



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL GENERAL "DR. GAUDENCIO GONZÁLEZ GARZA"
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA"**

**"OSTEODISTROFIA RENAL EN PEDIATRÍA.
CORRELACIÓN CLÍNICA Y BIOQUÍMICA"**

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

PEDIATRÍA MÉDICA

PRESENTA

DRA. ARIADNA PATRICIA ÁVILA NÁJERA

ASESOR DE TESIS:

DR. MARIO MATOS MARTÍNEZ



MÉXICO D.F.

FEBRERO 2008



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.

Dr. José Luis Matamoros Tapia

Director de Educación e Investigación en Salud
UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”
Centro Médico Nacional “La Raza”

Dr. Jorge Menabrito Trejo

Jefe de la División de Pediatría
UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”
Centro Médico Nacional “La Raza”

Dr. Mario González Vite

Profesor Titular del Curso de Pediatría Médica
UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”
Centro Médico Nacional “La Raza”

Dr. Mario Matos Martínez

Asesor de Tesis
Médico Adscrito al Servicio de Nefrología Pediátrica
UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”
Centro Médico Nacional “La Raza”

Dra. Ariadna Patricia Ávila Nájera

Residente de Pediatría
UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza”
Centro Médico Nacional “La Raza”

Con especial agradecimiento al
Dr. Mario Matos Martínez,
por compartirme sus conocimientos
y su tiempo para la realización
de esta Tesis.

A mis papás por todo el amor y apoyo que siempre me han brindado.
Todo lo que soy ahora se los debo a ustedes.

A mis hermanos Sergio y Georgina
por ser parte de mí misma

A Reyna, Gabriel, Gaby, Carlos y Joselo
por permitirme ser parte de su familia

A Claudia, Xitlai, Itzel,
Mary Carmen, Misael y Rodolfo por ser
amigos y cómplices en esta etapa

A mis más grandes amores:

Gabriel, por todo lo que somos juntos

y

Emilio, quien llegó a enriquecer aún más nuestras vidas

A todos los niños que día a día nos dan lecciones
de fortaleza y amor por la vida.

ÍNDICE

Resumen	8
Introducción	10
Pacientes y métodos	23
Resultados	25
Discusión	31
Conclusiones	35
Bibliografía	36

RESUMEN

El término *osteodistrofia renal* (ODR) ha sido utilizado para describir las alteraciones óseas que se presentan en los pacientes con insuficiencia renal crónica. Este trastorno se manifiesta con un amplia gama de alteraciones esqueléticas que van desde aquellas con tasas aceleradas de recambio óseo hasta las caracterizadas por la reducción en la velocidad de remodelamiento del hueso.

Aún cuando la biopsia de hueso es el estándar de oro para el diagnóstico de lesión ósea de alto o bajo recambio, las dificultades económicas y técnicas que implica han propiciado la búsqueda de datos clínicos, radiológicos y bioquímicos que orienten el diagnóstico, sin embargo, los dos primeros se manifiestan de manera tardía y son inespecíficos. En cuanto a los marcadores bioquímicos, se ha reportado la correlación de los niveles séricos de PTH con el tipo de lesión ósea, por lo que se ha difundido su uso por la relativa disponibilidad de este recurso.

En 2003 se formó el Comité para las Mejoras de los Pacientes con Enfermedad Renal (KDIGO) con la finalidad de llegar a un consenso internacional para definir y clasificar la Osteodistrofia Renal, la cual se englobó como parte de la Enfermedad Mineral y Ósea de la Enfermedad Renal Crónica.

El objetivo de este estudio es detectar y especificar las alteraciones clínicas, radiológicas y bioquímicas de la ODR y describir la relación entre las manifestaciones clínicas, radiológicas y los marcadores bioquímicos con que contamos en nuestro Hospital

Pacientes y métodos: Se realizó un estudio prospectivo, transversal y descriptivo en el Servicio de Nefrología Pediátrica de la UMAE Hospital General "Dr. Gaudencio González Garza" CMN "La Raza" en el periodo comprendido entre junio y julio de 2007, realizándose un muestreo de los casos consecutivos en población factible, incluyendo a todos los pacientes menores de 16 años hospitalizados con diagnóstico de IRC en programa de sustitución renal, Se registró somatometría, etiología, tiempo de evolución, tratamiento de sustitución renal, así como las alteraciones ortopédicas y radiológicas encontradas. Se realizó medición de los marcadores bioquímicos creatinina, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina y parathormona.

Se hizo análisis de los resultados mediante estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión y se realizaron índices de correlación paramétrica y no paramétrica.

Resultados: Se estudiaron 29 pacientes con diagnóstico de IRC en tratamiento de sustitución renal, con edades entre 8 y 15 años incluyendo pacientes de reciente diagnóstico hasta 7 años de evolución. Se encontró afectación del crecimiento pondoestatural en el 75.86% de los pacientes. Se registró la presencia de alteraciones ortopédicas en 13 pacientes y alteraciones radiológicas en 6 y de éstos, dos tenían calcificaciones extraóseas. La edad ósea en general fue de 1 a 2 años por debajo de la cronológica en aquellos niños con diagnóstico e inicio del tratamiento previo al inicio de la pubertad.

Se agruparon a los pacientes de acuerdo con los niveles séricos de PTH encontrando 7 pacientes con valores que correspondían a enfermedad por recambio bajo y 18 por recambio alto y se clasificó a los pacientes de acuerdo con la nueva propuesta del KDIGO.

Se determinaron valores séricos de los marcadores bioquímicos, encontrando en la mayoría de los pacientes niveles elevados de fosfatasa alcalina, PTH y fósforo. Se realizaron correlaciones paramétricas entre los valores de PTH y los marcadores bioquímicos calcio, fósforo, producto calcio fósforo y fosfatasa alcalina, con correlación estadísticamente significativa en ésta última. También se hicieron correlaciones no paramétricas entre PTH y talla, alteraciones ortopédicas y alteraciones óseas radiológicas, con correlación significativa entre PTH y alteraciones ortopédicas y radiológicas.

Conclusiones: Con los resultados de este estudio podemos concluir que las manifestaciones clínicas y radiológicas encontradas en nuestro estudio son similares a las reportadas en la literatura y que se expresan de forma tardía.

Ante la falta de biopsia ósea, los marcadores bioquímicos PTH y fosfatasa alcalina son de utilidad para determinar en la práctica clínica diaria la presencia de enfermedad ósea por alto o bajo recambio.

