

Valor de la densitometría ósea en el trasplante renal pediátrico

M. Melgosa Hijosa, M.D. Romero de Paz, M.C. García Meseguer, A. Alonso Melgar, J. Coya, M. Navarro

Resumen. *Fundamento y objetivos.* El trasplante renal corrige muchas de las alteraciones óseas presentes en la insuficiencia renal crónica, pero a su vez introduce nuevos elementos perniciosos, sobre todo medicación inmunosupresora. En el presente estudio hemos valorado la mineralización ósea en 40 niños portadores de un trasplante renal; asimismo, se ha analizado su relación con el metabolismo fosfocálcico, la función y el tiempo de evolución del injerto, el tratamiento esteroideo y el crecimiento.

Pacientes y métodos. La mineralización se ha medido mediante densitometría radiológica de doble energía (DEXA). Los resultados se han expresado en score z según sexo y edad. Como inmunosupresión se usó triple terapia con azatioprina, ciclosporina A y prednisolona. En el momento de la prueba, un 59% de los pacientes recibían esteroides diarios y un 41% alternos.

Resultados. Todos los pacientes presentaron disminución de masa ósea con una pérdida máxima entre los 5 y 21 meses y una tendencia a la recuperación posterior. Un 50% presentó osteopenia grave (densidad ósea < -1 DS). No se encontró relación significativa entre la severidad de la desmineralización y los valores de calcio iónico, fósforo, PTH intacta ni dosis de calcitriol recibida, pero sí la hubo entre la dosis acumulativa de esteroides y el grado de osteopenia ($r = -0,35$, $p < 0,05$). La talla y la velocidad de crecimiento estaban más retrasadas en el grupo de afectación severa; en este grupo, el porcentaje de niños en tratamiento esteroideo diario era significativamente mayor (72% vs 45%; $p < 0,05$).

Conclusiones. La densitometría ósea es un método fiable, rápido y poco invasivo para valorar la repercusión que el trasplante renal está teniendo sobre el esqueleto en formación y debe realizarse de manera periódica y estandarizada.

An Esp Pediatr 1997;47:373-377.

Palabras clave: Densidad mineral ósea; Densitometría radiológica de doble energía (DEXA); Trasplante renal pediátrico.

VALUE OF BONE DENSITOMETRY IN PEDIATRIC RENAL TRANSPLANTATION

Abstract. *Objective:* Renal transplantation improves many bone abnormalities inherent to chronic renal insufficiency, but also introduces new deleterious factors, especially those related to immunosuppressive drugs. We have studied the bone mineral content of 40 pediatric renal transplant recipients; moreover, we have analyzed its possible relationships with phosphorous-calcium metabolism, graft function and duration, steroid treatment and growth.

Patients and methods: Bone mineral content was measured by dual energy X-ray absorptiometry (DEXA). The results were expressed as a z score in relation to age and sex. Immunosuppression was achieved by using triple therapy: azathioprine, cyclosporine A and prednisolone. At the time of the DEXA, 59% of the patients were on daily steroid treatment and 41% on alternate-day treatment.

Results: All patients presented bone mass losses with a maximal decrease between 5 and 21 months post-transplantation and a posterior tendency to recovery. Fifty percent of the children had severe osteopenia (bone mineral density < -1 SD). There was no statistically significant association between the severity of bone loss and values of ionized calcium, phosphorus, intact PTH, or calcitriol received. However, a linear correlation was found between cumulative steroid dose and osteopenia ($r = -0,35$, $p < 0,05$). Height and growth velocity were more affected in the severe osteopenia group. In this group, the proportion of children on daily steroid treatment was statistically higher (72% vs 45%, $p < 0,05$).

Conclusions: Bone densitometry is an accurate, rapid and non-invasive method to measure renal transplant impact on the growing skeleton and it must be done in a periodic and standardized way.

Key words: Bone mineral density. Dual energy X-ray absorptiometry. Pediatric renal transplantation.

