

**CRECIMIENTO Y MASA ÓSEA EN PACIENTES
PEDIÁTRICOS TRASPLANTADOS DE HÍGADO.**

Trabajo presentado para
tesis doctoral por

Jesús Alberto López Espinoza

Director: **Dr. Antonio Carrascosa Lezcano**

Barcelona, Julio de 2003

*Con ``todo mi corazón``
a mi esposa Claudia,
a quien agradezco todo su amor,
paciencia, apoyo y comprensión;
y a mis hijos Alberto, Andrés y Núria,
que son el tesoro más grande que tengo.*

AGRADECIMIENTOS

Al **Dr. Antonio Carrascosa Lezcano**, Profesor Titular de Pediatría de la Universidad Autónoma de Barcelona, Jefe del Servicio de Pediatría y Endocrinología del Hospital Universitario Vall d'Hebron y Director de esta tesis, por transmitirme su inquietud y la importancia de realizar este trabajo, resultado de sus muchas horas dedicadas al estudio del crecimiento y masa ósea en pediatría.

Al **Dr. Juan Iglesias Berengue**, Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos de Pediatría y Coordinador del Equipo Médico de Trasplante Hepático Pediátrico del Hospital Universitario Vall d'Hebron, a quien considero mi maestro en el ``complicado arte de tratar a los niños receptores de trasplante hepático''. Quiero destacar su amistad y el apoyo que me ha brindado siempre en todos los trabajos relacionados con el trasplante, incluyendo esta tesis.

Al **Dr. Diego Yeste Fernández**, Médico Adjunto del Servicio de Pediatría y Endocrinología del Hospital Universitario Vall d'Hebron, por su paciencia y dedicación al asesorarme en la elaboración de esta tesis con sus valiosos consejos y comentarios, desde que era solamente un proyecto, hasta su culminación.

Al **Dr. Carlos Margarit Creixell**, Profesor Titular de Cirugía de la Universidad Autónoma de Barcelona, Jefe del Servicio de Cirugía Hepatobiliopancreática y de Trasplante Hepático del Hospital Universitario Vall d'Hebron, pues desde mi llegada a este Hospital me brindó su apoyo para aprender lo referente al trasplante hepático, no solo desde el punto de vista de Pediatría.

Al **Dr. Juan Ortega López**, Médico Adjunto de la Unidad de Cuidados Intensivos de Pediatría y Miembro del Equipo Médico de Trasplante Hepático Pediátrico del Hospital Universitario Vall d'Hebron, a quien considero mi amigo y de quien siempre he recibido directa e indirectamente apoyo para la realización de mi tesis.

Quiero destacar mi más sincero agradecimiento a tres médicos del **Hospital Universitario ``Dr. José E. González`` de la Universidad Autónoma de Nuevo León, en Monterrey, Nuevo León, México**, pues sin su apoyo nunca hubiera sido posible mi estancia en el Hospital Universitario Vall d'Hebron de Barcelona, ni el haber podido realizar esta tesis:

Al Dr. Jesús Áncer Rodríguez, Director de la Facultad de Medicina y Hospital Universitario ``Dr. José E. González`` de la U.A.N.L., por la confianza que depositó en mí al enviarme a realizar la especialización en el campo del Trasplante Hepático Pediátrico, en Barcelona.

Al Dr. Donato Saldívar, Subdirector de Asistencia Hospitalaria del Hospital Universitario ``Dr. José E. González`` de la U.A.N.L., a quien considero un gran amigo; gracias por todo su apoyo, y por haber estado siempre presente cuando necesité ayuda, fundamental para poder trabajar en esta tesis.

Al Dr. Miguel Escobedo Villarreal, Jefe del Equipo de Trasplante Hepático del Hospital Universitario ``Dr. José E. González`` de la U.A.N.L., quien fue la primera persona que me transmitió el interés por el campo del Trasplante Hepático Pediátrico.

Agradezco a todas las personas que directa o indirectamente contribuyeron en el Hospital Universitario Vall d'Hebron para la realización de esta tesis, particularmente a la Enfermera de la Policlínica de Trasplante Hepático, **Ma. Pilar Olivan Sarasa**.

Finalmente mi infinito agradecimiento a mis padres, **Jesús López y Graciela Espinoza**, y a mis suegros, **Cosme Juárez y Martha Aguilar**, por el apoyo que siempre nos brindaron a mi familia y a mí en los momentos difíciles que vivimos en nuestra estancia en Barcelona.

ÍNDICE

	Página.
INTRODUCCIÓN	1
Crecimiento antes del trasplante hepático	1
Crecimiento después del trasplante hepático	7
Masa ósea	8
Estado nutricional. Técnicas de evaluación	30
Objetivos tras el trasplante hepático	35
OBJETIVOS	37
HIPÓTESIS	39
PACIENTES Y MÉTODOS	41
Evaluación del crecimiento	41
Evaluación de la masa ósea	49
Evaluación del estado nutricional	51
Análisis estadístico	61
RESULTADOS	63
1.- Evaluación del crecimiento	63
1.1. Resultados generales	63
1.2. Influencia de los factores estudiados sobre el crecimiento	67
1.2.1. Edad	67
1.2.2. Sexo	69
1.2.3. Z escore de talla y peso al momento del trasplante	71

1.2.4. Episodios de rechazo del injerto durante el primer año postrasplante	75
1.2.5. Función hepática al primer año del trasplante	77
1.2.6. Terapia con esteroides	79
1.2.7. Función renal al primer año postrasplante	83
1.2.8. Inmunosupresor primario	85
1.2.9. Diagnóstico pretrasplante	87
1.2.10. Nivel de colesterol y triglicéridos al primer año postrasplante	89
1.2.11. Presencia de complicaciones y/o retrasplante	91
1.2.12. Tipo de trasplante	93
1.3. Comparación de nuestros resultados con los resultados obtenidos por otros autores	95
1.4. Resultados del crecimiento de recuperación	96
1.5. Resultados del grupo con atresia de vías biliares y síndrome de poliesplenia	100
2.- Evaluación de la masa ósea	103
2.1. Resultados de la DMO lumbar y CMO corporal total	103
2.1.1. Resultados de los pacientes que presentaron valores de z score de DMO lumbar menores a $-1,0$ DE	110
2.2. Influencia del estatus alimentario de vitamina D en la masa ósea	111
2.3. Influencia de la circunferencia de la mitad del brazo, y de los pliegues cutáneos tricipital y subescapular en la masa ósea	113
2.4. Influencia de los diferentes parámetros bioquímicos sanguíneos sobre la masa ósea	118
2.4.1. IGF-I	118
2.4.2. PTH	119
2.4.3. 1-25 Dihidroxitamina D	120
2.4.4. Vitamina D 3	121
2.4.5. Fosfatasa alcalina ósea	122
2.4.6. Fosfatasa alcalina	123
2.4.7. Osteocalcina	124
2.4.8. Resto de los parámetros bioquímicos estudiados	125
2.5. Influencia del Z score de peso, talla y Z vel en la masa ósea	127
2.6. Influencia de la presencia de complicaciones y episodios de rechazo en la masa ósea	130