Los valores séricos de PTH se correlacionan también con la presencia de alteraciones ortopédicas y radiológicas, las cuales se presentan en estadios más avanzados de la enfermedad renal.

La persistencia de hiperfosfatemia así como el producto calcio-fósforo elevado ha perpetuado las alteraciones encontradas en los niños estudiados, con hiperparatiroidismo secundario y calcificaciones extraóseas.

INTRODUCCIÓN

El término *osteodistrofia renal* (ODR) ha sido utilizado desde hace más de 60 años para describir las complicaciones esqueléticas de la enfermedad renal terminal ^(1, 2, 3). Fisiopatológicamente se trata de un trastorno óseo metabólico que resulta de la insuficiencia crónica de la función excretora y endócrina renal, comprendiendo una gran variedad de alteraciones en el metabolismo mineral del hueso. ^(2, 4, 5)

En condiciones normales el hueso está en constante renovación mediante un proceso denominado remodelamiento óseo, con un ciclo ordenado en el que primero se reabsorbe el hueso viejo y se deposita hueso nuevo. Para que éste se lleve a cabo es necesaria la participación de tres tipos de células óseas: el osteoblasto, el osteocito y el osteoclasto. ⁽⁶⁾

El osteoblasto es la principal célula formadora de hueso y se origina en una reserva de células mesenquimatosas progenitoras de la médula ósea. Conforme se van diferenciando adquieren características dentro de las que se encuentran receptores para parathormona (PTH) y para vitamina D así como la expresión superficial de fosfatasa alcalina y la manifestación de los genes de la matriz proteínica del hueso (colágena tipo I, osteocalcina, etc.). Una vez diferenciados se dirigen a la superficie del hueso donde establecen regiones de formación de hueso nuevo mediante el depósito de matriz ósea (osteóide) en laminillas ordenadas e inducen su mineralización, la cual requiere un suministro adecuado de calcio y

fosfato extracelulares, así como de la enzima fosfatasa alcalina, la cual secretan en grandes cantidades los osteoblastos activos. ⁽⁶⁾

Los osteoblastos atrapados en el hueso cortical durante el proceso de remodelamiento se convierten en osteocitos, considerándose que actúan como un sincitio celular que permite la traslación de mineral, a partir de la superficie, hacia el interior y el exterior de las regiones de remoción ósea. ⁽⁶⁾

Los osteoclastos son células terminales diferenciadas que surgen continuamente de los precursores hematopoyéticos en el linaje de los monocitos; estos precursores maduran gradualmente mediante un proceso que requiere factores de crecimiento hematopoyéticos como el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF), factor estimulante de colonias de granulocitos-macrófagos (GM-CSF) y que se acelera mediante las citocinas, como la interleucina 1, 6 y 11 (IL-1, IL-6, IL-11), el factor inductor de leucemia (LIF), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) y por las hormonas calciotrópicas sistémicas PTH y vitamina D para adquirir la capacidad de producir enzimas específicas del osteoclasto, fundiéndose finalmente para dar origen a la célula multinucleada madura. ^(2, 6)

Para la resorción ósea, el osteoclasto se coloca sobre una superficie del hueso y sella una zona mediante un anillo de adhesión, desarrollando una estructura invaginada de la membrana plasmática denominada borde rizado que actúa como

un enorme lisosoma que disuelve el mineral del hueso mediante la secreción de ácido, rompiendo simultáneamente la matriz ósea con la secreción de proteasas.

La resorción ósea se puede controlar de dos maneras: mediante la regulación de la formación de osteoclastos para modificar su número, o con la regulación de la actividad del osteoclasto maduro. ^(2, 6) El osteoclasto maduro tiene receptores para la osteocalcina, pero no parece tenerlos para PTH o vitamina D. ⁽⁶⁾

En condiciones normales el riñón desempeña un importante papel en la homeostasis mineral al regular el metabolismo de calcio y fósforo necesarios para un adecuado metabolismo óseo ^(4, 6) mediante la acción fosfatúrica de la PTH que inhibe la reabsorción tubular de este ión y al aumento de la reabsorción tubular de calcio, magnesio e hidrogeniones, además de la producción tubular de 1-alfa-hidroxilasa, enzima que hidroliza a la 25-hidroxivitamina D₃ (25-OH-D₃) a 1,25-dihidroxivitamina D₃ (1,25-(OH)₂-D₃, calcitriol, vitamina D), que interviene en la absorción intestinal de calcio. ⁽⁷⁾

En la insuficiencia renal crónica (IRC), las células estromales y los preosteoblastos contribuyen y regulan la diferenciación de los osteoclastos a través de la secreción de factores solubles y, la secreción de estos factores se regula por PTH y citocinas (TNF α e IL-1), que se encuentran elevadas en la enfermedad renal crónica. ⁽²⁾

El riñón enfermo pierde la capacidad de eliminar la carga renal de fósforo con hiperfosfatemia secundaria; al haber acúmulo de fósforo en el tejido renal se

inhibe la producción tubular de 1-alfa-hidroxilasa con disminución en la hidroxilación de la 25-OH-D₃ a vitamina D, generándose una menor cantidad de calcitriol circulante y disminución en la expresión de los receptores de vitamina D (VDR) y de los receptores sensibles a calcio (CaSR) de las glándulas paratiroides, estimulándose la producción de PTH y el crecimiento glandular. Como consecuencia, hay un menor efecto sobre los receptores intestinales de calcio con disminución en la absorción intestinal de éste e hipocalcemia secundaria que estimula la producción de PTH. El fósforo actúa directamente sobre las glándulas paratiroides, aumentando la síntesis y producción de PTH, ocasionando depleción del calcio e hipertrofia glandular en una primera fase del hiperparatiroidismo secundario que se considera reversible, evolucionando a hiperplasia glandular con crecimiento autónomo e irreversible. Los niveles bajos de fósforo por el contrario, actúan sobre la paratiroides disminuyendo la secreción de PTH. (4, 8-12) FIGURA 1

La enfermedad ósea que se presenta en los pacientes con IRC se manifiesta con un amplio espectro de alteraciones esqueléticas que van desde aquellas que presentan tasas aceleradas de recambio óseo debidas a niveles persistentemente elevados de PTH (enfermedad ósea de recambio alto), hasta en las que se encuentra un recambio óseo bajo con niveles de PTH relativamente disminuidos (enfermedad ósea de recambio bajo o adinámica). (5, 6, 8)

