



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

EVALUACIÓN DE LA SALUD ÓSEA EN PACIENTES CON TRASPLANTE
RENAL MEDIANTE MÉTODOS NO INVASIVOS Y BIOPSIA ÓSEA METABÓLICA

TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
MAESTRO EN CIENCIAS MEDICAS

PRESENTA
ANA LAURA GONZÁLEZ JORGE

TUTOR
DRA. MARA MEDEIROS DOMINGO
JEFE DE LA UNIDAD DE INVESTIGACIÓN Y DIAGNÓSTICO EN NEFROLOGÍA
Y METABOLISMO MINERAL ÓSEO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ

CO-TUTOR
DR. FRANCISCO H. VELASQUEZ FORERO
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN Y DIAGNÓSTICO EN NEFROLOGÍA Y
METABOLISMO MINERAL ÓSEO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO FÓMEZ

CIUDAD DE MÉXICO, ABRIL 2019.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

ÍNDICE

Índice.....	2
Resumen.....	3
Antecedentes.....	4
Planteamiento del problema.....	13
Justificación.....	13
Objetivo general.....	13
Objetivo específico.....	14
Metodología.....	14
Criterios de Inclusión.....	14
Criterios de exclusión.....	14
Definición de variables.....	16
Tamaño de muestra y análisis estadístico.....	18
Limitaciones del estudio.....	18
Consideraciones éticas.....	18
Consideraciones de bioseguridad.....	19
Resultados.....	19
Discusión.....	35
Conclusiones.....	36
Cronograma.....	37
Referencias.....	38

*Se realizó cambio de proyecto y el No. De acuerdo del subcomité es: AA15-(CM/SCA/SO150/13).

RESUMEN.

EVALUACIÓN DE LA SALUD ÓSEA EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL MEDIANTE MÉTODOS NO INVASIVOS Y BIOPSIA ÓSEA METABÓLICA.

OBJETIVO GENERAL.

Evaluar el estado de salud óseo de los pacientes pediátricos con trasplante renal.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- 1) Conocer la información que aportan los diferentes métodos de evaluación ósea en pacientes pediátricos con trasplante renal.
- 2) Identificar mediante antropometría, marcadores bioquímicos, ultrasonido cuantitativo (QUS), Densitometría ósea (DXA) y biopsia ósea metabólica, defectos en la mineralización ósea de niños trasplantados de riñón.

HIPÓTESIS.

Los marcadores bioquímicos, el ultrasonido cuantitativo y la densitometría aportan información similar a la biopsia ósea metabólica, en relación a la mineralización del hueso trabecular en pacientes con trasplante renal.

METODOLOGÍA.

Estudio transversal en 35 pacientes pediátricos sometidos a trasplante renal en el HIMFG con un tiempo de trasplante menor de 12 meses. Se realizaron estudios bioquímicos, QUS, DXA y biopsia ósea metabólica con doble marcaje de tetraciclina.

Edad promedio 14.1 ± 3.5 años, 18 del sexo femenino (51.4%).

Diez pacientes tuvieron un valor Z de cuerpo total menos cabeza (TBLH) <-2 (28.6%), cuatro de ellos tuvieron además valor Z de columna lumbar (L1-L4) <-2 (11.4%); seis pacientes tuvieron un Z de QUS de radio <-2 (17.1%) y únicamente dos de ellos tuvieron en forma concomitante un valor Z <-2 con el uso de DXA. Encontramos una correlación positiva, no significativa entre Z TBLH y QUS de radio (r de Pearson= 0.317, $p=0.06$), y una correlación positiva, significativa entre el Z score de columna lumbar y el QUS de radio (r de Pearson = 0.452, $p = 0.014$).

De las 25 biopsias realizadas todas fueron anormales utilizando la clasificación TMV; sin embargo, sólo 16 (64%) tuvieron defectos en la mineralización. De los 16 pacientes con reporte de mineralización anormal en la biopsia ósea metabólica, solo cuatro (25%) presentaron también Z <-2 en reporte de DXA y tres más (18.75%) con Z <-2 tanto en DXA como en QUS de radio.

ANTECEDENTES.

El trasplante renal es el tratamiento definitivo para muchas anormalidades metabólicas de los pacientes urémicos, sin embargo, es parcialmente eficaz para la osteodistrofia renal.^{1,2} 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. 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. 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 paratohormona (PTH), la 25-hidroxitamina D (25OHD), la 1,25-dihidroxitamina D (1,25OH₂D₃), y otros metabolitos de la vitamina D, el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF-23), y la hormona de crecimiento.

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; CKD-BMD, por sus siglas en inglés (Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder), que para fines de este protocolo manejaremos en español (ERC-EMO). 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 alteración en modelación y remodelación óseos, (ver Tabla 1).³ En las guías 2017 se recomienda vigilar las alteraciones minerales y óseas de los pacientes con estudios bioquímicos, sólo en algunos casos se considera razonable realizar una biopsia ósea para conocer el tipo de osteodistrofia y guiar el tratamiento, pero refiere no estar evaluado;⁴ ya que los análisis post hoc arrojados por los estudios de cohorte, de pacientes con Enfermedad Renal Crónica, revelan su asociación con altas probabilidades de falsos positivos, lo cual limita su interpretación.⁵

Específicamente recomienda biopsia ósea en pacientes con ERC G3a-G5D con anormalidades bioquímicas y EMO; considerar la biopsia ósea en pacientes en los primeros 12 meses después del trasplante con una tasa de filtración glomerular mayor de 30ml/min/1.73m² y baja densidad mineral ósea.⁴

Por lo anterior se hace énfasis en la necesidad de realizar rigurosos ensayos clínicos para

ampliar nuestro conocimiento en esta área y basar las recomendaciones para el tratamiento.⁵

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

Definición de IRC-EMO

Un trastorno sistémico del metabolismo mineral y óseo debido a enfermedad 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 guía 2017 recomienda considerar la biopsia ósea metabólica en casos de fracturas inexplicables, hipercalcemia refractaria, sospecha de osteomalacia y respuesta atípica a terapias para incrementar la hormona paratiroidea o enfermedad mineral ósea a pesar de terapia estándar.⁴ Todo esto convierte a esta entidad en un problema relevante que contribuye sustancialmente a la morbilidad a largo plazo, causando alteraciones óseas que van desde cuadros asintomáticos, dolores óseos, deformidades y falta de crecimiento, hasta fracturas; las cuales aún después del trasplante pueden presentarse, con un riesgo 6 veces mayor que en pacientes sanos y más riesgo de que dichas fracturas sean vertebrales o presentar escoliosis ⁶⁻⁸ recientemente se ha relacionado el riesgo cardiovascular con la enfermedad mineral ósea, específicamente con el desarrollo de hiperfosfatemia y calcificaciones intravasculares.⁹

Todas estas alteraciones deben evaluarse clínicamente y a través de estudios bioquímicos, radiológicos e histológicos, si se requiere; ya que en base al diagnóstico se decidirá una intervención terapéutica, algunos requieren administración de bifosfonatos ó análogos de vitamina D, a fin de evitar secuelas y mejorar la calidad de vida de estos niños.

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/o el uso de quelantes de fosfato con calcio favorecen el desarrollo de enfermedad ósea de bajo remodelamiento.^{3,10}

Los datos clínicos básicamente, son dolor y deformidad, lo que generalmente se presenta cuando hay fracturas en extremidades; pero pueden existir fracturas por aplastamiento a nivel de columna vertebral, que cursan, incluso, asintomáticas ocasionando falta de crecimiento.

En los niños se distinguen tres tipos de actividad metabólica ósea: crecimiento longitudinal, cambios en anchura y forma (modelación) y reemplazo de hueso viejo por nuevo (remodelación). El grado de mineralización de la matriz ósea es importante ya que determina la calidad y resistencia del material óseo. El hueso no es mineralizado homogéneamente, es más un mosaico de paquetes de unidades estructurales óseas formadas durante la remodelación. Estos paquetes óseos tienen un contenido mineral específico dependiendo de la edad relativa del tejido. La matriz ósea recién formada inicia a mineralizar después de un tiempo muerto de aproximadamente 2 semanas, luego sufre una mineralización primaria rápida, seguida de un periodo de mineralización secundaria durante el cual el contenido mineral incrementa gradualmente durante años. Para que este proceso se lleve a cabo de manera adecuada se requiere la presencia de niveles adecuados de calcio y fosfato, controlados de manera local por proteínas derivadas de células óseas, como esclerostina y FGF23; así como por la matriz ósea orgánica compuesta de colágeno y proteína no colágena como la proteína 1 de la matriz de la dentina (DMP1).⁷

La Enfermedad Mineral Ósea postrasplante es multifactorial y es de suma importancia considerarla ya que se ha reportado un riesgo de fractura arriba del 34% en los primeros dos años después del trasplante, con incidencia de fractura arriba del 22.5% en los primeros 5 años postrasplante; esto debido a cambios consistentes en deterioro en la red trabecular y conectividad, este deterioro progresivo en la micro arquitectura es clínicamente relevante ya que incrementa la fragilidad sin cambios cuantificables en volumen óseo, lo que impacta en la fuerza mecánica del hueso.¹¹

Estudios en adultos han mostrado que los pacientes con trasplante renal (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 velocidad de filtración glomerular (VFG) normal lo cual indica que otros factores además de la función renal, participan en la persistencia del hiperparatiroidismo, y podrían ser el tiempo y gravedad de la uremia, el tamaño de las paratiroides antes del trasplante, una pobre involución de las paratiroides hipertróficas debido a una alteración en la depuración del exceso de células por apoptosis, el tipo de crecimiento paratiroideo, 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.¹²

Algunos pacientes tienen un crecimiento monoclonal del tejido paratiroideo y puede ser que no se dé la involución de las glándulas después de que se corrigieron los factores que condicionaron el hiperparatiroidismo secundario.¹³

Los medicamentos inmunosupresores empleados para prevenir el rechazo pueden tener efecto sobre el hueso. En el caso particular de los glucocorticoides, se sabe que condicionan pérdida de hueso, principalmente de tipo trabecular y aún dosis modestas, consideradas en el rango fisiológico, incrementan el riesgo de fracturas osteoporóticas.¹⁴ Dentro de los efectos directos sobre hueso de los glucocorticoides están: incremento en la osteoclastogénesis, cambios en la duración del osteoclasto, diferenciación celular de monocito-macrófago a osteoclasto, acortamiento de la vida de osteoblastos maduros y osteocitos, disminución en la función osteoblástica y la transcripción de IGF 1 (insulin-like growth factor). También tienen efectos indirectos que afectan el metabolismo mineral, como son: resistencia al calcitriol, disminución en la absorción intestinal de calcio, hipercalciuria e hipogonadismo.