2.7. Influencia de la inmunosupresión y los esteroides en la masa ósea	131
2.8. Relación de resultados más importantes del grupo de pacientes con valores de z escore de DMO lumbar menores a $-1,0$ DE	132
2.9. Comparación de nuestros resultados con los resultados obtenidos por otros autores	135
DISCUSIÓN	137
1.- Evaluación del crecimiento	137
1.2.- Influencia de los factores evaluados sobre el crecimiento	138
1.2.2.- Edad	138
1.2.2.- Sexo	139
1.2.3.- Z escore de talla y peso al momento del trasplante	139
1.2.4.- Episodios de rechazo del injerto durante el primer año postrasplante	140
1.2.5.- Función hepática al primer al año postrasplante	140
1.2.6.- Terapia con esteroides	141
1.2.7.- Función renal al primer año postrasplante	142
1.2.8.- Inmunosupresor primario	142
1.2.9.- Diagnóstico primario	142
1.2.10.- Nivel de colesterol y triglicéridos al primer año postrasplante	143
1.2.11.- Presencia de complicaciones y/o retrasplante	143
1.2.12.- Tipo de trasplante	143
1.2.13.- Comentario sobre eje GH / IGF	143
1.3.- Crecimiento de recuperación	144
1.4.- Atresia de vías biliares y síndrome de poliesplenia	147
2.- Evaluación de la masa ósea	149
2.1.- DMO lumbar y CMO corporal total	149
2.2.- Influencia del estatus alimentario de vitamina D sobre la masa ósea	152
2.3.- Influencia de la circunferencia de la mitad del brazo y de los pliegues cutáneos tricipital y subescapular sobre la masa ósea	153
2.4.- Influencia de los diferentes parámetros bioquímicos sanguíneos sobre la masa ósea	154

2.4.1.- IGF-I	154
2.4.2.- PTH	155
2.4.3.- 1-25 Dihidroxitamina D	156
2.4.4.- Vitamina D3	157
2.4.5.- Fosfatasa alcalina ósea	157
2.4.6.- Fosfatasa alcalina	158
2.4.7.- Osteocalcina	158
2.4.8.- Resto de parámetros bioquímicos estudiados	158
2.5.- Influencia del Z score de peso y talla en la masa ósea	160
2.6.- Influencia de la presencia de complicaciones y episodios de rechazo en la masa ósea	160
2.7.- Influencia de la inmunosupresión y los esteroides en la masa ósea	161
CONCLUSIONES	163
BIBLIOGRAFÍA	167
ANEXOS	189

INTRODUCCIÓN

CRECIMIENTO ANTES DEL TRASPLANTE HEPÁTICO.

Los niños con enfermedad hepática crónica pueden mostrar retraso en el desarrollo motor y mental, además de un fallo moderado a severo en el crecimiento, que de hecho constituye una indicación aceptada para trasplante hepático.¹⁻¹⁰

La causa potencial de ese fracaso del crecimiento antes del trasplante hepático es multifactorial, e incluye un aumento en las necesidades energéticas, anorexia, malabsorción de grasas, vitaminas liposolubles (A, D, E) y minerales, disminución de la capacidad de síntesis proteica, múltiples cirugías y complicaciones como colangitis con hospitalizaciones prolongadas.¹¹⁻¹⁶

Anomalías nutricionales en la enfermedad hepática.

Interacción entre hígado y músculo. El hígado es esencial para regular la distribución de la mayoría de los nutrientes absorbidos desde el intestino. Tanto el hígado como el músculo esquelético son importantes para el establecimiento de la homeostasia nutricional. Figura A¹⁷

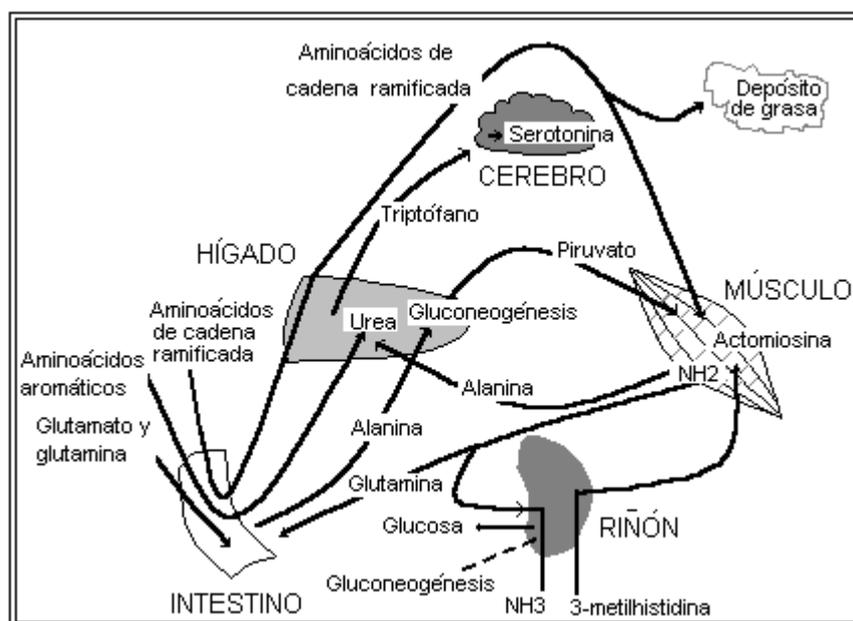


Figura A. Componentes de la regulación del hígado y músculo en el metabolismo.