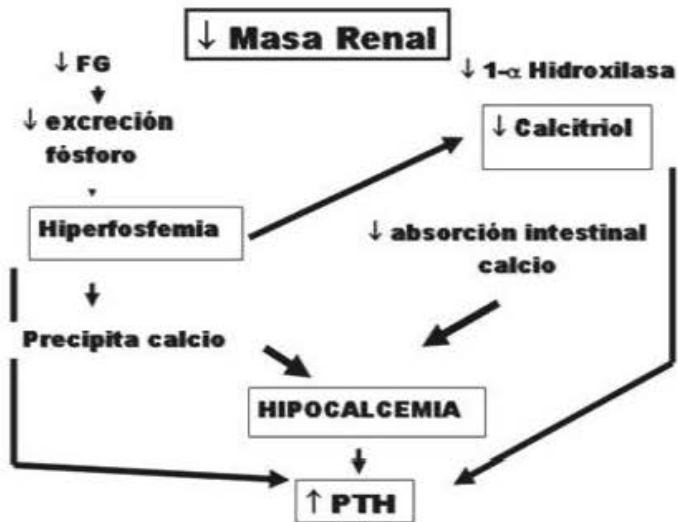


Figura 1. Fisiopatología del hiperparatiroidismo secundario ⁽⁴⁾

Los pacientes pueden pasar de un tipo de alteración histológica ósea a otra a través del tiempo de acuerdo con la severidad de la insuficiencia renal y el tipo de tratamiento específico que reciba. ⁽⁸⁾

La *enfermedad ósea de recambio alto* (EORA) se da como consecuencia del hiperparatiroidismo secundario, Los niveles elevados de PTH conducen al desarrollo de osteítis fibrosa, que es la forma más común y severa de EORA. Histológicamente se encuentra aumento del número y actividad de los osteoclastos, incremento en la reabsorción ósea y fibrosis de la médula. Además, la actividad de los osteoblastos se encuentra aumentada con una superficie ósea anormalmente grande implicada en la formación de hueso. Este estado de recambio óseo se caracteriza también por una cantidad elevada de matriz ósea no mineralizada (osteóide), que se diferencia del osteóide lamelar normal en que existe una disposición fortuita de las fibras de colágeno, provocando la apariencia

de una cesta de mimbre entrelazada, que si bien puede mineralizarse, el calcio se deposita como calcio amorfofosfato en vez de hidroxapatita. (2, 4, 5)

La *enfermedad ósea de recambio bajo o de tipo adinámico* (EORB) se caracteriza por reducción en la velocidad del remodelamiento óseo, defectos en la mineralización, vetas osteoides delgadas y reducción en el número de osteoblastos y osteoclastos. (13, 14) Las variedades histológicas comprenden la osteomalacia y la enfermedad renal aplásica o adinámica, caracterizadas por un bajo recambio óseo. (5, 14)

En las últimas dos décadas, se consideraba la acumulación de aluminio en el hueso responsable de este tipo de lesión al tener efecto tóxico sobre el metabolismo óseo y sobre el remodelamiento al inhibir la función paratiroidea y consecuentemente la actividad del hueso y a través de su acción inhibitoria directa sobre los osteoblastos y sobre la mineralización. (2, 4, 6)

Actualmente, se ha encontrado un incremento en los casos de enfermedad ósea de recambio bajo tanto en pacientes adultos como pediátricos secundarios a hipoparatiroidismo quirúrgico (pacientes paratiroidectomizados) o inducido por fármacos (exceso de carbonato de calcio y/o calcitriol) y desnutrición severa, asociándose también con diálisis peritoneal, aunque se han encontrado este tipo de lesiones también en pacientes prediálisis. (2, 4, 6, 15, 16)

Para el diagnóstico de ODR, lo primero es tener la sospecha clínica, siempre considerando que cuando la función renal desciende por debajo de 60-75 mL/min se pueden esperar alteraciones en el eje calcio fósforo PTH vitamina D, ⁽³⁾ e incluso antes en la población pediátrica en la que se ha reportado alteraciones cuando el filtrado glomerular es menor a 89 mL/min/1.73m² ⁽¹⁾

Influyen en el desarrollo de alteraciones óseas el tiempo de evolución antes del inicio del tratamiento sustitutivo, la acidosis metabólica no controlada, el tratamiento sustitutivo, la utilización de captadores de fósforo y la utilización de vitamina D.

Clínicamente los niños con ODR presentan una amplia variedad de signos y síntomas que generalmente afectan al sistema musculoesquelético. La presencia de prurito y calcificaciones extraesqueléticas son más comunes en la EORA y, la impotencia funcional proximal de miembros inferiores, dolor, retraso en el crecimiento lineal y fracturas lo son en aquellos pacientes con EORB. Sin embargo, no debemos perder de vista que estos datos son tardíos e inespecíficos y por lo general colaboran muy poco en diferenciar las formas de ODR de alto o bajo remodelamiento. ^(3, 15)

Los datos radiológicos son secundarios a la osteopenia y a la reabsorción ósea que se presenta en los pacientes con hiperparatiroidismo secundario. En los niños, la reabsorción ósea subperióstica suele afectar a los cuellos femorales, los húmeros proximales y las caras mediales de las tibias proximales produciendo un defecto en sacabocados. En los niños mayores y adultos, la reabsorción

subperióstica se detecta en falanges medias y proximales 2º y 3º dedos. La osteopenia o desmineralización ósea, puede aumentar la borrosidad del patrón trabecular. En el cráneo se puede encontrar una apariencia moteada y granular (en “sal y pimienta”) con áreas de osteoesclerosis con aumento generalizado de la densidad ósea con trabéculas borrosas. Cuando las erosiones ocurren en sitios donde hay formación de hueso nuevo pueden formarse osteoclastomas (v.gr. tumor brown).⁽¹⁷⁾

La radiología es, sin embargo, un marcador tardío, inespecífico y poco sensible para el diagnóstico de ODR y no puede competir en sensibilidad y especificidad con los estudios de laboratorio con los que actualmente contamos.⁽³⁾

Dentro de los marcadores bioquímicos disponibles, la PTH sérica es la que mayor información objetiva aporta sobre las alteraciones óseas metabólicas de la IRC y es, como elemento aislado, el más útil en el diagnóstico no invasivo de la ODR.⁽³⁾