Introducción

La insuficiencia renal crónica se asocia con alteraciones marcadas del metabolismo fosfocálcico, sus hormonas reguladoras y la estructura y metabolismo óseo. Estos trastornos son más trascendentes en un período como el de la infancia y adolescencia en el que se produce la mayor parte del proceso de mineralización. El trasplante renal mejora esta situación de modo que el esqueleto se beneficia de una mayor nutrición, una disminución en la ingesta de aluminio y un aumento de la actividad física. Pero en contrapartida, introduce nuevos elementos perjudiciales como son el reposo en el postoperatorio inmediato y, sobre todo, la medicación inmunosupresora. Los esteroides producen osteopenia por mecanismos ampliamente estudiados. La introducción de la ciclosporina A ha permitido disminuir la dosis de esteroides con lo que sería esperable una menor osteopenia. El efecto que *per se* tiene la ciclosporina sobre el hueso no está aún totalmente aclarado.

Presentamos un estudio realizado en 40 niños con trasplante renal funcionando en los que se ha valorado la mineralización ósea mediante densitometría. Asimismo, se ha analizado la relación entre el grado de mineralización y el metabolismo fosfo-

Sección de Nefrología Pediátrica. Hospital Infantil «La Paz». Madrid.
Correspondencia: Marta Melgosa Hijosa. C/ Virgen de Aránzazu, nº 7, bloque C-1, 9º B. 28034 Madrid.
Recibido: Septiembre 1996
Aceptado: Marzo 1997

cálcico, la función y el tiempo de evolución del injerto, el tratamiento esteroideo y el crecimiento.

Material y métodos

Pacientes

Presentamos un estudio transversal realizado sobre 40 niños portadores de un trasplante renal funcional; estos pacientes suponen el total de los controlados en nuestro Servicio en el momento del planteamiento del trabajo. Todos los injertos procedían de donante cadáver y se implantaron entre 1985 y 1994. En todos ellos se realizó una densitometría ósea como valoración del grado de mineralización. Los resultados de este estudio son el punto de partida para otro prospectivo ya iniciado en nuestra Unidad y en el que se está realizando, de manera protocolizada, un estudio densitométrico previo al trasplante, otro en el post-trasplante inmediato (primeros 3 meses) y controles posteriores anuales.

Del total de pacientes, 25 eran niños y 15 eran niñas. La patología de base que los llevó al fracaso renal fue múltiple: uropatía obstructiva en once pacientes (27,5%), displasia en siete (17,5%), nefronoptosis en cinco (12,5%), nefropatía por reflujo en tres (7,5%), síndrome nefrótico en dos (5%) y otras patologías en doce (30%). Treinta y dos niños precisaron tratamiento con diálisis previo al trasplante; el tiempo medio de diálisis fue de $1,15 \pm 1,8$ años.

La edad media al trasplante fue de $10,63 \pm 3,9$ años; la edad media en la que se realizó la densitometría ósea fue de $12,5 \pm 4,2$ años, con un tiempo de evolución del injerto que oscilaba entre los 3 meses y los 7 años. En el momento de la prueba, el filtrado glomerular medio estimado por la talla según la fórmula de Schwartz fue de $78,4 \pm 27$ ml/min/1,73 m².

Todos recibieron tratamiento inmunosupresor con triple terapia a las dosis establecidas en nuestro protocolo: azatioprina a 2,5 mg/kg/día; ciclosporina A a dosis de 10-12 mg/kg/día inicialmente, ajustando según niveles e intentando disminuir posteriormente (a partir del tercer mes) hasta 5 mg/kg/día; y metilprednisolona a dosis inicial de 2 mg/kg/día, disminuyendo progresivamente la dosis hasta 4 mg/m²/día, dosis que se mantiene durante el primer año, cambiando posteriormente a corticoterapia alterna si la situación clínica del paciente lo permitía. Las crisis de rechazo fueron tratadas en todos con corticoides a altas dosis (10 mg/kg/día de metil-prednisolona en 3 dosis diarias, seguidas de otras 3 dosis en días alternos), esperando posteriormente a que mantuvieran una función renal estable durante 6 meses para iniciar el descenso en la dosis esteroidea y el paso a terapia alterna. En el momento de realizar la prueba, 26 pacientes recibían esteroides diarios y 18 esteroides alternos. Además, 10 de nuestros niños recibieron calcitriol en el año previo a la realización de la densitometría con una dosis media acumulativa, expresada en $\mu\text{g/kg/año}$ de $0,32 \pm 0,63$. Ninguno tomaba diuréticos de asa.