En un adulto joven no obeso casi un 45% del peso corporal es músculo esquelético. Esta proporción, sin embargo, no es constante a través de la vida. Al nacimiento, la masa muscular

esquelética comprende solamente un 20% del peso corporal. Este aumenta a un 35% en la adolescencia y alcanza casi un 45% al final de la segunda década de la vida. Esto es seguido por un descenso lento hacia el 27% en la vejez.

El tamaño relativo y el papel metabólico del hígado y del músculo esquelético, están relacionados directamente con los requerimientos metabólicos del organismo.

Carbohidratos. Los niños con enfermedad hepática crónica frecuentemente muestran profundas anomalías en el metabolismo de los carbohidratos. Estos niños generalmente son intolerantes a la carga oral de carbohidratos, y clínicamente demuestran resistencia a la insulina; de hecho también son incapaces de mantener un ayuno prolongado. El mecanismo de la intolerancia a los carbohidratos es multifactorial.

En la enfermedad hepática, tanto la concentración de insulina en ayuno como la postprandial están elevadas. Dichos niveles elevados son atribuidos tanto a la derivación portosistémica de insulina, como a la reducción de la degradación de insulina. La resistencia a la insulina se debe principalmente a un defecto en el receptor hepático de insulina, el cual se expresa con una disminución en el número de receptores a la insulina o en su afinidad de fijación. El mecanismo propuesto para la disminución en el número de receptores a la insulina, puede ser mejor explicado por una baja regulación en la expresión de receptores de insulina, lo cual resultaría en una disminución secundaria en la fijación de insulina. También se ha postulado el déficit del proceso intracelular o de la modulación postreceptor de la insulina. La resistencia a la insulina se ha demostrado por el hecho de que el uso de glucosa (en miligramos por kilogramo por minuto) es significativamente menor que en niños normales, mientras la producción endógena de glucosa permanece invariable. La intolerancia a la glucosa en pacientes cirróticos es más resultado de una disminución del uso periférico de glucosa que de un aumento en la producción endógena.

Proteínas. La digestión de las proteínas y su absorción generalmente no se afectan en la enfermedad hepática, sin embargo, el metabolismo de los aminoácidos se altera significativamente.

En general, los aminoácidos se utilizan en tres formas diferentes: (a) son precursores esenciales para la síntesis de proteínas; (b) son precursores para las moléculas esenciales de nitrógeno; (c) cuando se encuentran en exceso, se pueden degradar para proveer una fuente de energía. La proteogénesis es el doble o triple de la ingesta de aminoácidos, e indica que bajo un condición normal existe una utilización de tejido proteico y reutilización de sus aminoácidos constituyentes. El promedio relativo de la síntesis hepática de proteínas, ya sea retenidas y/o

secretadas, se estima en el rango de 20 a 25 g/día, casi el 50% de la cantidad sintetizada por los músculos.

Los aminoácidos no esenciales y siete de los aminoácidos esenciales se oxidan principalmente en el hígado. En contraste, la oxidación de los aminoácidos de cadena ramificada leucina, isoleucina y valina ocurren en la periferia, principalmente en el músculo, riñón, cerebro y tejido adiposo. Dentro de las células de la mucosa intestinal también se metabolizan los aminoácidos, particularmente la glutamina y el ácido glutámico; estos posteriormente son transaminados con piruvato para formar alanina, la cual provee los carbonos necesarios para la gluconeogénesis y la biogénesis de urea. La glutamina derivada de tejidos periféricos (como el músculo) se degrada de forma similar. La regulación de los niveles de aminoácidos en suero, en general se lleva a cabo con fina precisión por el hígado de acuerdo a las necesidades corporales. Los aminoácidos de cadena ramificada, en contraste, demuestran una captación y degradación muy pequeña por el hígado; posterior a la comida estos pasan directamente hacia la circulación periférica para metabolizarse en el músculo. Es por eso que son útiles como fuente de nutrientes en la enfermedad hepática, y tienen un papel potencial en el tratamiento de la encefalopatía hepática.

Grasas. La digestión y absorción de la grasa es un proceso complejo, que involucra la lipólisis intraluminal y la solubilización de los lípidos hidrolizados, seguido de la captación por la mucosa intestinal y absorción de los productos de la lipólisis. La mayoría de los lípidos biológicamente significativos, son entonces reesterificados y almacenados dentro de quilomicrones para llegar a los vasos linfáticos antes de entrar a la circulación general. El proceso de hidrolizado intraluminal y la solubilización micelar de lípidos no polares, están en gran medida en dependencia de la concentración adecuada de sales biliares, las cuales deben permanecer por arriba de la concentración micelar crítica.

En el hígado, el metabolismo de los ácidos biliares está alterado de forma que interfiere con la homeostasia nutricional, limitando la absorción de los lípidos no polares, pobremente solubles, así como de las vitaminas liposolubles y colesterol. Además, la ineficacia de la circulación enterohepática de ácidos biliares, debido a la disminución de la captación hepática de ácidos biliares, da como resultado una elevación en la concentración sérica de ácidos biliares y un aumento de las pérdidas de ácidos biliares por la excreción urinaria. Los patrones de conjugación de ácidos biliares también cambian para favorecer la excreción urinaria. La síntesis hepática de ácidos biliares, que normalmente aumenta en respuesta a las pérdidas fecales y urinarias, disminuye debido a una alteración en el proceso regulador, regulación de retroalimentación anómala o lesión hepática.

Los protocolos de tratamiento, particularmente aquellos destinados a aliviar el prurito en las enfermedades colostásicas utilizando colestiramina para fijar ácidos biliares intraluminalmente, pueden acelerar la pérdida de ácidos biliares y propiciar la malabsorción de vitaminas. La malabsorción de calcio ocurre como consecuencia de la esteatorrea resultante y, junto con la deficiencia de vitamina D, también complican la nutrición, propiciando pobre crecimiento pondoestatural y raquitismo. También la deficiencia de ácidos grasos esenciales puede ser bioquímicamente evidente.

En los niños con hipertensión portal y cirrosis, el flujo linfático hepático e intestinal se compromete por la alta presión en los linfáticos intraabdominales. El edema de la pared intestinal y la pobre captación de quilomicrones, contribuyen a la malabsorción de grasa y aceleran la pérdida gastrointestinal de proteína.