Se ha reportado en pacientes en diálisis un adecuado remodelamiento óseo con cifras de PTH entre 120 y 250 pg/mL. Los valores de PTH <120 pg/mL tienen un alto valor predictivo (83-90%) para EORB y valores > 450 pg/mL lo tienen para EORA (100%).⁽³⁾

Otros marcadores bioquímicos como la fosfatasa alcalina y la osteocalcina pueden aportar información adicional de utilidad, pero al ser usados de forma aislada la información que aportan no es superior a la obtenida con PTH, con un poder predictivo máximo de 75%. La determinación de calcio, fósforo, producto calcio

fósforo, bicarbonato y fosfatasa alcalina se usan rutinariamente y son complementarios para el diagnóstico. (2, 3, 8, 12)

El estándar de oro para el diagnóstico específico de lesión ósea de recambio alto o bajo es la biopsia de hueso, que nos permite realizar un análisis cuantitativo y cualitativo del tejido óseo. (3, 15, 16) En el análisis cualitativo los parámetros más importantes a valorar son: cantidad de hueso, actividad resortiva (número y características de los osteoclastos), formación ósea (número, disposición y características de los osteoblastos), fibrosis paratrabecular, presencia de metales y estudios de la mineralización mediante marcaje con tetraciclinas, además de valorar estos cambios de forma cuantitativa mediante parámetros histomorfométricos. (3)

Sin embargo, la toma de biopsia implica un alto costo, consumo de tiempo en el laboratorio y necesidad de tecnología específica que no está al alcance de todos los centros hospitalarios que atienden pacientes con IRC, por lo que existen situaciones clínicas específicas en las que está indicada la biopsia. **Tabla 1**

A lo largo del tiempo, se han utilizado distintos términos para definir a la enfermedad ósea que se presenta en los pacientes con IRC con el intento de englobar todos los aspectos clínicos, radiológicos, bioquímicos e histológicos que implica.

Tabla 1. Situaciones clínicas en las que está indicada la biopsia de hueso ^(Adaptado de 3)

-
1. Hiperparatiroidismo severo con escasa respuesta a vitamina D
 2. Pacientes en tratamiento con vitamina D con disociación en el descenso de PTH comparado con los niveles de fosfatasa alcalina
 3. En todo paciente en el que se indique paratiroidectomía y haya estado en cualquier momento de su evolución sometido a exposición alumínica
 4. Antecedentes de toma prolongada de corticoides y baja densidad ósea
 5. Diagnóstico bioquímico de EORB (PTH <120 pg/mL sostenida) e historia de probable exposición alumínica prolongada
 6. Pacientes con sospecha o diagnóstico de intoxicación alumínica
 7. Pacientes con síntomas osteomusculares de larga evolución que no tengan un diagnóstico preciso de ODR
 8. Sospecha de diagnóstico previo incorrecto
-

Ante la falta de un consenso internacional, se forma en 2003 el Comité para las Mejoras de los Pacientes con Enfermedad Renal (*Board of Directors of Kidney Disease: Improving Global Outcomes, KDIGO*) para mejorar el cuidado y la evolución de los pacientes con enfermedad renal terminal, promoviendo la coordinación, colaboración e integración de iniciativas para el desarrollo y la implementación de guías para la práctica clínica.

En septiembre de 2005 se realiza en Madrid, España, la segunda conferencia de Controversias del KDIGO para la Definición, Evaluación y Clasificación de la Osteodistrofia Renal. En esta conferencia se concluyó que el término osteodistrofia renal debe ser usado exclusivamente para definir la patología ósea asociada con enfermedad renal crónica y, las alteraciones clínicas, bioquímicas y

de imagen que anteriormente se identificaban como parte de la ODR deben ser definidas más ampliamente como una entidad clínica o síndrome llamado *enfermedad mineral y ósea de la enfermedad renal crónica*.⁽¹⁾

El KDIGO definió *osteodistrofia renal* como la patología ósea encontrada en pacientes con IRC siendo ésta un componente de las alteraciones minerales y óseas que ocurren como complicación de la enfermedad renal terminal y que es cuantificable por histomorfometría de la biopsia ósea.

La clasificación que se hace de ODR resulta de la evaluación de tres descripciones histológicas de recambio óseo, mineralización y volumen (Sistema RMV) ^{Tabla 2}

Tabla 2. Sistema de clasificación RMV para osteodistrofia renal. ^(Adaptado de 1)

Recambio óseo	Mineralización	Volumen
Bajo	Normal	Bajo
Normal		Normal
Alto	Anormal	Alto

RMV, recambio óseo, mineralización, volumen

La *enfermedad mineral y ósea de la enfermedad renal crónica* incluye alteración en el metabolismo mineral y óseo asociado a enfermedad renal crónica manifestada por uno o varios de los siguientes puntos: 1) anomalías en el calcio, fósforo, PTH o en el metabolismo de la vitamina D; 2) anomalías en el

recambio óseo, la mineralización, el volumen, el crecimiento lineal y en la fuerza y;
3) calcificaciones vasculares o en otros tejidos blandos.

Su evaluación inicial debe incluir PTH, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina, bicarbonato e imágenes de calcificaciones en tejidos blandos.

Se ha propuesto una clasificación en cuatro tipos basada en la presencia o ausencia de anomalías en tres de los componentes principales utilizados en la definición de la entidad: alteraciones de laboratorio, enfermedad ósea y calcificación extraesquelética. ^{Tabla 3}

Tabla 3. Propuesta para clasificación de enfermedad mineral y ósea de la enfermedad renal crónica. ^(Adaptado de 1)

Tipo	Alteraciones de laboratorio	Enfermedad ósea	Calcificación vascular o en tejidos blandos
L	+	-	-
LB	+	+	-
LC	+	-	+
LBC	+	+	+

L: alteraciones de laboratorio (calcio, fosfato, PTH, fosfatasa alcalina o en el metabolismo de la vitamina D); **B:** enfermedad ósea (alteraciones en el recambio óseo, mineralización, volumen, crecimiento lineal o fuerza); **C:** calcificaciones vasculares o de tejidos blandos.

La descripción de la ODR ha cambiado a través del tiempo así como la clasificación e inclusive los factores que tenían más peso para la definición de esta enfermedad.

En nuestro Hospital, la ODR representa un problema importante y creciente en la población atendida en el servicio de Nefrología Pediátrica, implicando alteraciones que van desde los más mínimos cambios bioquímicos hasta la deformidad ósea que les condiciona discapacidad desde edades tempranas.