Medida de la densidad ósea

Entre las técnicas disponibles elegimos la densitometría

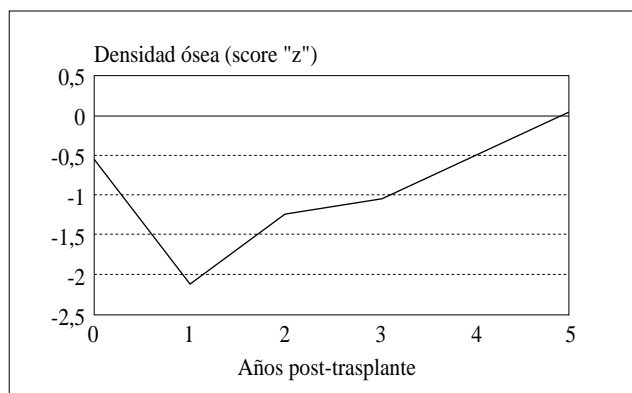


Figura 1. Evolución de la densidad ósea en función del tiempo en 40 niños trasplantados.

radiológica de doble energía medida con un aparato Hologic QDR-1000 W (DEXA). Se analizó la densidad ósea en columna lumbar (L2-L4). El contenido mineral óseo se midió en gramos de hidroxapatita/cm², expresándose el resultado como score z para los valores de normalidad de cada edad.

El análisis estadístico se realizó con la t de Student para variables paramétricas y el test de Mann-Whitney para variables no paramétricas.

Resultados

Todos nuestros pacientes presentaron un mayor o menor grado de osteopenia, con una desmineralización máxima entre los 5 y los 21 meses ($-1,93$ DS frente a $-0,56$ DS iniciales; $p < 0,05$) y una tendencia a la recuperación posterior (Fig. 1).

Considerando osteopenia grave a la de aquellos pacientes en los cuales la densidad ósea era inferior a -1 DS y leve a la que superaba -1 DS, 22 de nuestros pacientes tenían osteopenia leve y 22 grave. De estos últimos, tres tenían un grado de afectación que llamamos muy grave (< -3 DS) y de ellos, dos presentaron fracturas. Establecimos el punto de separación en -1 DS porque en adultos esta disminución de densidad ósea supone un aumento de aproximadamente el 50% en el riesgo de sufrir fracturas⁽¹⁾.

Analizamos ahora una serie de parámetros comparándolos en ambos grupos para intentar encontrar los factores que más inflúan en la desmineralización:

- A nivel del metabolismo fosfocálcico, no encontramos diferencias significativas entre los valores de calcio iónico (mmol/l): $1,29 \pm 0,07$ vs $1,3 \pm 0,07$; fósforo sérico (mg/dl): $4,9 \pm 0,2$ vs $4,4 \pm 0,2$; cifras de PTH intacta (pg/ml): 62 ± 10 vs $40,2 \pm 5$, ni dosis de calcitriol recibida ($\mu\text{g/kg}$): $0,15 \pm 0,08$ vs $0,6 \pm 0,3$ entre el grupo de afectación leve y el grupo de afectación grave. Sí existió un aumento significativo de la calciuria en el grupo de afectación grave, expresada ésta como índice Ca/Cr: $0,06 \pm 0,03$ vs $0,17 \pm 0,04$; $p < 0,05$ (Fig. 2).