Deficiencia de vitamina A. La vitamina A, o retinol, se requiere para iniciar la visión sin color y la síntesis de pigmentos sensibles a la luz en la retina. También es importante para la proliferación celular, síntesis de glucoproteínas, mantenimiento de la integridad celular y producción de moco. La deficiencia de vitamina A da como resultado ceguera nocturna, xeroftalmia, queratomalacia, xerosis (sequedad conjuntival y corneal): Otros datos asociados incluyen disminución de la competencia inmune, aumento de la presión intracraneal, fallo del crecimiento, y fallo de la reproducción.

La vitamina A de la dieta está presente como éster de retinol, el cual es hidrolizado intraluminalmente por la lipasa dependiente de las sales biliares presente en la leche humana y/o por la éster de hidrolasa pancreática. Los ésteres de retinol son solubilizados dentro de las micelas de sales biliares, maximizándose su absorción. La inhibición de su absorción y su estabilidad puede ser influida por ácidos grasos de cadena larga y por la vitamina E. Dentro del enterocito, la vitamina A es reesterificada y pasa a la circulación periférica en quilomicrones con cierta distribución en otras fracciones lipoprotéicas. El almacenamiento de la vitamina A ocurre en el hígado. La liberación desde el hígado ocurre como un complejo soluble de retinol, retinol unido a proteína y a prealbúmina (transtirretina).

Los niveles séricos de vitamina A generalmente están en rangos normales hasta que los depósitos hepáticos desaparecen. Se han demostrado niveles bajos de vitamina A en estados hipoproteínicos, debido a la disminución de la síntesis y liberación de proteínas de transporte. En los niños con enfermedad hepática crónica, los niveles séricos generalmente son bajos. De hecho se ha descrito adaptación anormal a la oscuridad en estos niños, que responde al suplemento con palmitato de retinol.

La deficiencia de zinc es común en la enfermedad hepática. El zinc también es importante para mantener la función visual, pues es un cofactor necesario para la deshidrogenasa de alcohol retinal, una enzima necesaria para la regeneración del retinol en la retina. Es por eso que se requieren suplementos tanto de zinc como de vitamina A en los hepatópatas.

Deficiencia de vitamina D. La vitamina D se encuentra en dos formas biológicamente equivalentes: ergocalciferol (vitamina D₂), producida por las plantas, y colecalciferol (vitamina D₃), producido por los tejidos de los animales y por acción de la luz casi-ultravioleta (290-310 nm) en 7-dehidrocolesterol en la piel del ser humano. La vitamina D es una prohormona biológicamente inactiva que debe sufrir dos hidroxilaciones sucesivas con carbonos =25 y =1 antes de que pueda alcanzar al receptor de la vitamina D y exhibir su actividad biológica. La 25-hidroxilación de la vitamina D ocurre en el hígado, catalizada por la enzima citocromo mitocondrial P450, que también puede hidroxilar carbonos =26 y =27 de los esteroides, iniciando así la síntesis de ácidos biliares. La abundante actividad de 25-hidroxilasa en el hígado no está bajo regulación fisiológica; la concentración circulante de la 25-hidroxivitamina D es determinada primariamente por la ingesta de vitamina D en la dieta y por la cantidad de exposición a la luz solar. Como la misma vitamina D, la 25-hidroxivitamina D tiene una mínima capacidad de fijarse al receptor de vitamina D e iniciar una respuesta biológica.^{18,19}

Los ácidos biliares son esenciales para la absorción intestinal de la vitamina D, y la deficiencia de dichos ácidos produce malabsorción de vitamina D en los niños con enfermedad hepatobiliar severa. El grado de malabsorción de vitamina D se relaciona directamente con la severidad de la obstrucción biliar y en consecuencia con el grado de esteatorrea.²⁰ Los niños con enfermedad hepática crónica presentan también disminución importante de la 25-hidroxilación.

Algunos medicamentos prescritos para aliviar el prurito presente en las hepatopatías colestásicas, pueden aumentar la deficiencia de ácidos biliares intraluminales (por ejemplo la colestiramina) o promover la síntesis de metabolitos más polares y menos activos biológicamente (por ejemplo el fenobarbital).

Deficiencia de vitamina E. La vitamina E se encuentra normalmente en la naturaleza hasta en ocho tocoferoles diferentes, siendo el D- α -tocoferol el más activo biológicamente. Estos compuestos protegen los componentes celulares, particularmente los fosfolípidos de la membrana y los ácidos grasos insaturados, de la degradación peroxidativa. La vitamina E de la dieta se encuentra principalmente de forma esterificada, la cual requiere hidrólisis por las esterasas dependientes del ácido biliar y solubilización micelar para su eficiente absorción.

Normalmente, entre un 25% a 40% de la vitamina E ingerida se absorbe, y como los lípidos no polares, se transporta dentro de la fracción quilomión por los vasos linfáticos hacia la circulación general. Ya en la circulación, la vitamina E generalmente es distribuida entre la fracción de lipoproteínas de baja densidad y los quilomicrones, para pasar a tejidos periféricos y ser captada por el hígado, sitio inmediato de almacenaje de reserva.

El estado de vitamina E depende de su distribución dentro de la fase lípida del suero; por ejemplo, en la hiperlipidemia, común en los niños con colestasis, puede haber aumento de la concentración de vitamina E en suero, pero no en los tejidos. Por eso se ha recomendado expresar la concentración sérica de vitamina E en niños con hiperlipidemia, como la relación del valor de vitamina E con la concentración sérica de lípidos. Sin embargo, en ausencia de hiperlipidemia, esto no ofrece ninguna ventaja sobre la concentración sérica absoluta.

En los niños con colestasis, la deficiencia de vitamina E es una entidad bien reconocida. Esto puede producir anemia hemolítica, alteración en la síntesis de prostaglandinas, y un síndrome neurológico caracterizado por una degeneración neuroaxonal, la cual puede ser aparente clínicamente en un niño con colestasis y disminución de las reservas de vitamina E en una etapa tan temprana como los 18 meses de edad.