El efecto de inhibidores de calcineurina (ciclosporina y tacrolimus) ha sido ampliamente estudiado en modelos animales, en donde se observa 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.¹⁵ Tanto tacrolimus como ciclosporina inducen pérdida renal de calcio y magnesio e inhiben la activación del receptor de vitamina D.¹⁶

La hipomagnesemia se ha relacionado al uso de inhibidores de calcineurina,¹⁷ tanto ciclosporina como 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 ciclosporina,¹⁶ la presencia de hipomagnesemia se ha asociado al desarrollo de diabetes mellitus post-trasplante.¹⁸

En un estudio previo realizado en nuestro hospital en donde se evaluó el metabolismo óseo mediante marcadores bioquímicos a 31 niños pre y post-trasplante renal, encontramos que 51.6% tuvieron niveles de hormona paratiroidea baja (<150 pg/ml) al momento del trasplante, sugiriendo lesiones de bajo remodelamiento, 38.7% tuvieron niveles >300 pg/ml sugestivo de alto remodelamiento y tan solo 9.6% tuvieron PTH en los valores recomendados.

Al comparar los valores pre y post-trasplante, la creatinina sérica disminuyó en forma significativa, no hubo diferencia en el calcio sérico y fosfatasa alcalina, pero se encontró una disminución significativa en fósforo y magnesio. Doce pacientes (38.7%) presentaron hipofosfatemia post-trasplante y requirieron tratamiento. Diez pacientes (32%) cursaron con hipomagnesemia, siete de ellos tuvieron hipofosfatemia simultánea. Todos incrementaron el valor Z de peso en forma significativa. Los pacientes que cursaron con fósforo post-trasplante normal mejoraron el valor Z de talla, no así los pacientes con hipofosfatemia. La función renal tuvo correlación positiva con el calcio sérico y negativa con el fósforo y el magnesio ($p < 0.05$). Los niveles de tacrolimus tuvieron una correlación negativa con el magnesio sérico ($r = -0.431$, $p < 0.0001$).¹⁹

Evaluación del hueso.

-- *Densitometría ósea (DXA).*

Si bien la DXA 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; en niños con talla baja, como suelen ser los pacientes urémicos, subestima el volumen g/m^3 . Por lo anterior, en este tipo de pacientes se prefiere la biopsia ósea a la densitometría para evaluar el daño óseo.³ Sin embargo, estudios recientes han demostrado, que al igual que en la población general, la DXA permite identificar a los pacientes con enfermedad renal crónica con riesgo de presentar fracturas.^{20,21} Con DXA se mide densidad mineral ósea.

Una densitometría ósea completa consiste en escanear la columna y la cadera; alternativamente, si alguna de las dos áreas anatómicas mencionadas no puede ser valorada, se recomienda escanear el antebrazo.

Los valores de densidad mineral ósea se expresan en g/cm^2 , en base a los cuales se obtienen dos coeficientes de utilidad para el diagnóstico: El T-score y el Z-score. El primero de éstos, compara los resultados obtenidos en el paciente, con la masa ósea ideal en relación a su edad, sexo, peso y talla; mientras que el Z-score compara los valores

obtenidos en el paciente, con los de una población de referencia. En base al T-score de acuerdo a lo propuesto por la OMS se consideran cuatro categorías diagnósticas:

- Masa ósea normal: Cuando el T-score se encuentra entre valores que van desde +1 hasta -1 desviación estándar (DS)
- Osteopenia: Cuando el T-score se encuentra entre valores que van desde -1 hasta -2,49 DS
- Osteoporosis: Cuando el T-score es igual o se encuentra por debajo de -2,5 DS
- Osteoporosis severa: Adicionalmente, se define una osteoporosis como severa, cuando el valor del T score es igual o se encuentra por debajo de -2,5 DS y el paciente tiene el antecedente de haber sufrido una fractura.

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 diagnóstico y clasificar la osteodistrofia renal.^{3,23} La ODR es una entidad compleja y los marcadores bioquímicos no siempre predicen la alteración ósea subyacente. Los biomarcadores aportan poca información sobre la histología ósea, debido a su corta vida media circulante y el largo ciclo de remodelación del hueso (3-6 meses).⁵

Las recientes guías KDIGO recomiendan ampliar el uso de este procedimiento, que si bien es invasivo, se realiza sin complicaciones y proporciona información insustituible; y aun cuando la realización y evaluación de la biopsia está limitada en varios centros se recomienda hacerla antes de iniciar tratamiento.⁵

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.

En la nueva clasificación de las biopsias óseas se recomienda incluir:

- 1) remodelación, que puede ser normal, alto o bajo,
- 2) la mineralización, que puede ser normal o anormal y
- 3) el volumen, que puede ser alto, normal o bajo.²³

Aunque la biopsia ósea metabólica es el estándar de oro para evaluar salud ósea, no deja de ser un procedimiento invasivo con riesgo de complicaciones; incluso, en algunos pacientes se requiere someter a anestesia general ya que no es posible realizarla con anestesia local; sin embargo, se considera un método prácticamente INOCUO. En el mundo se han realizado sobre 10,000 estudios de este tipo y en nuestro hospital hemos realizado 140 biopsias, sin que a la fecha se haya reportado alguna complicación de tipo menor ni mayor.

En un estudio previo realizado por nuestro grupo, realizamos 21 biopsias al momento del trasplante,²⁴ encontramos que todos los pacientes urémicos presentan alteración en la biopsia ósea como se muestra en la siguiente tabla 2, según la clasificación de remodelación, mineralización y volumen (TMV).

Tabla 2. Biopsias óseas. Clasificación TMV.

Parámetros	Clasificación	N (%)
Remodelación	Bajo	14 (66.6%)
	Normal	6 (28.6%)
	Alto	1 (4.7%)
Mineralización	Normal	7 (33.3%)
	Anormal	14 (66.6%)
Volumen	Bajo	5 (23.8%)
	Normal	2 (9.5%)
	Alto	14 (66.6%)

La nomenclatura histomorfométrica fue elaborada por un comité de trabajo designado por la Sociedad Americana para la Investigación del Tejido Óseo y sus Minerales.

Se definió como hueso la matriz ósea mineralizada; como osteoide a la no mineralizada; y como tejido a ambos huesos y a los tejidos blandos concomitantes, como la médula ósea. Histomorfométricamente, las medidas son bidimensionales (longitud y anchura), aunque el comité sugirió que se utilizara la nomenclatura tridimensional (superficie, área y volumen) por cuestiones convencionales, por lo que no deben considerarse como medidas tridimensionales verdaderas. Antes se obtenían las medidas con la rejilla de Merz, pero hoy

se recomienda usar un sistema digitalizado con un programa de cómputo para medidas óseas (Osteometrics, Inc, Atlanta, Georgia).

Los parámetros histomorfométricos óseos se ordenan en cuatro categorías:

-- Los parámetros estructurales señalan el tamaño y la cantidad de hueso; los principales son: anchura de la biopsia, grosor de la cortical, área trabecular total del tejido analizado, porcentaje de hueso trabecular mineralizado en el área trabecular y grosor de las trabéculas.

-- Los parámetros de resorción indican la resorción ósea y son: porcentaje de osteoclastos y de fibrosis peritrabecular, y la erosión o melladura en el perímetro de las trabéculas óseas.

-- Los parámetros estáticos de formación ósea muestran el porcentaje de osteoblastos y el grosor del osteoide localizados en el perímetro de las trabéculas óseas; los más importantes son: grosor medio del osteoide en el perímetro trabecular, porcentaje del volumen de osteoide relacionado con el volumen óseo, porcentaje de osteoblastos en el volumen de las trabéculas óseas vinculado con la superficie ósea, y grosor de la pared ósea nueva.

-- Los parámetros dinámicos de formación ósea señalan la función celular ósea in vivo, y sólo pueden evaluarse cuando el paciente recibe doble marcaje con tetraciclina previo a la toma de la biopsia; los principales son: la extensión de la superficie perimetral trabecular cubierta por las marcas de tetraciclina (superficie mineralizando) y la distancia media entre las dos líneas de tetraciclina relacionada con el intervalo de tiempo entre ellas (velocidad de agregación del mineral). El tiempo de preparación del osteoide para ser mineralizado, la velocidad promedio de la mineralización y la velocidad de formación ósea son parámetros derivados matemáticamente de las dos primeras medidas.²⁵

-Ultrasonido óseo cuantitativo.

El Ultrasonido cuantitativo (QUS) ha probado ser útil para predecir fracturas, especialmente de la cadera; esta capacidad para predecir fracturas, lo vuelve una buena alternativa en lugares y/o países donde el acceso a densitometría ósea (DXA) tiene limitaciones. No tiene efectos colaterales. QUS es la alternativa no invasiva, libre de radiación, menos caro que la DXA. Mide densidad y micro-arquitectura del hueso. Muestra módulos de elasticidad correlacionados con la resistencia a la fractura del hueso derivada de la carga estática.²⁶

El uso de QUS para medición ósea fue reportado por Christian Langton desde 1984. Inicialmente eligió el calcáneo por su accesibilidad, con aspecto medial y lateral relativamente plano y paralelo. Contiene aprox. 90% de hueso trabecular, una alta tasa de modelación y remodelación con un patrón de pérdida ósea similar a la columna vertebral. También se ha utilizado rótula, tibia, falanges, radio y metatarso. La velocidad del sonido

(SOS) es mayor en hueso cortical que trabecular, de esto depende la precisión de mediciones en diferentes sitios anatómicos. El SOS indica la velocidad con que el sonido puede atravesar el hueso, medido en número de metros por segundo (m/seg) y su resultado depende más de la elasticidad y densidad ósea que de la orientación trabecular.

Varios estudios han sugerido que el QUS tiene buena correlación con DXA para identificar pacientes con osteoporosis^{27,28} En los EE.UU. la Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado desde marzo de 1999 la utilización del QUS para la evaluación de la osteoporosis. Los pacientes con trasplante renal reciben, dentro de su esquema inmunosupresor, altas dosis de esteroides y por periodos prolongados, por lo que la osteodistrofía renal continúa aún después del trasplante. En Osteoporosis inducida por corticoides hay estudios que muestran que el QUS es capaz de detectar más tempranamente la pérdida ósea en este grupo de pacientes que la DXA.

Todos estos estudios no se realizan de rutina en nuestros pacientes trasplantados, por lo que consideramos necesario evaluar los datos que aportan cada uno de ellos a fin de que se agreguen al protocolo de seguimiento, tomando en cuenta los recursos con los que contamos y los efectos colaterales de cada estudio.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

El protocolo de seguimiento de los pacientes con trasplante renal, en nuestro hospital, no incluye evaluación de la salud ósea, de manera específica, lo que conlleva a un subdiagnóstico de estas alteraciones; la evaluación realizada en consulta externa solo incluye valoración antropométrica y marcadores bioquímicos.

Contamos con la posibilidad de realizar biopsia ósea metabólica; sin embargo, no se incluye de manera rutinaria o como parte del protocolo. Recientemente, contamos con ultrasonido cuantitativo y densitometría ósea; por lo que analizamos la información que aporta cada uno de los estudios para evaluar a nuestros pacientes, dar seguimiento y/o administrar tratamiento necesario, según el caso.