- No existieron diferencias significativas en la función renal estimada por la talla: 78 ± 5 ml/min/1,73 m² en el grupo leve frente a 78 ± 6 ml/min/1,73 m² en el grupo grave.

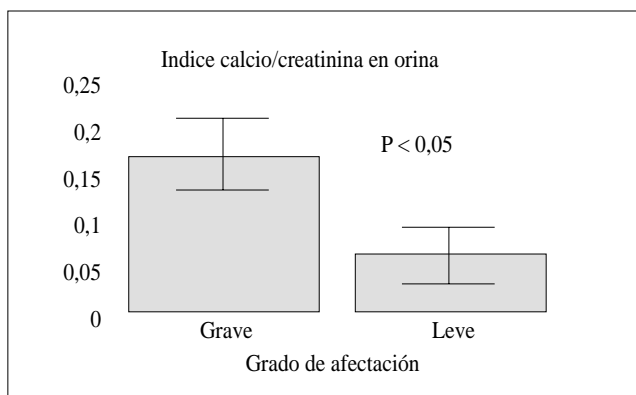


Figura 2. Comparación de la calciuria, expresada como índice calcio/creatinina, en los grupos de desmineralización grave y leve.

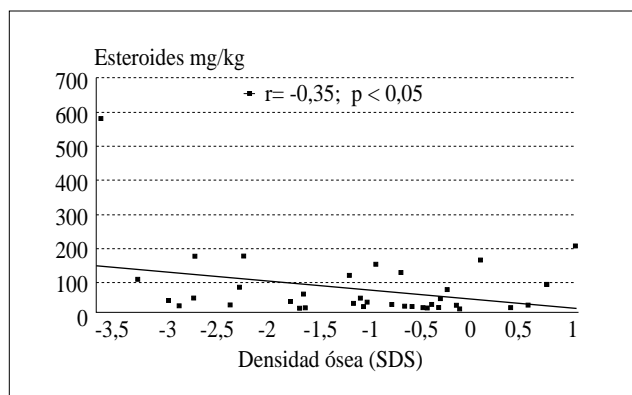


Figura 3. Correlación entre la dosis acumulativa de esteroides y el grado de afectación ósea.

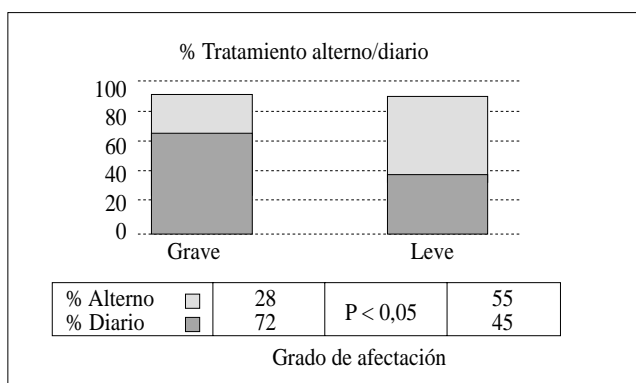


Figura 4. Comparación de la modalidad de tratamiento esteroideo (alterno vs diario) en función del grado de desmineralización.

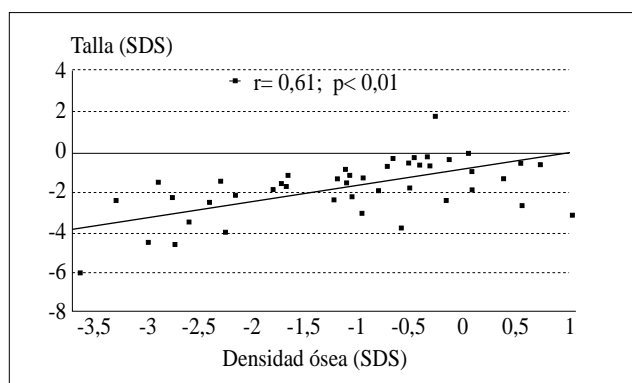


Figura 5. Correlación entre talla y osteopenia.