El cuadro clínico de la degeneración neuroaxonal incluye hipo o arreflexia, ataxia, neuropatía periférica y oftalmoplegía. Se describe una mayor prevalencia de deficiencia de vitamina E en los niños, comparados con los adultos que tienen colestasis, lo que sugiere una sensibilidad aumentada para estas complicaciones neurológicas en la infancia.

Los protocolos diseñados para revertir el estado de deficiencia de vitamina E ilustran la naturaleza refractaria del síndrome de deficiencia y demuestran que son necesarias dosis masivas de preparados orales. La preparación hidrosoluble, D- α -tocoferol succinato de polietilén glicol-1000, a dosis oral de 15 a 25 UI/kg/día, es efectiva para corregir la deficiencia de vitamina E.

Deficiencia de elementos traza. Cobre, zinc y hierro sirven como cofactores para la activación enzimática o como grupos prostéticos para numerosas enzimas y son, por lo tanto, esenciales para la función hepática. Ejemplos de esto incluyen la citocromo oxidasa (una enzima de hierro y cobre), la alcohol deshidrogenasa, la fosfatasa alcalina (zinc), la superóxido dismutasa (que contiene ambos cobre y zinc). El zinc también es importante en el metabolismo del DNA y polirribosomas. Estados de deficiencia no son comunes y raramente ocurren con la coexistencia de restricciones dietéticas como puede ocurrir con la alimentación parenteral,

defectos aislados de transporte, o debido a pérdidas excesivas. El hígado desempeña un papel central tanto en el metabolismo, y como órgano blanco de los efectos tóxicos del cobre y el zinc.

El zinc, es uno de los metales más abundantes en el cuerpo humano. Muchas enzimas en el hígado requieren zinc para su actividad catalítica, además el zinc protege al inhibir la peroxidación de lípidos y estabilizar las membranas liposomales.

El zinc se absorbe principalmente en el intestino delgado alto. Las prostaglandinas pueden facilitar su absorción, y un exceso ya sea de cobre o zinc, puede inhibir la absorción del otro elemento. Casi dos tercios del zinc plasmático va unido a la albúmina, y solo el 3% del zinc corporal total se almacena en hígado, comparado con el 10% a 15% del cobre corporal total. Una ruta importante para la excreción del zinc son los jugos pancreáticos, donde la bilis contribuye relativamente con pequeñas cantidades para las pérdidas fecales.

La deficiencia de zinc ha sido asociada con pobre crecimiento, ceguera nocturna que no responde a la administración de vitamina A, disminución de liberación de vitamina A desde el hígado, y alteración en el metabolismo de drogas. Aunque muchos de estos hallazgos están asociados o se encuentran en niños con enfermedad hepática, existe una pobre correlación con el estado del zinc, y un aumento de este se ha asociado ocasionalmente con su suplementación.

El metabolismo del hierro en la enfermedad hepática en pediatría es poco entendido. Los estados de deficiencia de hierro ocurren principalmente como consecuencia de pérdidas sanguíneas excesivas que suceden a través del sangrado de várices o hipertensión portal. La deficiencia de hierro raramente es el factor principal o determinante clínico en el tratamiento de la lesión hepática.

CRECIMIENTO DESPUÉS DEL TRASPLANTE HEPÁTICO.

El trasplante hepático pediátrico es un procedimiento quirúrgico relativamente reciente, y se ha convertido en el tratamiento estándar para los niños con enfermedad hepática terminal.²¹ Como resultado de las nuevas técnicas quirúrgicas, de los avances en la preservación de órganos, de las mejoras en los cuidados pre y postquirúrgicos, incluyendo los nuevos inmunosupresores, ahora la tasa de supervivencia del paciente y el injerto son superiores a un 90% y 85% respectivamente.^{21 - 29}

Es por eso que los objetivos tras el trasplante hepático debieran enfocarse además de los resultados de supervivencia, rechazo e infección, en los indicadores de la calidad de vida (crecimiento y desarrollo).

El crecimiento y desarrollo después del trasplante hepático han sido objeto de varios estudios, aunque la mayoría abarcando cortos períodos de tiempo después del trasplante, y cuyos resultados son contradictorios. Algunos autores describen que el crecimiento después del trasplante hepático continúa siendo muy pobre ³⁰ sobre todo la talla ³¹, mientras otros describen un crecimiento completamente normal ³², principalmente entre los 6 y 24 meses ³³, aunque otros lo describen hasta después de los 36 meses posteriores al trasplante.⁴ Hay quien describe una relación inversa entre el retardo del crecimiento al momento del trasplante y la velocidad de crecimiento en el primer año postrasplante.^{12, 34}

Las causas descritas de ese fallo en el crecimiento después del trasplante son diversas, e incluyen la edad del paciente al momento en que inicia la hepatopatía crónica, la edad y maduración ósea al momento del trasplante hepático, el grado de retraso en el crecimiento pondoestatural al momento del trasplante, tipo de injerto, la inmunosupresión utilizada, administración de esteroides después del trasplante, función del injerto, inadecuada nutrición y presencia de enfermedades intercurrentes entre otros factores.^{1, 34 -37} La técnica quirúrgica, la duración de la cirugía de trasplante, y el tiempo total de hospitalización no afectan significativamente dicho crecimiento.³

MASA ÓSEA.

El hueso es un tejido conjuntivo que posee la característica de tener una matriz extracelular mineralizada, convirtiéndose en una estructura apta para el soporte del organismo. Es un tejido metabólicamente muy activo sometido a un proceso constante de aposición y resorción, alberga en su interior la médula ósea hematopoyética y es reservorio de importantes iones que pueden ser almacenados y liberados de forma controlada. Está presente desde la octava semana del desarrollo intrauterino, iniciándose a partir de la osificación de moldes cartilagosos de dos modos diferentes: la osificación endocondral y la osificación intramembranosa. La primera se caracteriza por la neoformación ósea a partir del cartílago de crecimiento: una única célula, el condrocito, presenta diversas fases madurativas y sintetiza una matriz que posteriormente se mineralizará, dando de esta forma lugar a la formación de nuevo hueso y al crecimiento en longitud de los huesos largos del organismo; el crecimiento en grosor se realiza a partir de la capa de osteoblastos del periostio del hueso ya formado. La segunda se

caracteriza por la formación de hueso a partir de una estructura mesenquimal; este proceso ocurre en los huesos planos de la calota craneana. Macroscópicamente se distinguen dos formas de hueso: el hueso cortical, más compacto y resistente que se localiza en la periferia del hueso, y el hueso trabecular dispuesto en forma de láminas, menos compacto, pero metabólicamente más activo, localizándose en el interior del hueso en contacto con la médula ósea.