Este estudio se realizó con el fin de determinar las alteraciones clínicas y en los marcadores bioquímicos con los que contamos en nuestro Hospital para describir las características encontradas en los pacientes y buscar la correlación entre los datos clínicos y bioquímicos y de acuerdo a eso clasificarlos en la nueva propuesta del KDIGO.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio prospectivo, transversal y descriptivo en el servicio de Nefrología Pediátrica de la UMAE Hospital General “Dr. Gaudencio González Garza” CMN “La Raza” en el periodo comprendido entre de junio y julio de 2007,

Se realizó un muestreo de los casos consecutivos en población factible (muestreo de conveniencia). Se incluyeron a todos los pacientes menores de 16 años de edad hospitalizados con diagnóstico de IRC en programa de sustitución renal (diálisis peritoneal o hemodiálisis), independientemente de la etiología y del tiempo de evolución. Se excluyeron a los pacientes con osteopatía y función renal normal. Cumplían criterios de eliminación aquellos pacientes que cumplieran 16 años, que recibieran trasplante renal o que fallecieran durante el estudio, así como aquellos pacientes en los que no se contara con los estudios completos.

Previo a la autorización de los padres mediante consentimiento informado, se registró en cada paciente peso, talla y canal percentilar de acuerdo a las gráficas de referencia de peso y talla en niños mexicanos de Ramos-Galván ⁽¹⁸⁾; el diagnóstico y el tiempo de evolución, el tratamiento de sustitución renal y si recibían o no carbonato de calcio y calcitriol como parte del manejo médico. Se asentó la presencia de alteraciones ortopédicas, alteraciones radiológicas y edad ósea, estas últimas mediante la toma de radiografías de cráneo, huesos largos y carpo de mano no dominante. Se determinaron los siguientes marcadores

bioquímicos: creatinina, calcio, fósforo, producto calcio x fósforo, fosfatasa alcalina y parathormona.

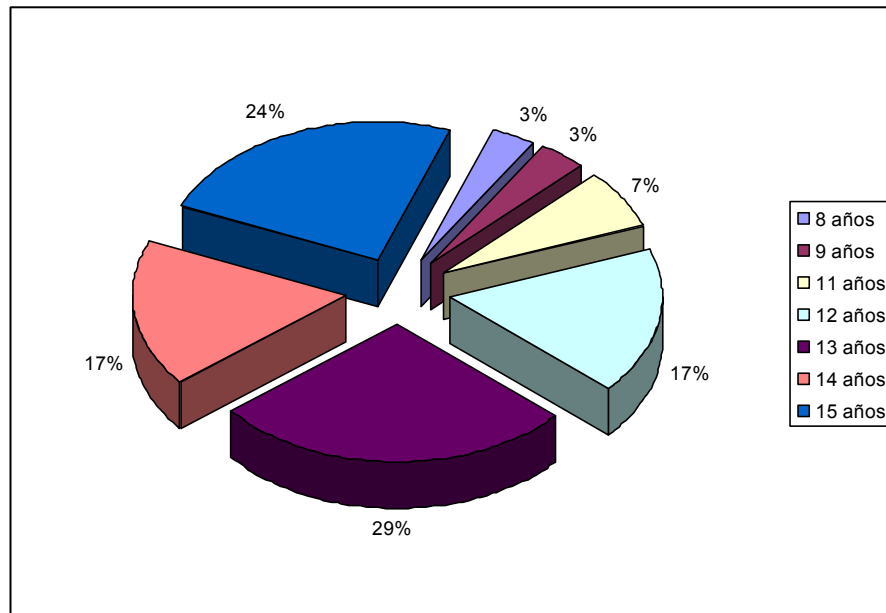
Para el análisis estadístico se capturaron los datos en el programa SPSS 14 y se analizaron los resultados con estadística descriptiva con medidas de tendencia central y de dispersión, y se efectuaron índices de correlación de Pearson y Rho de Spearman (paramétricos y no paramétricos). Los resultados se reportaron en tablas y gráficas.

RESULTADOS

Se incluyeron 36 pacientes de los cuales 7 cumplieron criterios de eliminación: uno por fallecimiento, dos por no acudir a su cita para toma de estudios de radiología y cuatro por no contar en el laboratorio con reactivo para el procesamiento de PTH; por lo que no se incluyen en el análisis final.

Se estudiaron en total 29 pacientes pediátricos con diagnóstico de insuficiencia renal crónica, 17 hombres (58.6%) y 12 mujeres (41.4%), con rangos de edad entre 8 y 15 años con una media de 13 años (gráfica 1), incluyéndose pacientes desde reciente diagnóstico hasta 7 años de evolución, con un promedio de 2.45 años.

Gráfica 1. Frecuencia de pacientes por grupo de edad en años



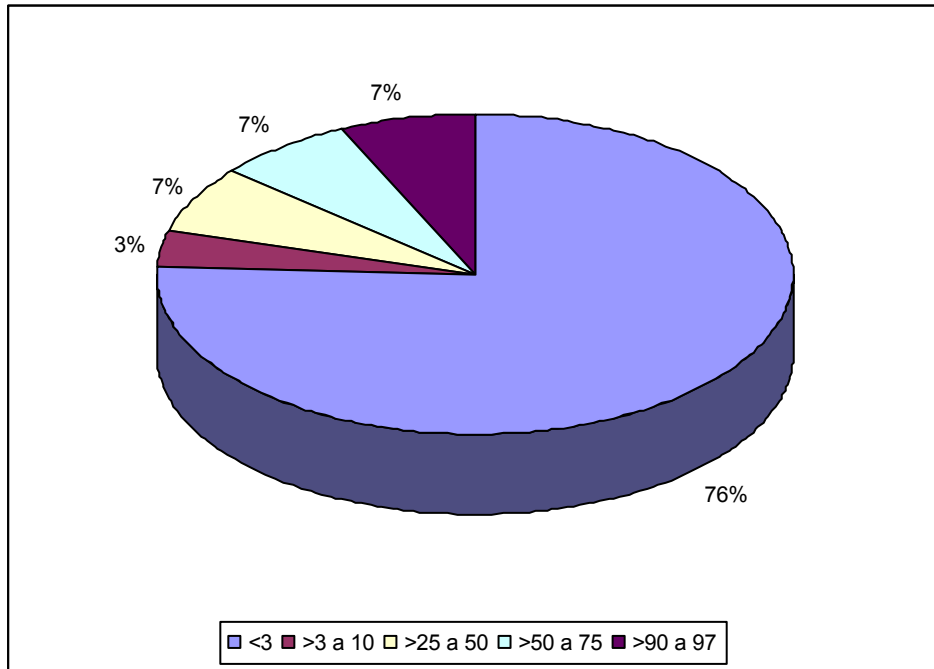
La etiología de la IRC no estaba determinada en 19 pacientes, en 3 era secundaria a uropatía, en uno a tumor de Wilms bilateral y 6 se encontraban en protocolo de estudio.