- En cuanto al tratamiento inmunosupresor, sólo analizamos la influencia del tratamiento esteroideo. Encontramos correlación lineal significativa entre la dosis acumulativa y el grado de osteopenia ($r = -0,35$, $p < 0,05$) (Fig. 3). El porcentaje de niños con tratamiento esteroideo diario era significativamente mayor en el grupo de afectación severa que en el de leve (72% frente a 45%; $p < 0,05$) (Fig. 4).

- La talla, expresada como DS para los valores normales para sexo y edad, estaba retrasada en todos los niños, aunque el retraso era mayor en el grupo de osteopenia severa frente al de osteopenia leve ($-2,6 \pm 0,3$ frente a $-1,2 \pm 0,3$; $p < 0,01$). La velocidad de crecimiento también era menor en el grupo de osteopenia severa ($-1,5 \pm 0,6$ frente a $1,7 \pm 0,9$; $p < 0,01$). El mayor grado de osteopenia y el déficit de talla siguieron una correlación lineal (Fig. 5).

Discusión

La mineralización ósea es un proceso que comienza en la edad fetal y que se prolonga durante la infancia y la adolescencia⁽²⁾. La mujer adquiere el máximo de masa ósea sobre los 20 años, masa que permanece estable hasta los 39, disminuyendo posteriormente; el hombre adquiere el pico de masa ósea

entre los 25 y los 30 años, y aunque comienza a disminuir antes, lo hace de forma más lenta que en la mujer⁽³⁾. Es en la infancia y adolescencia, pues, cuando se acumula la mayor parte de masa ósea y, por lo tanto, en este período el esqueleto será mucho más vulnerable a todos aquellos factores susceptibles de crear osteopenia. Aunque el trasplante renal corrige las alteraciones del metabolismo fosfocálcico asociadas a la insuficiencia renal crónica, en los primeros momentos introduce una serie de elementos perjudiciales que predominan y alteran el equilibrio del esqueleto.

Son varios los estudios que demuestran una disminución de la densidad ósea en los primeros meses postrasplante, la mayoría de ellos realizados en población adulta⁽⁴⁻⁶⁾. En un reciente trabajo sobre 14 niños trasplantados, Feber y cols.⁽⁷⁾ describen resultados acordes con los nuestros, con una osteopenia demostrada densitométricamente en todos sus pacientes a los 6 meses del trasplante, y una recuperación prácticamente completa (de un 97,2%) a los 24 meses.

La medida de la mineralización ósea puede realizarse con distintos métodos. El método más fiable, sin lugar a dudas, es la biopsia ósea, pero es un método muy agresivo para ser utilizado de una manera rutinaria. La valoración de los parámetros del metabolismo fosfocálcico puede darnos alguna información, pe-

ro sólo en estadios muy avanzados y, por lo tanto, no es útil como medida de control⁽⁸⁾; en nuestro trabajo, a pesar de que todos los pacientes tenían osteopenia, no había alteraciones significativas en dicho metabolismo.

Todo ello ha obligado a desarrollar en los últimos años una serie de técnicas de imagen, radiológicas y gammagráficas⁽⁹⁾. De todas ellas, es la densitometría radiológica de doble energía (DEXA) la considerada de elección en la infancia⁽³⁾ y la utilizada por nosotros en este trabajo. Es una técnica que mide de manera integrada el hueso cortical y el hueso trabecular, con gran resolución, rapidez en su realización (de 5 a 10 minutos) y poca irradiación. En nuestro caso, la radiación que recibió cada niño fue de 3-5 mRem, aproximadamente la décima parte de lo que se recibe con una Rx de tórax. La medición se realizó a nivel de vértebras lumbares, más sensible a los cambios metabólicos y, como demuestra Laan⁽¹⁰⁾ al efecto deletéreo de los glucocorticoides. Algunos autores, en trabajos muy recientes, proponen la realización simultánea de DEXA a nivel de vértebras lumbares y de radio, para poder analizar conjuntamente la respuesta del hueso trabecular y cortical⁽¹¹⁾.