Las células óseas provienen de dos estirpes diferentes. Los preosteoblastos, los osteoblastos y los osteocitos son de origen mesenquimal, mientras que los osteoclastos son de origen hematopoyético. Los osteocitos son las células maduras localizadas en el interior de la matriz ósea, contactando entre ellas a través de prolongaciones citoplasmáticas interconectadas entre sí; desempeñan un importante papel en la regulación del intercambio de minerales, así como en la integración y respuesta a estímulos físicos y químicos procedentes de los tejidos adyacentes. Constituyen más del 90% del total de células del hueso. Los osteoblastos son las células responsables de la síntesis de la matriz ósea a través de su integración en las unidades de modelado y remodelado óseo; regulan también la actividad de los osteoclastos a través de la síntesis de citoquinas y factores de crecimiento. Los osteoclastos son grandes células multinucleadas provenientes de los monocitos y encargadas de la resorción de la matriz ósea, junto con los osteoblastos integran las unidades funcionales de modelado y remodelado óseo.

La matriz ósea está formada por un componente orgánico constituido en un 90% por fibras de colágeno tipo I y el 10% restante por proteoglicanos y otras proteínas no colágenas; y por un componente inorgánico: las sales de hidroxiapatita depositadas entre las fibras de colágeno, carbonato, magnesio, sodio y potasio. El componente orgánico representa un 25% del peso óseo, el componente inorgánico un 70% y el restante 5% corresponde al agua. Aproximadamente el 99% del calcio, el 85% del fósforo, y entre el 40-60% de sodio y magnesio del organismo están depositados en la matriz extracelular del hueso. El depósito en concentraciones adecuadas de estas sales minerales en la matriz, junto a la orientación anatómica de las fibras de colágeno mineralizadas, confiere al hueso las características de rigidez y elasticidad que le permiten ser el soporte del organismo y resistir las cargas y fuerzas de tracción a las que constantemente están sometidas las estructuras óseas.

El hueso es un tejido metabólicamente muy activo, estando sometido a un proceso continuo de neoformación a partir del cartílago de crecimiento mediante la osificación endocondral. Este proceso perdura hasta la finalización del crecimiento en longitud, una vez alcanzado el pleno desarrollo puberal, entre los 13-16 años en las niñas y entre los 15-18 años en los niños. Gracias a él se adquiere la longitud definitiva de los huesos y la altura adulta. Al mismo tiempo que el hueso va creciendo, su matriz extracelular se sintetiza, se mineraliza y se

renueva de una forma continua. Este proceso recibe el nombre de remodelado óseo y se realiza en las llamadas unidades básicas multicelulares formadas por osteoclastos y osteoblastos. Los osteoclastos reabsorben la matriz previamente formada dando lugar a la aparición de las llamadas lagunas de reabsorción, preparando el terreno para que los osteoblastos sinteticen una nueva matriz ósea. Mediante este mecanismo el hueso se va renovando constantemente, se van reparando las microfracturas que hayan podido producirse (secundarias a los múltiples microtraumatismos a los que éste está sometido), se liberan iones a la circulación sanguínea y se van depositando nuevas sales minerales en la matriz extracelular de novo sintetizada. El remodelado óseo ocurre en los dos tipos de hueso: el cortical y el trabecular. Se calcula aproximadamente que entre un 7,5 y un 10% del volumen óseo total del organismo adulto se renueva anualmente por este procedimiento.

Durante la infancia y adolescencia, hasta la adquisición de la talla adulta, dos fenómenos concurren: síntesis de nuevo hueso a partir del cartílago de crecimiento y del periostio, y remodelado del hueso previamente sintetizado; la tasa de remodelado se cree que es superior a la que ocurre en el adulto. Ambos fenómenos se combinan y acoplan teniendo como resultado la adquisición y mantenimiento de la masa ósea.

Durante la infancia y adolescencia existe un balance positivo, durante la edad adulta el balance es neutro y durante las últimas décadas de la vida disminuye la neoformación ósea, el balance se negativiza y conlleva una disminución progresiva de la masa ósea.

Factores reguladores de la masa ósea.

Existen factores intrínsecos y extrínsecos que desempeñan un papel determinante en el pico de masa ósea de cada individuo. Figura B.

Los factores intrínsecos inmodificables, incluyendo la carga genética, raza y sexo, tienen un papel dominante (75% a 80%).

Los factores extrínsecos son modificables, y son la dieta, la actividad física, las enfermedades y la acción de las hormonas. Estos factores desempeñan una parte significativa de la variabilidad última de la masa ósea. De los factores extrínsecos, el calcio y la vitamina D desempeñan un papel importante en la formación ósea.³⁸