De los 29 pacientes, 24 (82.8%) se encontraban en programa de sustitución renal con diálisis peritoneal y 5 (17.2%) en hemodiálisis. No habían recibido mínimo un mes previo tratamiento con calcitriol y carbonato de calcio 4 pacientes, dos habían recibido únicamente calcitriol, 4 únicamente carbonato de calcio y 26 tanto calcitriol como carbonato de calcio.

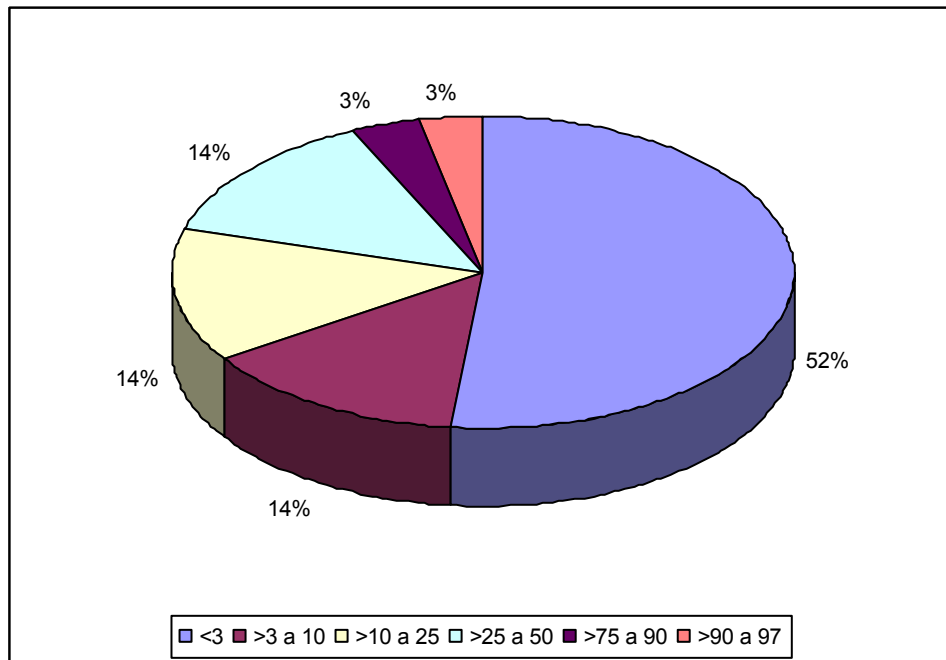
En cuanto al crecimiento pondoestatural, 22 niños (75.86%) se encontraban a más de dos desviaciones estándar de las curvas de peso para la edad y (por debajo de la percentila 3) y, 15 niños (51.7%) por debajo de la percentila 3 de las curvas de talla para la edad y el género. (gráficas 2 y 3)

Se encontraron alteraciones ortopédicas en 13 pacientes, de los cuales 7 presentaban deformidad en miembros pélvicos (genu valgo), tres deformidad tanto en miembros torácicos (codo valgo y/o deformidad en falanges) como en miembros pélvicos y 3 con afectación de miembros torácicos, miembros pélvicos y columna vertebral (lordosis).

Gráfica 2. Frecuencia de pacientes por percentila de peso para la edad y género



Gráfica 3. Frecuencia de pacientes por percentila de peso para la edad y género



En los estudios radiográficos se detectaron 6 pacientes con alteraciones óseas (coxa vara, osteopenia y osteítis) y dos con calcificaciones extraesqueléticas. La edad ósea promedio encontrada fue de 11 años, con un rango desde 5 hasta 16 años, encontrándose mayor diferencia entre edad ósea y edad cronológica en los pacientes en los que el diagnóstico de insuficiencia renal se llevó a cabo antes del periodo puberal.

Se realizaron determinaciones séricas de los marcadores bioquímicos creatinina, calcio, fósforo, fosfatasa alcalina y PTH y se calculó el producto calcio-fósforo. Se obtuvo el valor de la media y desviación estándar, lo que se muestra en la ^{tabla 4}

Tabla 4. Marcadores bioquímicos medidos

Marcador bioquímico medido	Media	Desviación estándar
Creatinina (mg/dL)	10.363	3.42
Calcio (mg/dL)	8.927	1.518
Fósforo (mg/dL)	5.616	2.06
Ca x P	49.359	18.227
F. Alcalina (U/L)	367.103	289.966
PTH (pg/mL)	839.940	827.790

Se agrupó a los pacientes de acuerdo con los niveles séricos de PTH reportados, encontrando 7 pacientes (24.13%) con determinación <120 pg/mL, 4 (13.79%) con valores entre 120 y 250 pg/mL y 18 (62.06%) con PTH >450 pg/mL.

Se clasificó a los pacientes de acuerdo con la nueva propuesta para la clasificación de enfermedad mineral y ósea de la enfermedad renal crónica del KDIGO, representando los resultados en la ^{tabla 5}

Tabla 5: Clasificación de los pacientes estudiados de acuerdo con la nueva propuesta del KDIGO para EMO-ERC

Tipo	n	%
L	12	41.37
LB	13	44.82
LC	0	0
LBC	2	6.89
Ninguno	2	6.89

KDIGO: Comité para las mejoras de los pacientes con enfermedad renal. **EMO-ERC:** Enfermedad mineral y ósea de la enfermedad renal crónica. **L:** alteraciones de laboratorio (calcio, fosfato, PTH, fosfatasa alcalina o en el metabolismo de la vitamina D); **B:** enfermedad ósea (alteraciones en el recambio óseo, mineralización, volumen, crecimiento lineal o fuerza); **C:** calcificaciones vasculares o de tejidos blandos.