JUSTIFICACIÓN.

La evaluación de la salud ósea en los pacientes con trasplante renal es importante, ya que repercute en su calidad de vida.

El estándar de oro para evaluar la osteodistrofia renal es la biopsia ósea metabólica. Sin embargo, se trata de un procedimiento invasivo, por lo que es importante valorar si otros métodos de evaluación ósea como los marcadores bioquímicos, DXA y QUS permiten identificar a los pacientes que tienen defectos en la mineralización.

La densitometría ósea (DXA) tiene limitantes en la población pediátrica y los valores no han mostrado correlación con el riesgo de fracturas.

Existen estudios sobre la utilidad del QUS en pacientes con trasplante renal, para evaluar la salud ósea, pero han sido realizados a población adulta no en pacientes pediátricos.

Por todo lo anterior, evaluamos la información que aporta cada uno de los estudios y analizamos si en conjunto demuestran alteraciones en la mineralización ósea, tanto como la biopsia ósea metabólica, a fin de establecer un protocolo de seguimiento en este tipo de pacientes.

OBJETIVO GENERAL.

Evaluar el estado de salud óseo de los pacientes pediátricos con trasplante renal.

OBJETIVOS ESPECIFICOS.

- 1) Conocer la información que aportan los diferentes métodos de evaluación ósea en pacientes pediátricos con trasplante renal.
- 2) Identificar mediante antropometría, marcadores bioquímicos, ultrasonido cuantitativo (QUS), Densitometría ósea (DXA) y biopsia ósea metabólica, defectos en la mineralización ósea de niños trasplantados de riñón.

METODOLOGIA.

Estudio transversal, descriptivo en pacientes pediátricos sometidos a trasplante renal, en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, de donador vivo relacionado o donador con muerte cerebral, con un tiempo de trasplante menor de 12 meses. El estudio fue aprobado por la comisiones de ética e investigación del Hospital Infantil de México, Federico Gómez y recibió fondos federales con el protocolo HIM 2014-009, SSA 1159.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

- 1) Pacientes menores de 18 a. de edad que recibieron un trasplante renal de donador vivo relacionado o donador fallecido, en Hospital Infantil de México.
- 2) Pacientes trasplantados renales con sobrevida del injerto y del paciente al menos de 3 meses.
- 3) Firma de documento de consentimiento y asentimiento informado.

CRITERIOS DE EXCLUSION.

- NINGUNO.

A los pacientes se les realizó Biopsia ósea metabólica con doble marcaje de tetraciclina (dosis de 20mg/Kg/día en 48 hrs y repitiendo la dosis 10 días después). La biopsia se tomó de 48 a 72 hr después de la última dosis del marcador. El sitio de toma de biopsia fue transiliaca, a 1 cm por debajo de la cresta anterior y superior, con un trocar de Bordier de

0.7 a 0.8mm de diámetro, se requirió anestesia local con 15cc de novocaína al 2% que se aplicó suprapariética interna y externa, con sedación profunda por parte del servicio de anestesiología, sin intubación endotraqueal. Los posibles efectos adversos eran hipersensibilidad a cualquiera de los medicamentos.

La biopsia ósea se utilizó para estudio histomorfométrico, valoramos parámetros estructurales, de resorción, estáticos de formación ósea y dinámicos de formación ósea.

La biopsia se fijó en alcohol al 70% a temperatura ambiente, se deshidrató en concentraciones ascendentes de alcohol y se incluyó sin descalcificar en metil-metacrilato. Se obtuvieron cortes con micrótopo para "trabajo duro" de 3-4 micras de espesor, se rehidrataron y tiñeron los cortes, para observarse en microscopio convencional, con tricómico de Masson Goldner, y otros se mantuvieron sin teñir para observarse con microscopio fluorescente.

En los días previos a la biopsia ósea metabólica, a todos los pacientes se les realizó Densitometría ósea completa, reportada como Z de cuerpo completo excepto cabeza (Z TBLH) y Z score de columna lumbar (Z L1-L4). Así como Ultrasonido cuantitativo en radio, reportado como Z de radio.

Se analizaron de manera descriptiva las variables demográficas, somatometría; etiología de la enfermedad renal; esquema inmunosupresor al momento del estudio, complicaciones óseas previas al estudio, sobrevida del injerto y del paciente.

Así como los resultados de estudios bioquímicos, en sangre el día de la biopsia renal:

Creatinina,

Electrolitos séricos (sodio, potasio, cloro, calcio, magnesio, fósforo),

CO2 total

Fosfatasa alcalina

Paratohormona intacta (quimioluminiscencia)

Factor de crecimiento de fibroblastos (FGF23) por método de ELISA.

25OH Vitamina D (quimioluminiscencia)

Y muestra de orina para determinación de:

Calciuria

Reabsorción tubular de fosfatos

Cr urinaria

En caso de no poder realizar biopsia ósea por razones médicas (riesgo de sangrado, infección, rechazo en tratamiento), se tomó únicamente QUS, DXA y variables bioquímicas.

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 ó femenino
Causa de la Nefropatia	Nombre de la enfermedad que lo llevó a la nefropatía	Cualitativa nominal	Alteraciones anatómicas, metabólicas, infecciosas, otras
Peso	Fuerza con la que atrae la tierra a un cuerpo	Cuantitativa continua	Kg
Talla	Estatura	Cuantitativa continua	cm
Creatinina	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 total en suero	Cuantitativa continua	mg/dl
Fósforo sérico	Niveles de fósforo en suero	Cuantitativa continua	mg/dl

VARIABLE	DEFINICIÓN	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Magnesio sérico	Niveles de fósforo en suero	Cuantitativa continua	mg/dl
Fosfatasa alcalina	Niveles de fosfatasa alcalina en suero	Cuantitativa continua	U/L
Paratohormona sérica	Niveles de PTH en suero Por quimioluminiscencia	Cuantitativa continua	pg/mL
FGF 23	Niveles de FGF23 en suero Por método de ELISA	Cuantitativa continua	pg/mL
Calciuria	Niveles de calcio en orina	Cuantitativa Continua	mg/kg/día
Fosfaturia	Niveles de fosfato en orina	Cuantitativa continua	mg/día
25OH Vitamina D	Niveles de 25OH vitamina D	Cuantitativa continua	ng/ml
Resorción tubular De fosfatos	Niveles de fosfato en orina	Cuantitativa continua	% porcentaje
Velocidad del Sonido (SOS)	Hallazgo en ultrasonido cuantitativo en hueso (Z-radio)	Cuantitativa continua	m/seg
Densidad Mineral Ósea	Hallazgo en DXA en hueso (Cuerpo total, excepto cabeza, Columna lumbar)	Cuantitativa continua	DE (-)
Histomorfometria Ósea	Hallazgo en la biopsia ósea metabólica con doble marcaje de tetraciclina (parámetros estructurales, estáticos de formación ósea, dinámicos de formación ósea y de resorción ósea)	Cuantitativa De intervalo De razón	mm ² , m, mm ³ /mm ² /año, m/d, %

TAMAÑO DE MUESTRA Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

En nuestra Institución el programa de trasplante renal tiene aproximadamente 65 años trabajando de manera ininterrumpida, con buenos resultados; se han realizado alrededor de 700 trasplantes renales, tanto de donador vivo relacionado como de donador con muerte cerebral; actualmente se realizan más de 30 trasplantes renales por año.

Se tomó una muestra por conveniencia de los pacientes que recibieron trasplante renal en el periodo de 1 de Abril de 2014 a 30 de Mayo de 2015.

Se realizó estadística descriptiva, expresando los datos como promedio de desviaciones estándar para variables con distribución normal y medianas con rangos para variables con distribución anormal.

Análisis de correlación utilizando coeficiente de Pearson para variables con distribución normal y de Spearman para variables que no tienen distribución normal de los resultados de estudios de laboratorio, gabinete (QUS y DXA) y biopsia ósea metabólica.

Se consideró una $p < 0.05$ como estadísticamente significativa.

LIMITACIONES DEL ESTUDIO.

El proyecto sólo fue descriptivo. La mayoría de las variables analizadas en los marcadores bioquímicos son estudios de control rutinarios en los pacientes con trasplante renal. La densitometría ósea (DXA) tiene limitantes en la población pediátrica menores de cinco años. No existen estudios que describan los hallazgos del ultrasonido cuantitativo en los pacientes con trasplante renal y, en nuestra institución, se utilizó por primera vez para evaluar salud ósea en estos pacientes. La biopsia ósea metabólica no fue posible realizarla en todos los pacientes por contraindicaciones médicas.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

Se consideró un estudio con riesgo mayor que el mínimo ya que contempla la toma de muestras sanguíneas a través de la punción de una vena periférica de pequeño calibre; y la biopsia ósea metabólica con los riesgos inherentes al procedimiento, tanto anestésicos como quirúrgicos (ejemplos: anafilaxia, sangrado e infección). La densitometría ósea implica cierto grado de radiación.

El ultrasonido es no invasivo y no tiene efectos secundarios.

CONSIDERACIONES DE BIOSEGURIDAD.

Las muestras de sangre empleadas para el estudio fueron tomadas en el laboratorio de Investigación de Nefrología, el personal utilizó bata y guantes. Los desechos líquidos obtenidos del procesamiento de muestras sanguíneas fueron colocados en recipientes de plástico rotulados con el tipo de desecho de que se trate.

Se generaron las solicitudes necesarias al Departamento de Control Ambiental de nuestra institución para la recolección y eliminación correspondiente de cada uno de los desechos generados.

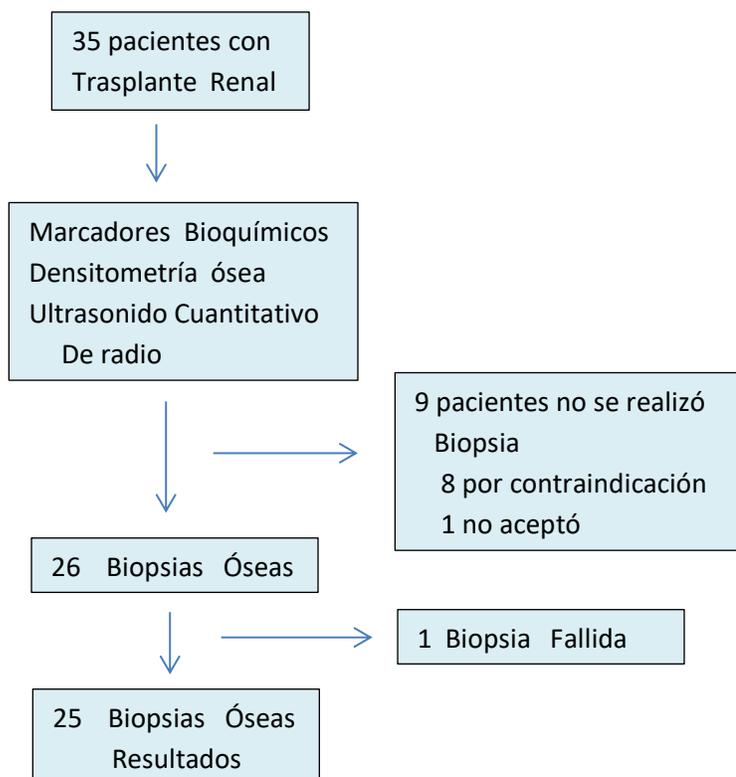
El estudio contempló la determinación de PTH por quimioluminiscencia.