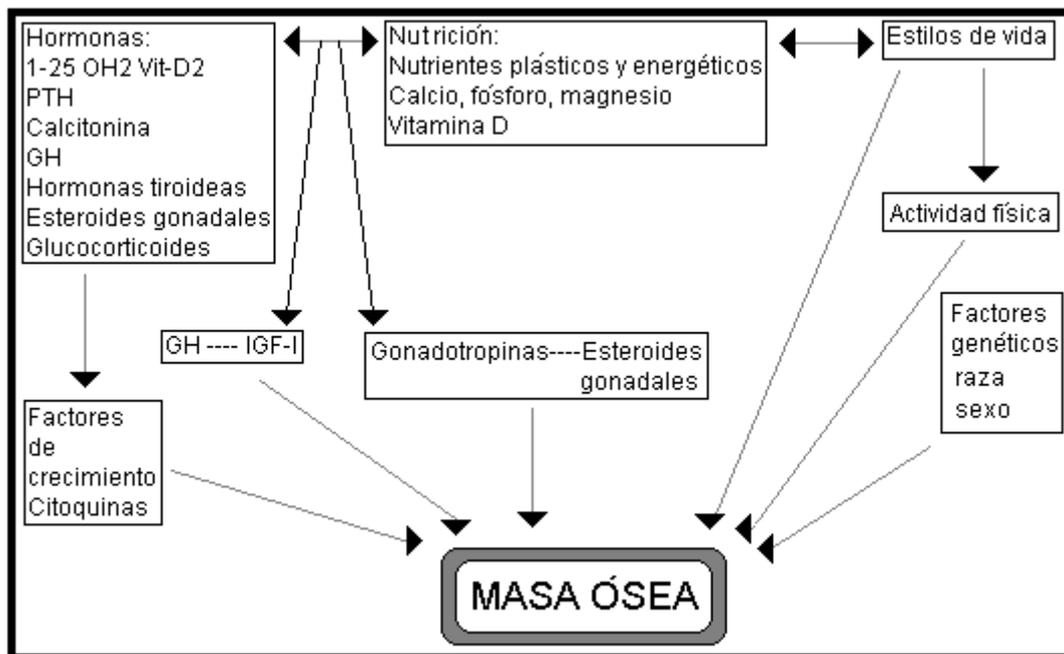


Figura B. Factores reguladores de la masa ósea.

La nutrición regula el proceso de adquisición y mantenimiento de la masa ósea a través de diversos mecanismos.

- 1) Aporta los nutrientes energéticos y plásticos necesarios para la multiplicación celular y la síntesis de la matriz del cartílago y del hueso.
- 2) Aporta sales minerales de calcio, fósforo y magnesio que se depositan en la matriz.
- 3) Aporta vitaminas que regulan la formación de esta matriz.
- 4) Interacciona con hormonas y factores locales de crecimiento que regulan globalmente tanto el proceso de crecimiento en longitud de los huesos como el de su mineralización: GH, IGF-I y esteroides gonadales.

Un aporte energético adecuado es necesario para el crecimiento y mineralización normal del hueso. Situaciones crónicas de malnutrición, como las enfermedades colestásicas crónicas, condicionan tanto un retraso de crecimiento como una menor mineralización ósea. Los nutrientes plásticos y la energía adecuada son necesarios para la síntesis proteica de la matriz extracelular. La malnutrición crónica en los pacientes con enfermedad colestásica crónica, puede condicionar una disminución de la actividad de los osteoblastos y un incremento en la actividad de los osteoclastos.³⁸

Un aporte energético disminuido y/o un aporte proteico deficiente condicionan también un déficit en la síntesis de IGF-I, lo que contribuye a una mineralización deficiente.

La vitamina K es un cofactor necesario para la síntesis de osteocalcina, una proteína de la matriz ósea necesaria para el depósito de calcio en esta matriz. Se han descrito valores bajos de vitamina K han sido descritos en pacientes osteoporóticos. La vitamina C es también necesaria para la actividad de la enzima lisiloxidasa, implicada en la estabilización de los puentes intermoleculares de las fibras del colágeno de la matriz. Una correlación negativa se ha observado entre la ingesta de vitamina C y los valores urinarios de piridinolinas, un marcador de resorción ósea, indicando que una baja ingesta de vitamina C puede condicionar un incremento en la resorción ósea y por tanto un desacoplamiento entre resorción y neoformación ósea cuya consecuencia sería una deficiente mineralización del hueso. La vitamina D es la hormona encargada de mantener un balance cálcico positivo.^{38,39}

El calcio, fósforo y magnesio son las sales minerales mayoritariamente depositadas en la matriz ósea, existiendo un equilibrio entre su tasa de absorción intestinal, sus concentraciones plasmáticas, sus depósitos óseos y su excreción renal. La vitamina D, la PTH y la calcitonina son tres hormonas implicadas en el mantenimiento de las concentraciones plasmáticas de estos iones. El aporte adecuado a través de la ingesta, es necesario para mantener el balance positivo de aposición ósea durante la infancia y adolescencia.

El aporte óptimo de calcio es necesario para maximizar y mantener el pico de masa ósea, y para minimizar la pérdida ósea durante los años posteriores. Los requerimientos de calcio se incrementan durante los períodos de crecimiento rápido, como la infancia y la adolescencia. El aporte diario de calcio en la dieta es el siguiente: los primeros seis meses de vida (210 mg), de los 6 a los 12 meses (270 mg), de 1 a 3 años (500 mg), de 4 a 8 años (800 mg) y de 9 a 18 años (1,300 mg).⁴⁰

La vitamina D es crítica para la absorción normal de calcio en la dieta. Aunque la vitamina D en su forma inactiva puede ser sintetizada endógenamente a partir de metabolitos del colesterol en presencia de la luz solar, la vitamina D de la dieta sirve como un precursor importante para la activación en la mayoría de las latitudes no tropicales. Una dieta pobre en vitamina D y una exposición a la luz solar baja, pueden llevar a bajos niveles de vitamina D, y en consecuencia al impedimento de la absorción de calcio. El aporte diario de vitamina D es de 400 UI / día.^{41,42}

Contenido mineral óseo.

El contenido total de calcio del esqueleto aumenta aproximadamente de 25 gr al nacimiento, hasta 900 y 1200 gr en mujeres y hombres respectivamente. Este aumento del contenido mineral óseo ocurre a través del crecimiento y desarrollo, y se manifiesta como aumento de las dimensiones óseas y de la densidad ósea. El pico de masa ósea (PMO) es la

cantidad máxima de contenido mineral óseo (CMO) del cuerpo entero, alcanzada durante el ciclo de la vida.⁴³

El PMO es el mayor determinante de riesgo para la presencia de osteoporosis en etapas posteriores de la vida. El tiempo exacto para alcanzar el PMO es debatible, sin embargo, al menos 90% del PMO se adquiere a los 18 años de edad, y se completa a la edad de 22-25 años. El 25% sobre todo durante los 2 años que comprenden el período de mayor velocidad de crecimiento.^{44,45}

Por eso la infancia y la adolescencia son periodos muy importantes para el desarrollo de una buena salud ósea para el resto de la vida. Es decir, las dos primeras décadas de la vida son cruciales para la formación de masa ósea del esqueleto. El conocimiento de los valores normales de este proceso en la población pediátrica portadora de trasplante hepático es de gran importancia, ya que puede facilitar la identificación precoz de pacientes con riesgo de osteopenia y de desarrollar fracturas osteoporóticas en épocas más tardías de la vida.