Los corticoides influyen de manera negativa sobre el metabolismo óseo mediante distintos mecanismos⁽⁸⁾: disminución de la absorción intestinal de calcio, aumento de la calciuria y la fosfaturia, aumento de la resorción ósea y, a concentraciones suprafisiológicas, inhibición de la actividad osteoblástica. Los trabajos realizados hasta el momento los implican como el principal factor etiológico en la osteopenia postrasplante, tanto por datos clínicos (correlación osteopenia-dosis) como por datos histológicos. Así, Julian y cols.⁽⁴⁾ encuentran que la lesión histológica que presenta el hueso 6 meses después del trasplante es distinta a la que presentaba antes del mismo y a su vez superponible a la inducida por los corticoides cuando son utilizados para tratar otro tipo de patología. Nosotros no hemos realizado biopsia ósea a nuestros pacientes, pero el aumento de la calciuria y la correlación lineal entre el grado de desmineralización y la dosis acumulativa de corticoides nos hace apoyar esta hipótesis. Quisiéramos destacar también el menor grado de osteopenia encontrado en los pacientes con tratamiento en días alternos.

El posible efecto de la ciclosporina no ha sido analizado en este trabajo. Feber⁽⁷⁾ no encuentra relación en su trabajo entre los niveles medios de ciclosporina a los 6 meses del trasplante y la densidad ósea. Estudios experimentales muestran datos contradictorios: mientras que en experimentos in vitro se encuentra un efecto positivo sobre el metabolismo óseo con inhibición de la resorción ósea⁽¹²⁾, otros demuestran que en ratas su uso induce una osteopenia severa⁽¹³⁾.

Un aspecto especialmente importante en la infancia es el del crecimiento. Estudios densitométricos realizados en niños sanos demuestran que el proceso de mineralización es paralelo al del crecimiento⁽³⁾. En todos nuestros pacientes existía un retraso de talla de origen multifactorial, recibiendo seis de ellos tratamiento con RhGH. Al analizar la velocidad de crecimiento nos encontramos que ésta era menor en los primeros meses postrasplante, y que lo era de un modo significativamente mayor en los

pacientes de mayor osteopenia. Todo ello parece en relación con la mayor dosis de corticoides que se recibe en este período. Un estudio comparativo realizado entre niños trasplantados con bioterapia (azatioprina y corticoides) y triple terapia (azatioprina, corticoides y ciclosporina A)⁽¹⁴⁾, muestra un mejor crecimiento en el último grupo en el que la dosis acumulativa de corticoides era menor y en muchos casos permitía su paso a régimen alterno e incluso su supresión. En este trabajo existía una relación significativa entre disminución de velocidad de crecimiento y menor función renal, relación que no hemos encontrado en nuestra casuística.

Conocer de una manera precoz y fiable el grado de osteopenia y su causa es fundamental para poder planear estrategias correctas a fin de evitarla en lo máximo posible. Reducir, en lo posible, la dosis de corticoides, introduciendo nuevos IS y buscando la pauta alterna⁽¹⁵⁾ frente a la diaria, siempre que el estado clínico del paciente lo permita, puede ser una buena alternativa. Hay estudios que sugieren una mejora en el contenido óseo tras suplementar la dieta con calcio⁽¹⁶⁾ o con calcio + vitamina D⁽¹⁷⁾ o intentando frenar resorción y estimular a los osteoblastos con calcitonina o bifosfonatos⁽¹⁸⁾. Son necesarios más estudios para poder establecer la actitud más idónea.

La densitometría ósea es, por tanto, una técnica útil, rápida y poco invasiva que, usada de un modo sistemático, puede ser muy útil en la identificación precoz y seguimiento de los problemas de desmineralización ósea en los niños portadores de un trasplante renal.