La toma de biopsia ósea se realizó en quirófano, como cirugía ambulatoria, con el protocolo completo de antisepsia y asepsia y no se generó deshecho alguno de la muestra de tejido obtenida, se fijó en alcohol al 70% de manera inmediata.

RESULTADOS.

Se incluyeron 35 pacientes en el protocolo. A todos se les realizaron estudios de: evaluación antropométrica; marcadores bioquímicos; QUS de radio; DXA de cuerpo completo, excepto cabeza, y de columna lumbar. El QUS de tibia solo fue posible realizarlo en 28 pacientes, por cuestiones técnicas; en nueve pacientes no se pudo realizar biopsia ósea metabólica, uno porque no accedió al procedimiento y ocho por contraindicación (plaquetopenia, uso de anticoagulantes o infección activa), por lo que sólo se realizó biopsia en 26 pacientes, siendo fallida en uno de ellos (Figura 1).

Figura 1. Pacientes con trasplante renal de Abril 2014 a Mayo 2015 y participación en el estudio.



Las características demográficas se muestran en la Tabla 3.

Diecisiete pacientes correspondieron al sexo masculino (48.6%); siendo la edad promedio de 14.1 años (± 3.5 años), 170 meses (± 42.19).

Para 34 pacientes se trataba de su primer trasplante renal y solo un paciente con diagnóstico de anomalías congénitas del riñón y la vía urinaria (2.86%) recibía, al momento del estudio, su segundo trasplante renal.

Cuando se diagnosticó la Enfermedad Renal Terminal a los pacientes, éstos se encontraban en un rango de edad de 2 a 17 años, con promedio de 11.02 (± 3.77 años).

El 82.9% (29 pacientes) recibió tratamiento sustitutivo antes del trasplante, siendo el tiempo en diálisis pre-trasplante promedio de 19.9 meses (± 16.89). Observamos que las modalidades del tratamiento sustitutivo que recibieron los pacientes fueron diálisis peritoneal en diez pacientes (28.6%), hemodiálisis en siete (20%) y doce de ellos (34.3%)

se trataron, a lo largo del tiempo de espera para trasplante, con ambas modalidades. Solo seis pacientes (17.1%) se trasplantaron pre-diálisis.

El diagnóstico etiológico en la mayoría fue desconocido; continuando en frecuencia con las glomerulopatías (20%), anomalías congénitas del riñón y la vía urinaria (11.4%) y otras (8.6%).

La serología pre-trasplante para CMV resultó de riesgo intermedio para 26 pacientes (74.3%) y riesgo alto en 9 (25.71%).

Al momento del trasplante, los pacientes recibieron un injerto de donador fallecido en el 57.1% de los casos (20 receptores) y un injerto de donador vivo en 42.9% (15 receptores).

El esquema inmunosupresor consistió en:

- Inducción con basiliximab a todos los pacientes (día 1 y 4 del trasplante renal).
- Inhibidor de calcineurina: Tacrolimus al 94.3% (33 pacientes) y Ciclosporina al resto de ellos (2 pacientes, 5.7%). Las dosis de inhibidor de calcineurina se ajustaron en el seguimiento para alcanzar niveles terapéuticos, en el caso de tacrolimus los niveles objetivo son de 6 a 10 ng/ml y en ciclosporina de 150 a 250 ng/ml.
- Inhibidor de la síntesis de purinas: Micofenolato de Mofetilo a todos los pacientes.
- Esteroide en todos los pacientes, el protocolo contempla la administración de tres bolos de metilprednisolona 10 mg/kg comenzando el día del trasplante, y posteriormente se cambia a prednisona disminuyendo progresivamente la dosis para tener 0.5 mg/kg/día al mes de trasplante y alrededor de 0.2-0.3 mg/kg/día al tercer mes. Previo al trasplante siete pacientes ya habían recibido manejo con esteroides, por su patología de base (tres pacientes con glomeruloesclerosis focal y segmentaria, dos pacientes con glomeruloesclerosis global difusa, un paciente con púrpura de Henoch Schönlein y uno con diagnóstico desconocido).

Durante su evolución, siete pacientes cursaron con al menos un evento de rechazo; siendo estos de tipo celular y tratados siempre con bolos de esteroide (metilprednisolona). La respuesta a este manejo fue favorable en todos los casos.

En cinco pacientes (14.3%) se reportaron alteraciones óseas previas al trasplante: como agenesia de un hueso, deformidades en huesos largos y fracturas, estas últimas en tres pacientes (8.6%); dos de los pacientes con fractura la presentaron posterior al diagnóstico de Enfermedad Renal Crónica y un paciente presentó la fractura muchos años antes de la ERC; solo en dos de estos pacientes fue posible realizar biopsia ósea metabólica y ambas se reportan con alteración del tipo raquitismo/osteomalacia.

Tabla 3. Variables demográficas en 35 niños con trasplante renal. Los valores se presentan como promedio y desviación estándar, n (%), media ± DE o mediana.

CARACTERÍSTICAS	VALOR
Edad en años (media ± DE)	14.1 ± 3.5
Género (n, %)	
Hombre	17 (48.6%)
Mujer	18 (51.4%)
Z de talla (media ± DE)	-1.93 ± 1.23
Tipo de injerto (n, %)	
Donador vivo	15 (42.9%)
Donador cadavérico	20 (57.1%)
Causa de enfermedad renal n (%)	
GMN	7 (20%)
CAKUT	4 (11.4%)
Otras	3 (8.6%)
Desconocido	21 (60%)
Tiempo en diálisis pre-trasplante en meses (media, percentila 25 y 75)	15 (7, 33)
Inmunosupresión (n, %)	
Prednisona	35 (100%)
Tacrolimus	33 (94.3%)
Ciclosporina	2 (5.7%)
Micofenolato de Mofetilo	35 (100%)
Niveles de Tacrolimus en ng/ml (media, percentila 25 y 75)	8 (6.7, 9.7)
Tiempo post-trasplante (meses)	4.8 ± 2.6

Las variables bioquímicas y los resultados de estudios de gabinete se muestran en la Tabla 4. Observamos que todos los pacientes cursaban con buena función del injerto al momento del estudio, con una creatinina sérica de 1.11 mg/dl en promedio (\pm 0.67 mg/dl), una depuración de creatinina de 62.16 (\pm 17.50) ml/min/1.73m².

Los niveles de hormona paratiroidea intacta (PTH) se detectaron en 123.61 pg/ml (\pm 190.20); el 88.6% de los pacientes presentaba al momento del estudio niveles bajos de PTH (< 150 ng/ml) y el resto 11.4% cursaba con hiperparatiroidismo (>300 ng/ml). Los niveles

de FGF23 fueron de 898.08 ng/ml (\pm 1371.38). Los electrolitos se encontraban en parámetros normales. La fosfatasa alcalina en 305.60 (\pm 352.07).

También contamos con valores de vitamina D en todos los pacientes, obteniendo niveles promedio de 18.77ng/ml (\pm 6.50).

Tabla 4. Resultados de estudios de imagen y bioquímicos. Los valores están presentados como promedio y desviación estándar n (%), media \pm DE o mediana. (percentila 25 y 75)

CARACTERÍSTICAS	VALOR
DXA de columna lumbar L1-L4 Z <2 (n,%) media \pm DE	4 (11.4%) -1.30 \pm 1.48
DXA cuerpo total excepto cabeza Z <2 (n,%) media \pm DE	10 (28.6%) -1.30 \pm 0.99
Z QUS de radio Z <2 (n,%) media \pm DE	6 (17.1%) 0.014 \pm 2.46
Creatinina sérica (mg/dl)	0.9 (0.7, 1.3)
Tasa de filtración glomerular (ml/min/1.73m ²)	62.16 \pm 17.50
Hormona paratiroidea (pg/ml)	77 (44, 106)
FGF23 (pg/ml)	224 (17.4, 1449)
Calcio* (mg/dl)	9.45 \pm 0.61
Fosfato (mg/dl)	4.49 \pm 0.94
Fosfatasa alcalina (UI/l)	257 (153, 304)
Magnesio (mg/dl)	1.71 \pm 0.26
Resorción Tubular Fosfatos (%)	84.61 \pm 7.98
25OH Vitamina D (ng/ml)	18.7 \pm 6.50

*calcio corregido por albúmina

El Ultrasonido cuantitativo de radio, La densitometría ósea de cuerpo completo, excepto cabeza, y de columna lumbar L1-L4 se realizó en todos los pacientes, sólo el QUS de tibia no se pudo realizar en siete pacientes por razones técnicas al inicio del estudio.

Mostramos imágenes de la realización del QUS en nuestra unidad: Figs. 2, 3, 4, 5, 6 y 7.



Figura 2. Medidas en tibia.



Figura 3. QUS de tibia.



Figura 4. QUS de radio.

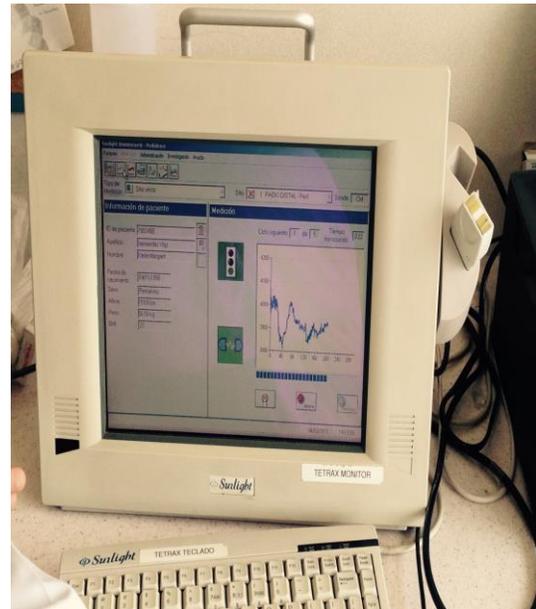


Figura 5. Medición radio distal.