Se realizaron correlaciones paramétricas (correlación de Pearson) entre los valores de PTH y los marcadores bioquímicos calcio, fósforo, producto calcio-fósforo y fosfatasa alcalina, ^{tabla 6} encontrando correlación significativa al nivel 0.01 en la correlación PTH / Fosfatasa alcalina.

Tabla 6. Correlaciones paramétricas

Marcadores bioquímicos	Correlación de Pearson	Significancia bilateral
PTH / Calcio	-0.225	0.241
PTH / Fósforo	0.191	0.321
PTH / Ca x P	0.113	0.560
PTH / Fosfatasa alcalina	0.829 (*)	0.000

(*) La correlación es significativa al nivel 0.01

Se realizaron correlaciones no paramétricas (Rho de Spearman) entre PTH y talla (percentilas), alteraciones ortopédicas y alteraciones óseas radiológicas; encontrándose significancia en la correlación entre PTH / alteraciones ortopédicas y PTH / alteraciones óseas radiológicas, reportándose los resultados en la ^{tabla 7}.

Tabla 7. Correlaciones no paramétricas

	Coefficiente de correlación	Significancia bilateral
PTH / talla (percentilas)	0.022	0.908
PTH / alteraciones ortopédicas	0.515 (*)	0.004
PTH / alteraciones óseas radiológicas	0.385 (**)	0.039

(*) La correlación es significativa al nivel 0.01 (bilateral)

(**) La correlación es significativa al nivel 0.05 (bilateral)

DISCUSIÓN

Las alteraciones en el metabolismo mineral y óseo secundarias a la enfermedad renal crónica son una causa importante de morbilidad, deterioro en la calidad de vida y de calcificaciones extraesqueléticas que en los últimos años se han asociado con incremento en la mortalidad no solo en adultos sino también en la población pediátrica.

Estas alteraciones son conocidas desde hace muchos años y han recibido desde entonces distintos nombres: raquitismo secundario a insuficiencia renal crónica, osteomalacia, osteodistrofia renal, enfermedad ósea metabólica y, en fechas recientes enfermedad mineral y ósea de la enfermedad renal crónica, propuesta del KDIGO. ⁽¹⁾

En este estudio se describieron las características clínicas y bioquímicas de pacientes pediátricos con IRC, encontrando afectación en el crecimiento ponderoestatural en el 75% de los pacientes, con retraso en el crecimiento lineal en el 51%. Este último, al igual que la menor velocidad de crecimiento se han asociado con un bajo remodelamiento óseo. ^(4, 8, 19) Esto es un problema muy grave ya que sólo algunos pacientes pueden alcanzar apenas la percentila 25 para la talla (con nulas esperanzas de alcanzar su talla blanco) y la mayoría presenta deterioro de su estado nutricional lo que significa un reto para el pediatra y los médicos involucrados en el tratamiento de niños con enfermedad renal terminal.

Los marcadores bioquímicos de la EMO-ERC han tomado importancia relevante, no sólo por el relativo bajo costo y la facilidad para su procesamiento, sino porque se ha demostrado que son útiles para confirmar la alteración ósea además de contribuir a las clasificaciones recientes. ^(3, 20, 21)

Aunque existen cerca de 20 marcadores bioquímicos de la actividad ósea, ⁽¹⁾ muchos de ellos sólo se procesan en laboratorios de alta especialidad, sin embargo, en nuestro Hospital contamos con la determinación de calcio, fósforo y específicamente PTH y fosfatasa alcalina entre las que se encontró una correlación estadísticamente significativa y que consideramos pueden ser utilizadas de manera conjunta para la "monitorización" de los pacientes con IRC.

Ya en la literatura se ha reportado la utilidad de la PTH por sí sola para suponer uno u otro tipo de lesión ósea, ⁽³⁾ encontrando de acuerdo a los niveles séricos de PTH en nuestro estudio que el 24% de los pacientes tienen determinación de PTH < 120 pg/mL lo que traduce enfermedad ósea de recambio bajo que ya se había descrito en etapas pediátricas en estudios previos; ⁽¹⁵⁾ Llama también la atención que sólo el 14% de los pacientes tenía valores considerados "normales" dentro de su patología renal de base y, el 62% con valores de PTH superiores a 450 pg/mL lo que los incluye en la enfermedad ósea por recambio alto.

Tenemos que recalcar que desafortunadamente no está normado en los pacientes en diálisis peritoneal la toma de marcadores bioquímicos como sucede en los pacientes en hemodiálisis. ⁽²⁵⁾ De los demás marcadores lo que encontramos es

que persiste la hiperfosfatemia que es un dilema para el pediatra ya que no es posible restringir las proteínas porque el paciente de por sí es desnutrido y esto contribuye aún más al deterioro progresivo, pero también es posible controlar la hiperfosfatemia con los nuevos quelantes y con el uso razonable del calcitriol, lo cual no sucede, encontrando un producto calcio fósforo muy alto en los pacientes estudiados, lo cual conduce a complicaciones muy serias como son calcifilaxis con la presencia de calcificaciones extraóseas en dos de los pacientes estudiados, además de que conlleva a situaciones muy graves como alteraciones cardiovasculares con calcificación coronaria, lo que sin duda ha incrementado la mortalidad en pacientes tanto adultos como pediátricos. ^(9, 23)

Las alteraciones radiológicas que encontramos en los pacientes estudiados muestran un incremento en la resorción ósea y erosión subperióstica ⁽¹⁸⁾ que se sabe traduce la actividad de la PTH y puede sugerir enfermedad ósea de recambio alto como se ha reportado en la literatura. ^(2, 3, 17)

El estándar de oro para la confirmación y la clasificación según la nueva propuesta del KDIGO del tipo de recambio óseo es la biopsia de hueso, sin embargo, en nuestro Hospital no contamos con los recursos económicos, tecnológicos ni con el personal capacitado para su toma, procesamiento y lectura. Tampoco contamos con la infraestructura para medir la mineralización y el volumen de las estructuras óseas. ⁽¹⁾

Dado que las alteraciones óseas son efecto o no de la PTH, encontramos dos puntos importantes: la fosfatasa alcalina correlaciona muy bien con la PTH y esta última correlaciona con las lesiones ortopédicas y las alteraciones óseas radiológicas, lo que es útil en la práctica clínica para orientar el tratamiento.