Bibliografía

- 1 Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fractures incidence in women. *Ann Intern Med* 1991; **114**:919-23.
- 2 Carrascosa A, del Río L, Gussinye M, Yeste D, Audí L. Mineralización del esqueleto óseo durante la infancia y la adolescencia. Factores reguladores y patrones de normalidad. *An Esp Ped* 1994; **40**:246-52.
- 3 Moreno Perea M, González-Hachero J, Sánchez-Calero J, Morón Romero TC, Vázquez Gámez MA, Pérez Cano R. Contenido mineral óseo en niños normales. *An Esp Pediatr* 1994; **41**:31-5.
- 4 Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, Dubovsky EV, Curtis JJ, Quarles LD. Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Eng J Med* 1991; **325**:544-50.
- 5 Almond MK, Kwan JTC, Evans K, Cunningham J. Loss of regional bone mineral density in the first 12 months following renal transplantation. *Nephron* 1994; **66**:52-7.
- 6 Boot AM, Nauta J, Hokken-Koelega ACS, Pols HAP, Ridder MAJ, Muinck Keizer-Schrama SM. Renal transplantation and osteoporosis. *Arch Dis Child* 1995; **72**:502-6.
- 7 Feber J, Cochat P, Braillon P, Castelo F, Martin X, Glastre C, Chapuis F, David L, Meunier PJ. Bone mineral density after renal transplantation in children. *J Pediatr* 1994; **125**:870-5.
- 8 Reid IR, Heap SW. Determinants of vertebral mineral density in patients receiving long-term glucocorticoid therapy. *Arch Intern Med* 1990; **150**:2545-8.
- 9 Durieux P. Evaluation de l'ostéodensitométrie. Rapport de l'Agence Nationale pour le Développement de l'Evaluation Médicale. *J Radiol* 1992; **73**:303-8.

- 10 Laan RFJM, Buijs WCAM, Van Erning LJThO, Lemmens JAM, Corstens FHM, Ruijs SHJ, Van de Putte LBA, Van Riel PLCM. Differential effects of glucocorticoids on cortical appendicular and cortical vertebral bone mineral content. *Calcif Tissue Int* 1993; **52**:5-9.
- 11 Shore RM, Langman CB, Donovan JM, Conway JJ, Poznansky AK. Bone mineral disorders in children: evaluation with dual X-ray absorptiometry. *Radiology* 1995; **196**:535-40.
- 12 Stewart PJ, Stern PH. Cyclosporines: correlation of immunosuppressive activity and inhibition of bone resorption. *Calcif Tissue Int* 1989; **45**:222-6.
- 13 Mowsowitz C, Epstein S, Fallon M, Ismail F, Thomas S. Cyclosporine A in vivo produces severe osteopenia in the rat: effect of dose and duration of administration. *Endocrinology* 1988; **123**:2571-7.
- 14 Guest G, Broyer M. Growth after renal transplantation: correlation with immunosuppressive therapy. *Pediatr Nephrol* 1991; **5**:143-6.
- 15 Kayser B, Polinsky M, Stover J, Baluarte HJ. Growth after pediatric renal transplantation. Importance of alternate steroids. *Kidney Int*; **31**:303.
- 16 Ruiz JC, Mandel C, Garabedian M. Influence of spontaneous calcium intake and physical exercise on the vertebral and femoral bone mineral density of children and adolescents. *J Bone Miner Res* 1995; **10**:675-82.
- 17 Reid IR, Ibbertson HK. Calcium supplements in the prevention of steroid-induced osteoporosis. *Am J Clin Nutr* 1986; **44**:287-90.
- 18 Reid IR, King AR, Alexander CJ, Ibbertson HK. Prevention of steroid-induced osteoporosis with (3-amino-1-hydroxypropylidene)-1,1-biphosphonate (APD). *Lancet* 1988; **i**:143-6.