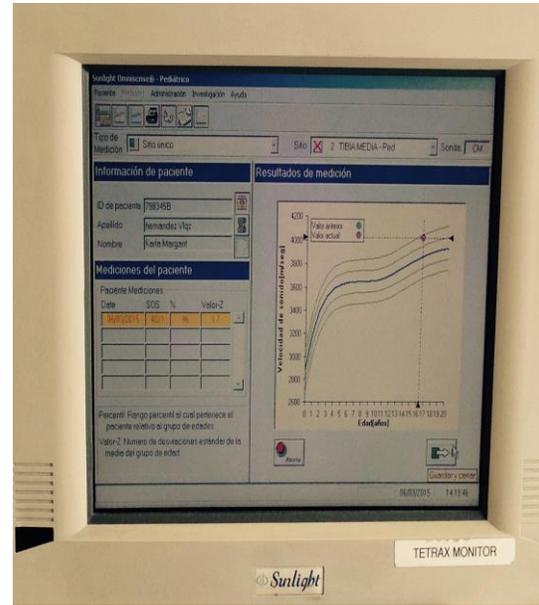
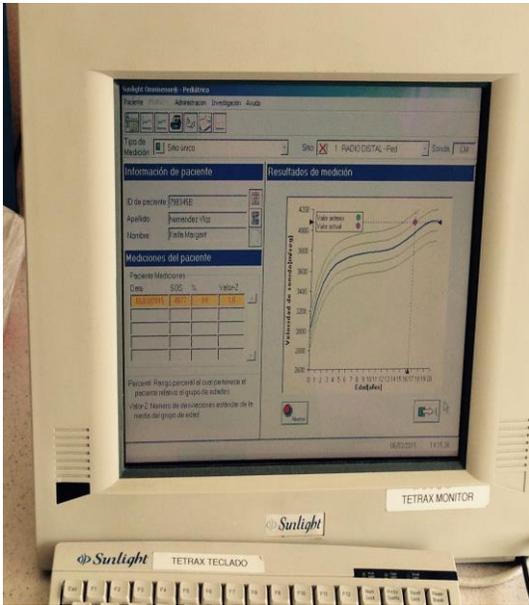


Figura 6. Resultados de medición en tibia. Figura 7. Resultados de medición en radio

Para la realización del QUS se toman medidas de la extremidad a revisar (fig. 2), en sistema se introducen datos generales del paciente, género, edad, peso, talla, índice de masa corporal (fig. 5) y se realiza el ultrasonido (fig. 3 y 4); posteriormente el resultado nos indica el valor de la velocidad del sonido en m/seg arrojando el valor Z (fig. 6 y 7).

Analizando estos resultados encontramos los siguientes datos importantes: diez pacientes tuvieron un valor Z de cuerpo total menos cabeza (TBLH) < -2 (28.6%), cuatro de ellos tuvieron además valor Z de columna lumbar (L1-L4) < 2 (11.4%); seis pacientes tuvieron un Z de QUS de radio < -2 (17.1%) y únicamente dos de ellos tuvieron en forma concomitante un valor Z < -2 con el uso de DXA. Encontramos una correlación positiva, no significativa entre Z TBLH y QUS de radio (r de Pearson= 0.317, $p=0.06$), y una correlación positiva, significativa entre el Z score de columna lumbar y el QUS de radio (r de Pearson = 0.452, $p = 0.014$). Como se muestra en las figuras 8 y 9, respectivamente.

En figura 10. Analizamos la correlación de vitamina D y DXA.

Figura 8. Correlación Z TBLH y Z QUS de radio.

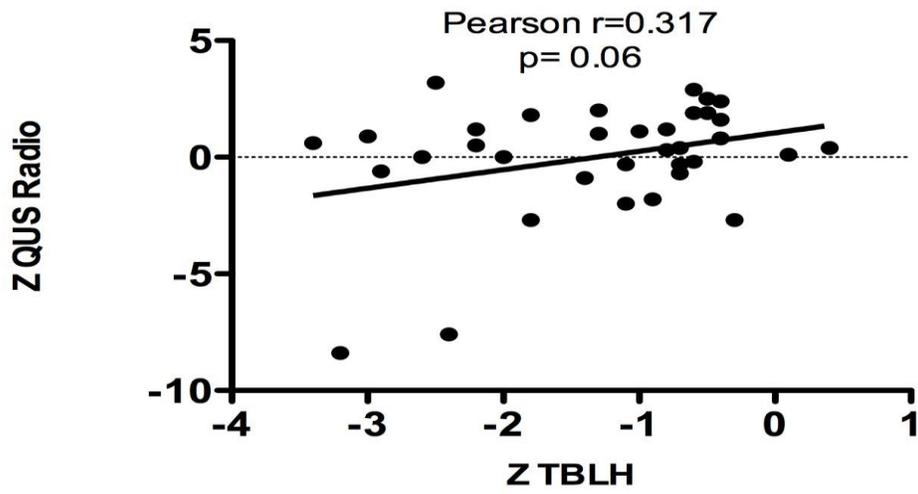
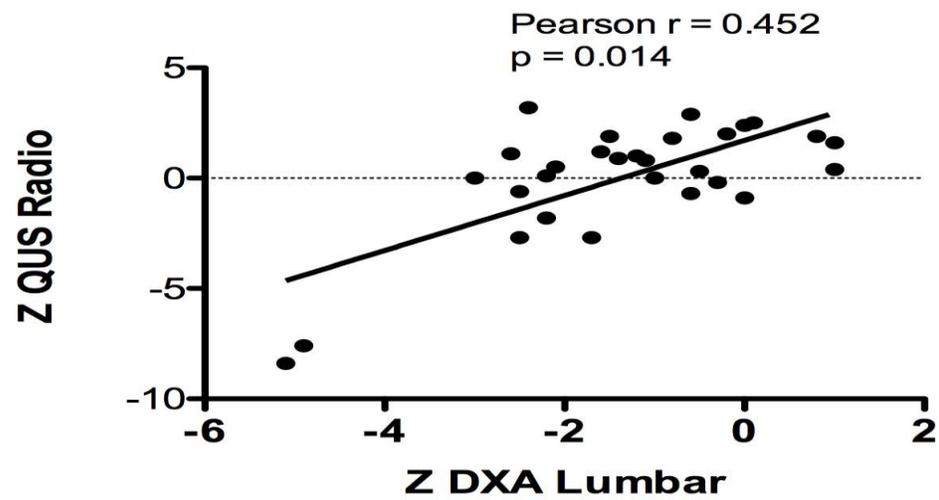


Figura 9. Correlación Z DXA lumbar y Z QUS de radio.



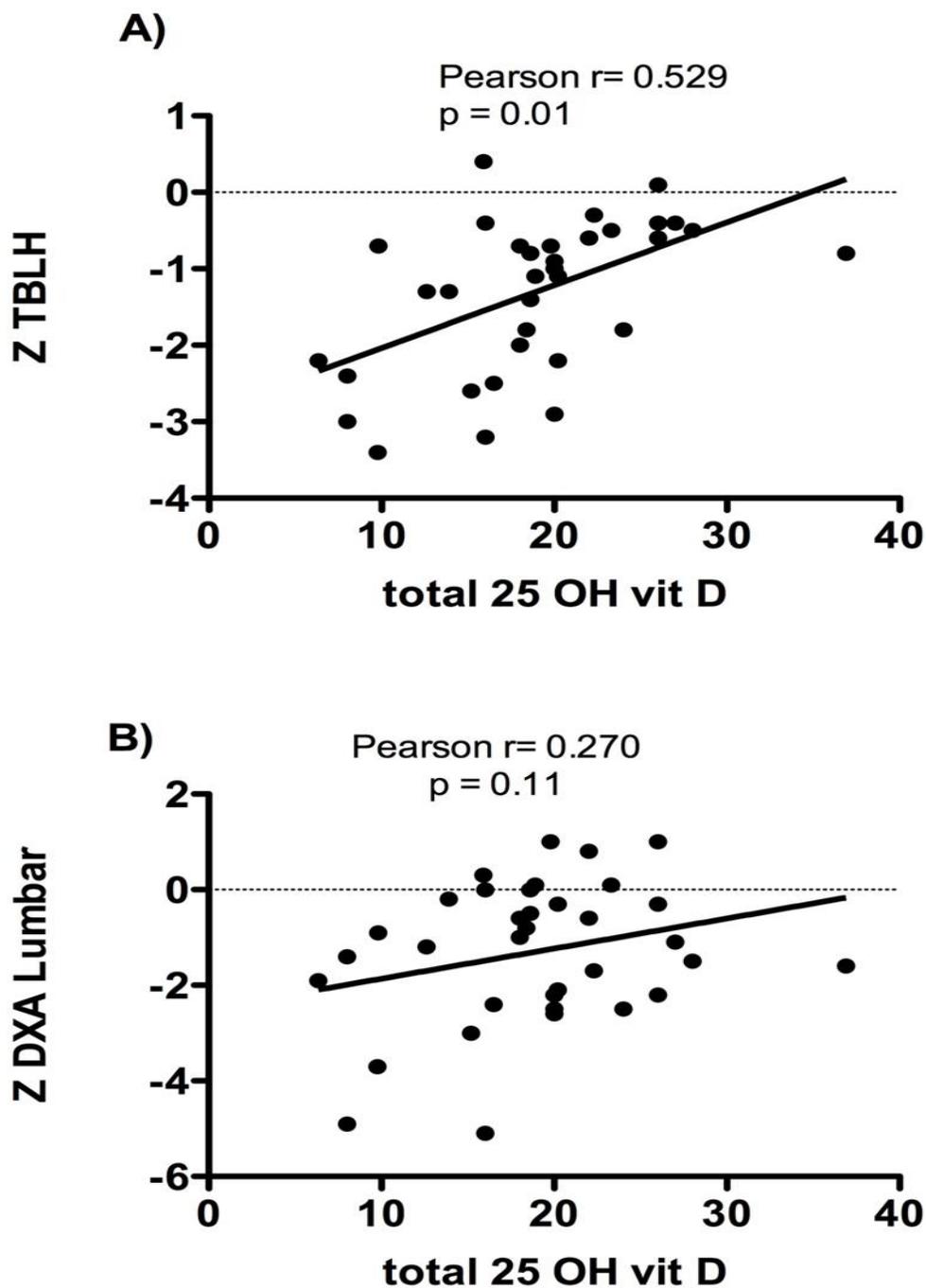


Figura 10.

A) En densitometría se observa una correlación positiva, significativa entre el Z score de cuerpo total, excepto cabeza y vitamina D, (r de Pearson = 0.529, $p=0.01$).

B) Correlación positiva, no significativa entre el Z score de columna lumbar y vitamina D, (r de Pearson = 0.270, $p = 0.11$).

De los 35 pacientes no fue posible realizar la biopsia ósea metabólica en nueve de ellos (25.71%) debido a contraindicaciones como trombocitopenia, diabetes mellitus tipo 2, haber cursado en hospitalización por eventos de rechazo y problemas técnicos para la toma por parálisis cerebral infantil con deformidad anatómica importante; y sólo un paciente no aceptó la realización de la misma.

De los 26 restantes (74.28%) solo en un paciente resultó fallida por error en la toma de muestra. De las 25 biopsias procesadas (71.42%) contamos con resultado con la clasificación TMV en todas ellas.