Por último, es muy interesante la nueva propuesta de clasificación del KDIGO ⁽¹⁾, en lo que conocemos como Osteodistrofia Renal es parte de un grupo mayor de clasificación que es la Enfermedad Mineral y Ósea de la Enfermedad Renal Crónica, ésta última clasificándose en tipos L, LB, LC, LBC de acuerdo con el hallazgo de alteraciones de laboratorio, la presencia de enfermedad ósea y de calcificaciones extraesqueléticas. En nuestro estudio, el 82% de los pacientes se encontraban en la categoría L y LB, y sólo el 6.89% en la categoría LBC.

A pesar de lo mucho que se ha estudiado sobre las alteraciones óseas en la IRC, aún no se ha llegado a un acuerdo internacional para crear una clasificación que incluya la amplia gama de trastornos que se presentan, por lo que el KDIGO creó subcomités para establecer los criterios histopatológicos, bioquímicos y de gabinete.

A nosotros no nos queda más que insistir en la necesidad de detectar y clasificar oportunamente para poder dar el tratamiento adecuado y evitar la catástrofe que ocasiona la enfermedad ósea metabólica en los niños con IRC.

CONCLUSIONES

- Las manifestaciones clínicas y radiológicas encontradas en nuestro estudio son similares a las reportadas en la literatura, con afectación en el crecimiento pondoestatural de la mayoría de los pacientes estudiados y con la presencia de lesiones óseas radiológicas caracterizadas por osteopenia.
- No se encontró la presencia de síntomas como dolor óseo, mialgias ni debilidad muscular proximal, que si bien sabemos son inespecíficos, si se reportan en la literatura.
- La PTH es un marcador útil por sí solo para orientar el diagnóstico sobre el tipo de recambio en la enfermedad ósea por IRC.
- Los niveles séricos de fosfatasa alcalina tienen relación significativa con los niveles séricos de PTH, lo que los hace útiles para mantener la monitorización de la actividad ósea y la respuesta al tratamiento de los niños con IRC.
- Los valores séricos de PTH se correlacionan también con la presencia de alteraciones ortopédicas y radiológicas, las cuales se presentan en estadios mas avanzados de la enfermedad renal.
- La persistencia de hiperfosfatemia así como el producto calcio-fósforo elevado ha perpetuado las alteraciones encontradas en los niños estudiados, con hiperparatiroidismo secundario y calcificaciones extraóseas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moe S, Drüeke T, Cunningham J, Goodman W, Martin K, Olgaard K, *et al.* Definition, evaluation, and classification of renal osteodystrophy: A position statement from kidney disease: Improving Global Outcomes (KDIGO). *Kidney Int* 2006; 69: 1945-1953
2. Hruska K. New concepts in renal osteodystrophy. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 2755-2760
3. Cannata JB, Weruaga A, Gómez-Alonso C. Osteodistrofia renal: diagnóstico y tratamiento. *Nefrología* 1998; XVIII Supl 6: 81-91
4. González C, Delucchi A. Guías prácticas de osteodistrofia renal en pediatría. Recomendación de la rama de nefrología Sociedad Chilena de Pediatría. *Rev chil pediatr* 2006; 77(1): 84-91
5. Delmez J. Osteodistrofia renal y otras complicaciones musculoesqueléticas de la insuficiencia renal crónica. En *Tratado de enfermedades renales de Greenberg*. Editorial Harcourt Brace España 1999: 469-476
6. Strewler GJ. Metabolismo mineral y enfermedad ósea metabólica. En *Endocrinología básica y clínica*. Editorial Manual Moderno 4ª ed. México 1998: 299-360
7. Varios autores. Hormona paratiroidea, calcitonina, metabolismo del calcio y del fosfato, vitamina D, huesos y dientes. En *Tratado de fisiología médica de Guyton*. Mc Graw-Hill Interamericana 9ª ed México 1997:1079-1098
8. K/DOQI Clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in children with chronic kidney disease. *National Kidney Foundation* 2005

9. Llach F. Hyperphosphatemia in end-stage renal disease patients: Pathophysiological consequences. *Kidney Int* 1999; 56 (S 73): S-31-S-37
10. Goodman WG. Recent developments in the management of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2001; 59: 1187-1201
11. Levi R, Silver J. Pathogenesis of parathyroid dysfunction in end-stage kidney disease. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 342-345
12. Sneth R, Goldstein S. Comparison of 1-84 and intact parathyroid hormone assay in pediatric dialysis patients. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 977-981
13. Herrera M, Matos M. Coeficiente de transferencia de masa de calcio en niños que utilizan solución de diálisis con calcio fisiológico. *Tesis de posgrado*. Facultad de Medicina Universidad Nacional Autónoma de México, México 2000
14. Coen G. Adynamic bone disease: An update and overview. *J Nephrol* 2005; 18: 177-122
15. Ávila-Díaz M, Matos M, García López E, Prado M, Castro-Vázquez F, Ventura M, *et al*. FERUM Markers of low-turnover bone disease in mexican children with chronic kidney disease undergoing diálisis. *Perit Dial Int* 2006; 26 (1): 78-84
16. Sanchez C. Adynamic bone revisited: Is there progress?. *Perit Dial Int* 2006; 26 (1): 43-48
17. Kirks. Sistema musculoesquelético. En *Radiología pediátrica de Kirks*. Marbán Libros, España 2000: 447-454
18. Ramos-Galván R. Somatometría pediátrica. *Arch Invest Med (Mex)* 1975;6 (Supl 1)

19. Kuizon BD, Salusky I. Diagnosis and treatment of renal bone disease in children. In *Fine R. Alexander S. Warady B. CAPD/CCPD in children.* Kluwer 2nd edition. Academic Publisher. Boston 1998: 119-217
20. Schmidt G, Drüeke T. Ritz E. Non-invasive circulating indicators of bone metabolism in uremic patients: can they replace bone biopsy?. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 415-418
21. Ureña P. Vernajoul MC. Circulating biochemical markers of bone remodeling in uremic patients. *Kidney Int* 1999; 55: 2141-2156
22. Goodman WG. Coronary artery calcification in young adults with end stage renal disease who are undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2000; 242: 1478-1483
23. Goodman WG. Perspectives on renal bone disease. *Kidney Int* 2006; 70: S59-S63
24. Rix M, Andreassen H, Eskildsen P, Langdahl B, Olgaard K. Bone mineral density and biochemical markers on bone turnover in patients with predialysis chronic renal failure. *Kidney Int* 1999; 56: 1084-1093
25. Norma Oficial Mexicana NOM-150-SSA1-1996, Para la práctica de hemodiálisis