso puede doler en el sitio de toma de muestra, pero se quita rápidamente. Puede ser que tengas otro tipo de molestias que no conocemos, por lo que te pedimos nos avises cualquier molestia que tengas.

Beneficios

El beneficio que tendrás es que sabremos con seguridad el tipo de daño en el hueso ocasionado por la enfermedad renal y podrás recibir el tratamiento más adecuado en forma oportuna. La información que se obtenga del estudio permitirá conocer mejor esta enfermedad.

Procedimientos alternativos y costos

La enfermedad ósea es muy frecuente antes y después del trasplante renal, los exámenes de sangre no sirven para saber el tipo de enfermedad de hueso que tiene cada paciente. Generalmente se tratan las alteraciones de calcio y fósforo en sangre sin tener la certeza de la enfermedad ósea.

La realización de la biopsia ósea metabólica la pagará el estudio.

Normas acerca de las lesiones relacionadas con la investigación

Cualquier evento adverso asociado a la realización de la biopsia de hueso será atendido prontamente con los recursos del hospital.

Problemas o preguntas

Si surgiera algún problema o tuvieses una pregunta con respecto a este estudio, debes comunicarte con los médicos que participan en este estudio: Dra. Mara Medeiros, Dr. Francisco Velásquez Forero, del Hospital Infantil de México Federico Gómez, Tel. 52-28-99-17, extensiones 1135, 1205, 1207, 1128 y 1156.

Documento de asentimiento

Puedes decidir no participar en el estudio, o bien decidir retirarte del estudio. En cualquier caso, no perderás ninguna prestación a la que tengas derecho.

He leído las explicaciones acerca de este estudio y se me ha dado la oportunidad de discutir las y de hacer preguntas. Por este medio otorgo mi asentimiento para participar en este estudio.

Nombre y firma del sujeto de estudio,

Testigo: Nombre, dirección y relación con el niño; firma.

Testigo: Nombre, dirección y relación con el niño; firma.

Médico responsable: Nombre, posición en el Hospital, teléfono, firma.

Nombre del Investigador principal

Dra. Mara Medeiros Domingo

Tel. 52-28-99-17, Ext. 1205 y 1135. Celular: 04455 14744239