La referencia para datos histomorfométricos los tomamos del estudio realizado en nuestra institución y publicados recientemente; en base a 19 biopsias óseas transiliacas a niños sanos de 8 a 17 años de edad, plasmados en la tabla 5.²⁹

Tabla 5. Serie de 19 biopsias óseas en niños mexicanos sanos.

PARÁMETROS	PARÁMETROS/UNIDADES	VALORES ± DE	MEDIANA Y RANGOS
Estructurales	Ct.Wi µm (ancho cortical)	650.13 ± 243.08	594.86 (366.8-1317.5)
	Ct.B.Ar mm ² (área de hueso cortical)	2.19 ± 0.62	2.18 (1.43-3.7)
	Ct.Ot/mm ² (No. de osteocitos)	142.94 ± 42.65	136.11 (59.5-181.0)
	Ct. Po% (porosidad de la cortical)	6.2 ± 2.67	6.23 (2.11-12.15)
	BV/TV% (Volumen óseo/Vol. tejido)	22.40 ± 3.17	22.73 (16.1-28.0)
	Tb.Th. µm (grosor trabecular)	77.2 ± 17.4	74.19 (56.9-129.4)
	Tb.N/mm (número de trabéculas)	3.0 ± 0.65	2.88 (1.95-4.4)
Estáticos de Formación Ósea	O.Th µm (grosor del osteoide)	7.40 ± 1.56	7.84 (4.7-9.8)
	OS/BS% (superf. osteoide/s. ósea)	23.69 ± 13.01	23.21 (6.2-48.7)
	Ob.S/BS% (superf. osteoblastos/s. ósea)	9.48 ± 3.0	9.28 (5.0-14.9)
	OV/BV% (Vol. osteoide/vol. óseo)	2.99 ± 2.01	2.22 (1.2-8.3)
Dinámicos de Formación Ósea	MS/BS% (superf. Mineralizando/s. Ósea)	9.57 ± 4.80	7.39 (3.9-19.0)
	MARµm/d (Velocidad agregación mineral)	0.79 ± 0.32	0.75 (0.32-1.6)
	Omt µm/d(tiempo mineralización osteoide)	9.14 ± 3.0	10.97 (2.9-14.8)
	MLTµm/d (tiempo de la mineralización)	18.38 ± 6.3	18.32 (7.0-39.3)
	BFR/BS µm³/ µm²/y (Vel. Formación ósea)	25.80 ± 13.7	26.85 (6.6-51.8)
Resorción Ósea	ES/BS% (erosión de superf. Ósea)	16.9 ± 5.9	15.34 (9.6-31.2)
	Oc.S/BS% (superf. osteoclastos/ s. ósea)	0.92 ± 0.3	0.93 (0.61-1.5)
	Fb.Pm.Tb% (fibrosis peritrabecular)	ausente	ausente

De nuestros veinticinco pacientes, sólo dos (8%) tenían antecedente de fractura, uno de ellos cursó con fractura de cuello de fémur, bilateral, 4 años antes del trasplante renal y otro presentó fractura de clavícula al año de edad.

Todas las biopsias óseas fueron anormales, pero tuvieron afección en la mineralización sólo 16 pacientes (64%). De los 16 pacientes con reporte de mineralización anormal en la biopsia ósea metabólica, solo cuatro (25%) presentaron también $Z < -2$ en reporte de DXA y tres más (18.75%) con $Z < -2$ tanto en DXA como en QUS de radio.

En la tabla 6 mostramos los valores histomorfométricos utilizados para la clasificación de biopsia ósea con la nomenclatura TMV.

Los resultados de mineralización evaluados en el tejido óseo en los 25 pacientes y su comparación con los valores de controles sanos se muestran en la tabla 7.

Tabla 6. Valores histomorfométricos utilizados para la clasificación TMV

PARÁMETROS	PARÁMETROS/UNIDADES	VALORES \pm DE	REFERENCIAS
T = Turnover, remodelación	BFR/BS $\mu\text{m}^3/\mu\text{m}^2/\text{y}$ Velocidad de formación ósea.	25.80 \pm 13.7	>39.50 alto <12.10 bajo
M = Mineralización	OV/BV% en combinación con Omt $\mu\text{m}/\text{d}$ Vol. de osteoide/vol. óseo en combinación con tiempo de mineralización del osteoide.	2.99 \pm 2.01 + 9.14 \pm 3.0	>17.14 anormal 12.13 \pm 5.01 normal < 7.12 anormal
V = Volumen	BV/TV% Vol. óseo/vol. tejido	22.40 \pm 3.17	> 25.57 alto < 19.23 bajo

Tabla 7. Hallazgos en la biopsia ósea metabólica en pacientes trasplantados de riñón, comparado con el valor de controles sanos.

	Media, (percentila 25 y 75)	±DE	Valor Control
ESTRUCTURAL BV/TV (%) Vol. Óseo/ Vol. De tejido	22.74 (18.86 y 27.56)	6.15	22.40 ± 3.17
ESTÁTICOS OV/BV (%) Vol. Osteoide/ Vol. Óseo	6.10 (2.58 y 8.28)	4.62	2.99 ± 2.01
DINÁMICOS Omt $\mu\text{m}/\text{d}$ tiempo de mineralización del osteoide	14.95 (5.81 y 19.95)	14.07	9.14 ± 3.0
BFR/BS $\mu\text{m}^3\mu\text{m}^2\text{año}$ velocidad de formación ósea	28.16 (6.00 y 22.09)	50.58	25.80 ± 13.7
MINERALIZACIÓN Combinación de OV/BV % y Omt $\mu\text{m}/\text{d}$	21.05 (12.10 y 26.48)	14.93	12.13 ± 5.01

En base a estos resultados, realizamos la clasificación TMV en nuestro grupo de pacientes, mostramos resultados en Tabla 8:

Tabla 8. Resultados de biopsia ósea metabólica en 25 pacientes.

PARÁMETROS	CLASIFICACIÓN	N %
REMODELACIÓN	Alto	4 (16%)
	Normal	10 (40%)
	Bajo	11 (44%)
MINERALIZACIÓN	Normal	9 (36%)
	Anormal	16 (64%)
VOLUMEN	Alto	10 (40%)
	Normal	9 (36%)
	Bajo	6 (24%)

Imágenes de biopsias. Clasificación TMV.

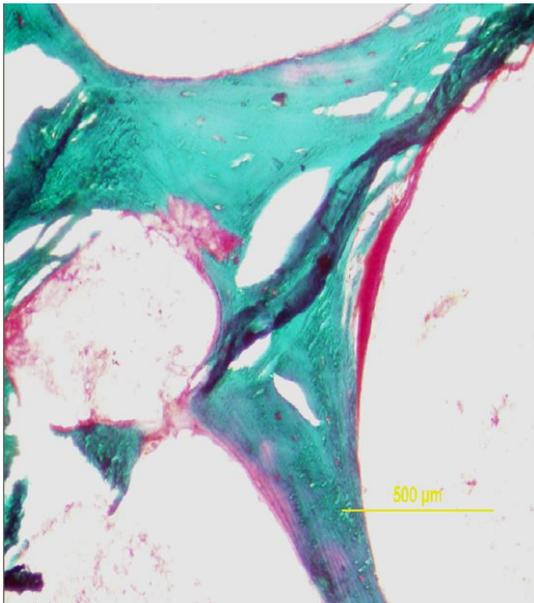


Fig. 11. TMV normal.

T=17.65, M=12.51, V=18.62

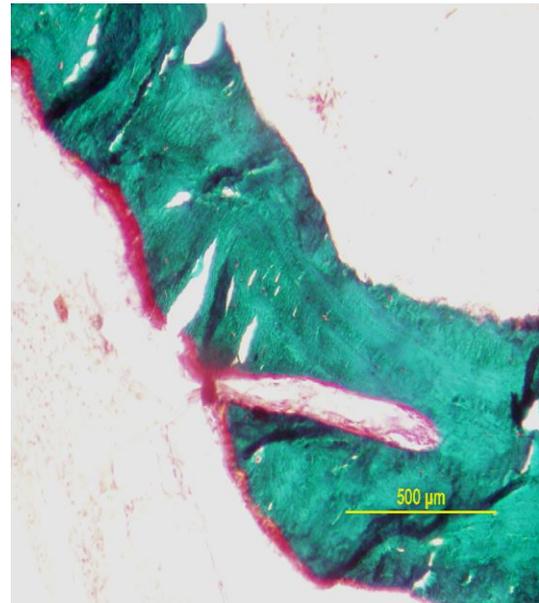


Fig. 12. T alto, M normal, V bajo.

T=253.37, M=12.5, V=13.83

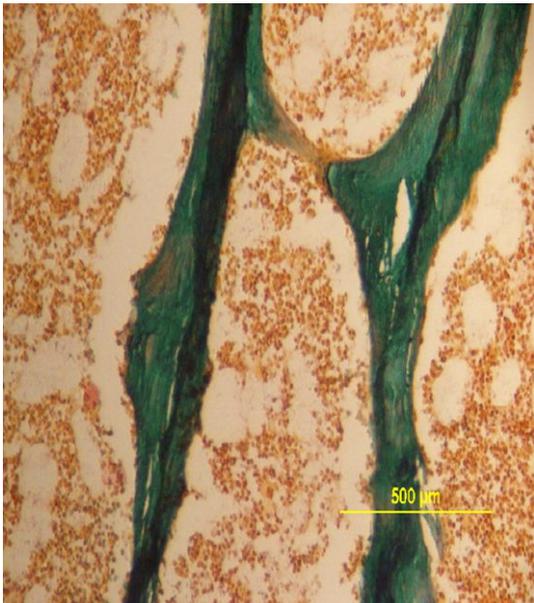


Fig.13. T bajo, M anormal-alto, V normal

T=6.71, M=17.98, V=21.25

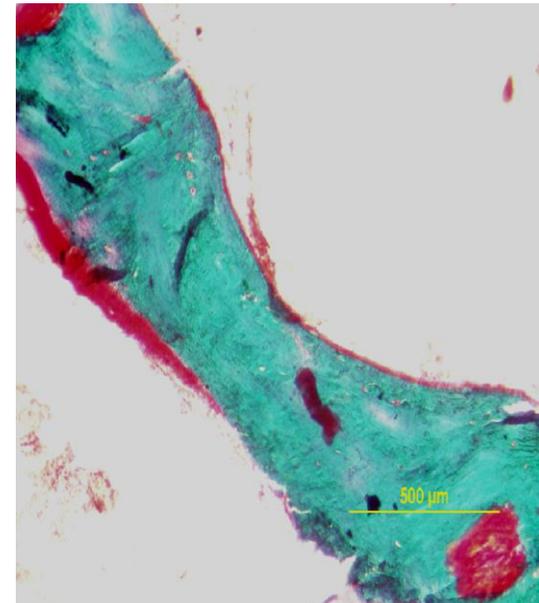


Fig. 14. T bajo, M anormal-alto, V alto

T=8.75, M=29.91, V=36.76

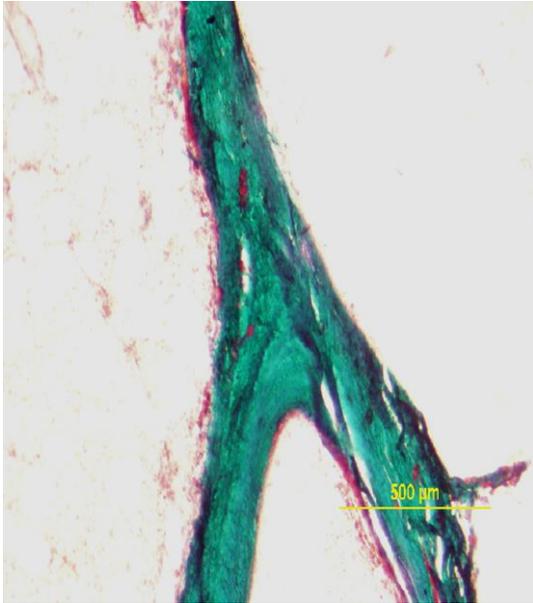


Fig. 15. T bajo, M anormal alta, V bajo
T=6.23, M=18.47, V=13.39

Se muestra la correlación de las variables de mineralización estudiadas por histomorfometría vs. Los hallazgos de densitometría (Z- TBLH y Z L1-L4), Z- QUS de radio y algunas variables bioquímicas. Se muestra la r de Pearson (valor de p).

Se puede apreciar que hubo una correlación negativa entre la superficie de erosión ósea y los valores Z obtenidos tanto por densitometría como por QUS de radio; sin embargo, la asociación fue significativa sólo para los hallazgos de densitometría (figura 16, incisos A, B y C).

En relación al volumen de osteoide/ volumen óseo y los hallazgos en los estudios de gabinete, encontramos que existe una correlación negativa tanto para DXA como QUS, siendo significativo sólo en el Z de L1-L4 (figura 17).

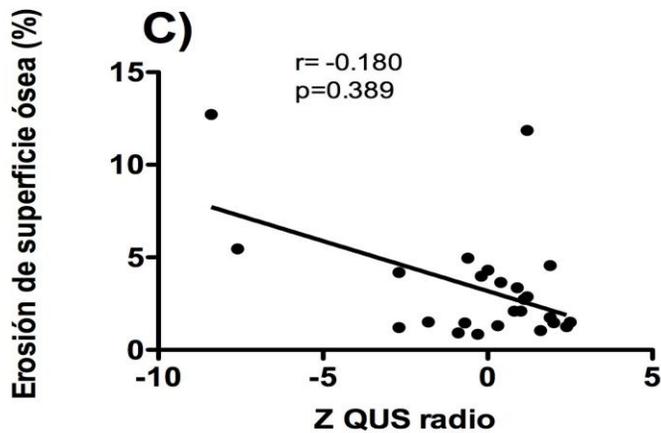
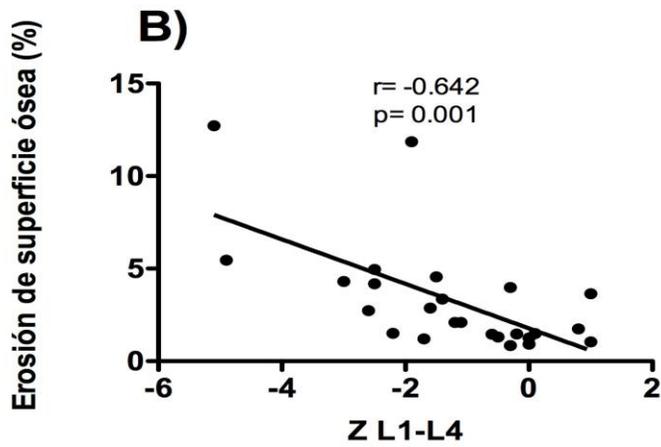
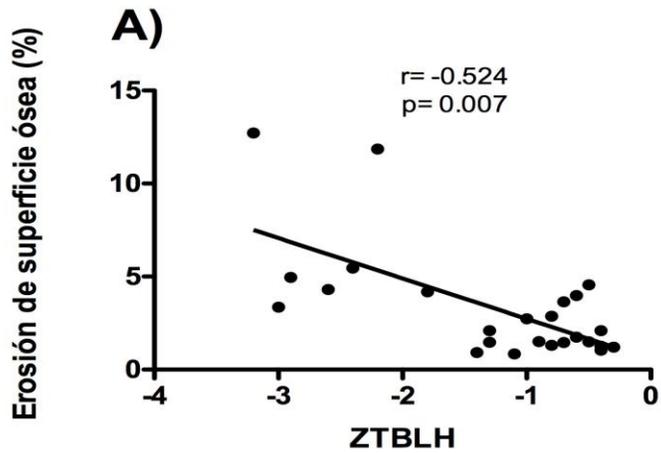


Figura 16. Erosión de superficie ósea (%) versus valor Z de densitometría de cuerpo total menos cabeza (Z-TBLH), gráfico A, valor Z de densitometría de columna lumbar L1-L4 (Z L1-L4), gráfico B y versus ultrasonido cuantitativo (QUS) de radio, gráfico C. Valor de p obtenido por Spearman.

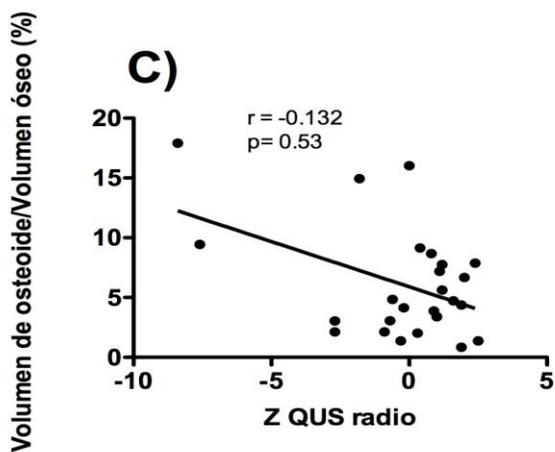
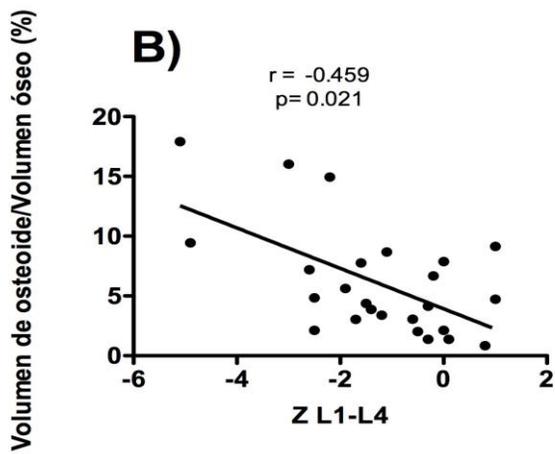
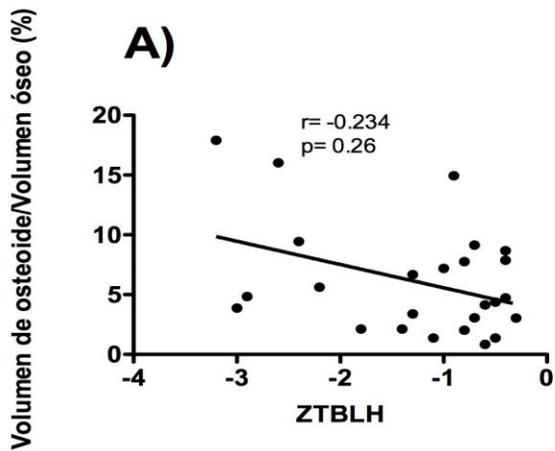


Figura 17. Volumen de osteoide/volumen óseo (%) versus valor Z de densitometría de cuerpo total menos cabeza (ZTBLH), gráfico A, valor Z de densitometría de columna lumbar L1-L4 (ZL1-L4), gráfico B y versus ultrasonido cuantitativo (QUS) de radio, gráfico C. Valor de p obtenido por correlación de Spearman.

DISCUSIÓN.

En estudios previos, realizados por nuestro grupo, encontramos que el 52% de los niños presentan, al momento del trasplante, niveles bajos de PTH (<150 ng/ml), sugiriendo enfermedad ósea adinámica y 39% cursan con hiperparatiroidismo (>300 ng/ml), lo que sugiere lesión ósea de alto remodelamiento.²⁴

La afección ósea es frecuente en los pacientes en el post-trasplante, a pesar de haber recuperado o normalizado función renal. Todas las biopsias óseas fueron anormales en mayor o menor grado. Hubo un paciente de 17 años que en la clasificación de TMV (remodelación, mineralización, volumen) tuvo éstos parámetros en valores normales, sin embargo tenía hipocelularidad y producción baja de osteoide que no entran en esta clasificación y correspondería a lo antes llamado enfermedad moderada, este caso en particular se diagnosticó con enfermedad renal a los 13 años de causa desconocida y a los 15 años requirió diálisis peritoneal, posteriormente recibió el trasplante renal a los 17 años. La afección más común fue bajo remodelamiento, mineralización anormal alta y volumen normal, encontrada en 5 pacientes (20%), seguida de remodelamiento bajo, mineralización anormal alta y volumen alto en 3 pacientes (12%), después hubo otros pacientes con combinaciones diversas.

El raquitismo se debe a falta de mineralización en la placa de crecimiento; en tanto que la osteomalacia es consecuencia de la deficiencia de la mineralización en la matriz ósea. Ambos ocurren simultáneamente, siempre que las placas de crecimiento se mantengan abiertas, en niños y adolescentes, a diferencia de los adultos en los cuales sólo se observa osteomalacia, debido a que se han cerrado.¹⁸

La utilidad de los marcadores bioquímicos para determinar osteodistrofia está limitada por su pobre sensibilidad y especificidad, especialmente por que circulan con una vida media corta, la mayoría de ellos, y el ciclo largo de remodelación ósea de 3-6 meses.

Con respecto a la utilidad de los estudios de gabinete continuamos observando que la densitometría ósea aporta mayor información a la salud ósea que el ultrasonido cuantitativo. Las lesiones de bajo remodelamiento, que fueron las más frecuentes pueden deberse al tratamiento con calcitriol y quelantes con calcio, lo cual va de acuerdo con la determinación de hormona paratiroidea baja en el 88.6% de los pacientes.

Cabe resaltar que si bien tanto la densitometría como el ultrasonido cuantitativo tuvieron una correlación negativa con los parámetros histomorfométricos de mineralización ósea, la densitometría es superior al ultrasonido óseo cuantitativo y aun así 60% de los pacientes con defecto en la mineralización no fueron detectados por los estudios de gabinete. Las nuevas guías de KDIGO recomiendan el uso de DXA y la biopsia ósea.⁵

En el seguimiento a un año de once pacientes adultos con trasplante renal, Sharma y cols. Encontraron por resonancia magnética deterioro en la microarquitectura ósea que no fue detectado por densitometría.¹¹

En niños con trasplante renal exitoso seguidos con biomarcadores y DXA por tres años se ha visto que los marcadores de resorción ósea disminuyen los primeros tres meses post-trasplante, pero después aumentan, así como el contenido mineral por densitometría.⁷

La salud ósea se ha ligado a la salud cardiovascular, y la principal causa de muerte en los pacientes con trasplante renal es la afección cardiovascular.⁵

Dentro de las limitaciones del estudio, es que se trata de un grupo pequeño de pacientes, en los que hicimos una valoración transversal, es necesario realizar estudios prospectivos idealmente con una segunda biopsia ósea para valorar la evolución a largo plazo, tampoco sabemos cuántos de éstos pacientes presentarán fracturas patológicas en la edad adulta. Si bien existen varias alternativas terapéuticas como dieta, ejercicio, uso de bifosfonatos, etc., aún no sabemos cuáles son las mejores intervenciones terapéuticas para este grupo de pacientes en particular y si debe comenzarse en la edad pediátrica.

CONCLUSIONES.

- Todos los pacientes tuvieron afección ósea.
- Con la clasificación de recambio/mineralización/volumen 24/25 tuvieron osteodistrofia (96%).
- Si se considera únicamente la mineralización, 16 pacientes estuvieron afectados (64%).
- El parámetro de erosión de superficie ósea en la biopsia ósea tuvo una correlación negativa, significativa con los hallazgos en la densitometría tanto para cuerpo total menos cabeza como columna lumbar L1-L4 (Valor Z).
- El parámetro de volumen de osteoide/volumen óseo en la biopsia tuvo una correlación negativa, significativa con el valor Z de L1-L4 por DXA.
- El ultrasonido cuantitativo de radio tuvo una correlación negativa, pero no significativa con los parámetros histológicos de mineralización ósea.
- 60% de los pacientes con defecto en la mineralización no son detectados con los estudios de gabinete.

EVALUACION DE LA SALUD OSEA EN PACIENTES CON TRASPLANTE RENAL MEDIANTE MÉTODOS NO INVASIVOS Y BIOPSIA OSEA METABOLICA.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES.

	1-12 meses del estudio	14 meses del estudio	18 meses del estudio	20 meses del estudio
Inclusión de pacientes: variables demográficas, somatometría, etiología de la enfermedad renal. Antecedente de complicaciones óseas.	XX			
Realización de estudios de laboratorio. Sangre: Química sanguínea, electrolitos séricos. Orina: Creatinina, ácido úrico y electrolitos urinarios, reabsorción tubular de fosfatos.	XX			
Realización de estudios de laboratorio. Hormonas calciotropas: paratohormona, determinación de FGF23.	XX			
Realización de densitometría ósea completa	XX			
Realización de ultrasonido cuantitativo	XX			
Realización de biopsia ósea metabólica	XX			
Análisis de estudios		XX		
Presentación de resultados		XX		
Elaboración de manuscritos			XX	
Publicación				XX

REFERENCIAS.

1. Alshayeb HM, Josephson MA, Sprague SM. CKD–Mineral and Bone Disorder Management in Kidney Transplant Recipients. *Am J Kidney Dis.* 2013;61(2):310-325. doi:10.1053/J.AJKD.2012.07.022
2. Bover J, supplements MC-K international, 2011 undefined. Mineral and bone disorders in chronic kidney disease and end-stage renal disease patients: new insights into vitamin D receptor activation. *Elsevier.*
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2157171615310273>. Accessed January 29, 2019.
3. KDIGO KDIGO (KDIGO) TWG. KDIGO clinical practice guideline for the care of kidney transplant recipients. *Am J Transplant.* 2009;9(SUPPL. 3):S1–S157. doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02834.x
4. Group KDIGO (KDIGO) C-MUW. KDIGO 2017 Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease–Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). *Kidney Int Suppl.* 2017;7:1-59. doi:10.1016/j.kisu.2017.10.001
5. Chen W, Nephrology DB-NR, 2017 undefined. Chronic kidney disease: KDIGO CKD–MBD guideline update: evolution in the face of uncertainty. *nature.com.*
<https://www.nature.com/articles/nrneph.2017.118>. Accessed January 29, 2019.
6. Helenius I, Remes V, Salminen S, et al. Incidence and Predictors of Fractures in Children After Solid Organ Transplantation: A 5-Year Prospective, Population-Based Study. *J Bone Miner Res.* 2005;21(3):380-387. doi:10.1359/JBMR.051107
7. Fratzi-Zelman N, Valta H, Pereira RC, et al. Abnormally High and Heterogeneous Bone Matrix Mineralization After Childhood Solid Organ Transplantation: A Complex Pathology of Low Bone Turnover and Local Defects in Mineralization. *J Bone Miner Res.* 2017;32(5):1116-1125. doi:10.1002/jbmr.3087
8. Luckman M, Hans D, Cortez N, et al. Spine Trabecular Bone Score as an Indicator of Bone Microarchitecture at the Peripheral Skeleton in Kidney Transplant Recipients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2017;12(4):644-652. doi:10.2215/CJN.09850916

9. Hruska KA, Choi ET, Memon I, Davis TK, Mathew S. Cardiovascular risk in chronic kidney disease (CKD): the CKD-mineral bone disorder (CKD-MBD). *Pediatr Nephrol.* 2010;25(4):769-778. doi:10.1007/s00467-009-1337-0
10. Klaus G, Watson A, Edefonti A, et al. Prevention and treatment of renal osteodystrophy in children on chronic renal failure: European guidelines. *Pediatr Nephrol.* 2006;21(2):151-159. doi:10.1007/s00467-005-2082-7
11. Sharma AK, Toussaint ND, Elder GJ, et al. Changes in bone microarchitecture following kidney transplantation-Beyond bone mineral density. *Clin Transplant.* 2018;32(9):e13347. doi:10.1111/ctr.13347
12. Fukuda N, Tanaka H, Tominaga Y, Fukagawa M, Kurokawa K, Seino Y. 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(3):1436-1443. doi:10.1172/JCI116720
13. Arnold A, Brown MF, Ureña P, Gaz RD, Sarfati E, Drüeke TB. Monoclonality of parathyroid tumors in chronic renal failure and in primary parathyroid hyperplasia. *J Clin Invest.* 1995;95(5):2047-2053. doi:10.1172/JCI117890
14. van Staa T, Cooper C, Leufkens H, Bishop N. Children and the Risk of Fractures Caused by Oral Corticosteroids. *J Bone Miner Res.* 2003;18(5):913-918. doi:10.1359/jbmr.2003.18.5.913
15. Epstein S, Dissanayake IR, Goodman GR, et al. Effect of the Interaction of Parathyroid Hormone and Cyclosporine A on Bone Mineral Metabolism in the Rat. *Calcif Tissue Int.* 2001;68(4):240-247. doi:10.1007/s002230001167
16. Gouadon E, Lecerf F, German-Fattal M. Differential Effects of Cyclosporin A and Tacrolimus on Magnesium Influx in Caco2 Cells. *J Pharm Pharm Sci.* 2012;15(3):389. doi:10.18433/J3QK57
17. Dimke H, Monnens L, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Evaluation of Hypomagnesemia: Lessons From Disorders of Tubular Transport. *Am J Kidney Dis.* 2013;62(2):377-383. doi:10.1053/J.AJKD.2012.07.033
18. Van Laecke S, Van Biesen W, Verbeke F, De Bacquer D, Peeters P, Vanholder R. Posttransplantation hypomagnesemia and its relation with immunosuppression as

predictors of new-onset diabetes after transplantation. *Am J Transplant*. 2009;9(9):2140-2149. doi:10.1111/j.1600-6143.2009.02752.x

19. Díaz-Barriga D, Hernández-Sánchez AM, Rico-Argüello Y, et al. Evaluación del metabolismo óseo pre y postrasplante renal en niños y adolescentes. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2013;70(2):116-123. <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=40576>. Accessed January 29, 2019.
20. West SL, Lok CE, Langsetmo L, et al. Bone Mineral Density Predicts Fractures in Chronic Kidney Disease. *J Bone Miner Res*. 2015;30(5):913-919. doi:10.1002/jbmr.2406
21. Naylor KL, Garg AX, Zou G, et al. Comparison of Fracture Risk Prediction among Individuals with Reduced and Normal Kidney Function. *Clin J Am Soc Nephrol*. 2015;10(4):646-653. doi:10.2215/CJN.06040614
22. Andrade MC, Carvalhaes JT, Carvalho AB, Lazarretti-Castro M, Brandão C. Bone mineral density and bone histomorphometry in children on long-term dialysis. *Pediatr Nephrol*. 2007;22(10):1767-1772. doi:10.1007/s00467-007-0546-7
23. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, et al. Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int*. 2006;69(11):1945-1953. doi:10.1038/SJ.KI.5000414
24. Rico Arguello EY. Cambios serológicos del fgf23 y marcadores bioquímicos en enfermedad renal crónica y alteraciones del metabolismo mineral óseo en niños posterior al trasplante renal. 2013. http://oreon.dgbiblio.unam.mx/F/XMIBUIIT5SR2UG1PDAGCBRDD8PVDFXF8KT1QRCNH9N3IHQX1YC-05107?func=full-set-set&set_number=029807&set_entry=000001&format=040. Accessed January 29, 2019.
25. Velásquez FH. Histomorfometría de la biopsia ósea previo marcaje y procesada sin descalcificar. *Patol Rev Latinoam*. 2009;47(2):108-117. <http://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=26587>. Accessed January 29, 2019.

26. Moayyeri A, Adams JE, Adler RA, et al. Quantitative ultrasound of the heel and fracture risk assessment: an updated meta-analysis. *Osteoporos Int*. 2012;23(1):143-153. doi:10.1007/s00198-011-1817-5
27. Nayak S, Olkin I, Liu H, et al. Meta-Analysis: Accuracy of Quantitative Ultrasound for Identifying Patients with Osteoporosis. *Ann Intern Med*. 2006;144(11):832. doi:10.7326/0003-4819-144-11-200606060-00009
28. Trimpou P, Bosaeus I, Bengtsson B-Å, Landin-Wilhelmsen K. High correlation between quantitative ultrasound and DXA during 7 years of follow-up. *Eur J Radiol*. 2010;73(2):360-364. doi:10.1016/J.EJRAD.2008.11.024
29. Velásquez-Forero FH, Jiménez-Brau DA, Esparza-García M. Histomorphometric reference data of transiliac bone biopsy in children from 8 to 17 years old. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2018;75(3):135-144. doi:10.24875/BMHIM.M18000021