Es un hecho aceptado que el riesgo de fractura depende de la resistencia ósea, que se halla íntimamente relacionada con la masa ósea. Una masa ósea disminuida incrementa el riesgo de sufrir fracturas óseas, incluso ante agresiones mínimas, habiéndose demostrado en pacientes adultos con fracturas de cadera, radio, húmero proximal y cuerpos vertebrales, signos de hipodensidad ósea en el lugar de la fractura.^{38,43}

Por este motivo, la información proporcionada por la densitometría ósea debe ser enfocada hacia el riesgo de fractura.

Osteoporosis.

La osteoporosis ha sido definida como: ``Una enfermedad caracterizada por una masa ósea disminuida y un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo (la celularidad y ambos componentes de la matriz extracelular, orgánico y mineral, están disminuidos, ya sea de forma homogénea o afectando más al componente mineral que al orgánico), siendo dicha afección uniforme en todo un hueso o más a unas partes que a otras. El deterioro y pérdida de la arquitectura ósea significan una disminución de la resistencia y elasticidad del hueso y tiene como consecuencia un incremento del riesgo de fractura´´. El riesgo de fractura está inversamente relacionado con la disminución de la masa ósea.^{43,46}

Con objeto de conseguir una clasificación adecuada de la población que pueda ser tributaria de una intervención terapéutica que permita la prevención de fracturas osteoporóticas, la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó en uno de sus informes técnicos (nº 843), una

clasificación consensuada por un grupo de notorios expertos en esta materia, por la cual se distinguen cuatro grupos³⁸:

- 1) Normales; los que tienen un valor de densitometría mineral ósea dentro de 1 desviación estándar de la media alcanzada en la población adulta.
- 2) Masa ósea baja (osteopenia); los que cuentan con un valor de densitometría mineral ósea por debajo de $-1,0$ DE de la media alcanzada en la población adulta joven, pero que no rebasan las $-2,5$ DE.
- 3) Osteoporosis; cuando se presenta un valor de densitometría mineral ósea con valor inferior a $-2,5$ DE de la media alcanzada en la población adulta joven.
- 4) Osteoporosis severa; cuando el valor de densitometría mineral ósea es inferior a $-2,5$ DE, y además presencia de una o más fracturas por fragilidad.

La osteoporosis generalmente ha sido considerada una enfermedad de adultos. Pero es evidente que la raíz de dicha enfermedad está en la infancia. La pérdida de masa ósea inicia en la tercera década de la vida e involucra un descenso gradual (cerca al 1% anual) desde el pico de masa ósea alcanzado al ser adulto joven. Por eso, el fracaso para alcanzar el pico óptimo de masa ósea representa un factor de riesgo muy importante y prevenible para el desarrollo de osteoporosis en años posteriores. Además, la osteoporosis que es sintomática durante la infancia, esta emergiendo como un problema reconocido recientemente entre grupos específicos de riesgo. Queda claro que factores de la infancia, como la dieta, estilo de vida, enfermedades crónicas y medicamentos, pueden influir tanto a corto plazo en la salud ósea, como a largo plazo con un efecto sostenido negativo para alcanzar el pico de masa ósea, influyendo en la morbilidad de la edad adulta.⁴¹

La detección de poblaciones pediátricas con riesgo de desarrollar osteoporosis en épocas posteriores de la vida, como son los niños portadores de trasplante hepático, debe promover la adopción de intervenciones terapéuticas encaminadas a evitar el desarrollo y progresión de estados de osteopenia y, por tanto, situaciones de riesgo potencial de fractura ósea ya desde la misma infancia.⁴¹ Se han descrito protocolos de tratamiento con bifosfonatos, calcitonina, calcio, vitamina D, terapia de reemplazo hormonal o con hormona de crecimiento, que han sido propuestos para los niños y adolescentes con disminución de la masa ósea.⁴³

De las múltiples enfermedades asociadas con un riesgo aumentado de osteoporosis en la infancia, tienen relación con nuestro grupo estudiado, los siguientes factores:

- 1) el antecedente de enfermedad hepática colestásica.
- 2) el hecho mismo del trasplante hepático (por el uso de esteroides que incrementan la resorción ósea e impiden la formación ósea; y los inmunosupresores como ciclosporina y

- tacrolimus). Además factores como la pobre nutrición, disminución de la actividad física por múltiples complicaciones con hospitalización, también afectan la densidad mineral ósea.
- 3) la fibrosis quística (que es una indicación para el trasplante hepático; por la malabsorción de calcio y vitamina D, además por el uso de esteroides).

Métodos para valorar la masa ósea.

Existe una serie de métodos que permiten abordar el estudio del metabolismo del hueso, e incluyen técnicas de imagen, valoración de los niveles plasmáticos y urinarios de moléculas marcadoras de la actividad de los osteoblastos y de los osteoclastos, valoración plasmática y urinaria de hormonas y factores de crecimiento reguladores del metabolismo óseo y la biopsia ósea.

El desarrollo de técnicas no invasivas para cuantificar el contenido mineral de los huesos ha permitido valorarlo tanto en los huesos largos, esqueleto apendicular, con un alto componente cortical, como en el esqueleto axial con un alto contenido en hueso trabecular. Estas técnicas se basan en la capacidad de atenuación que sufre una fuente de energía al atravesar el hueso. La capacidad de atenuación es proporcional al contenido de mineral de la matriz extracelular, expresándose los resultados en gramos de hidroxapatita. En la osteopenia/osteoporosis ambos componentes, orgánico e inorgánico, están generalmente disminuidos de forma similar, por lo que la valoración del contenido mineral es una forma indirecta de valorar la masa ósea global.

A) Técnicas de imagen.

Las técnicas de imagen que se utilizan para valorar el metabolismo óseo son: radiología ósea, gammagrafía ósea, densitometría ósea gammagráfica, análisis de activación de neutrones, absorciometría fotónica simple (SPA), absorciometría fotónica dual (DPA), densitometría ósea radiológica, tomografía axial computarizada, densitometría de doble energía (DXA), ultrasonidos y la medición del espesor cortical de falanges con lupa milimetrada.

Dichos métodos de medición in vivo del contenido mineral se podrían dividir en dos grupos ⁴⁷:

- 1) Los que miden el contenido mineral del cuerpo entero: absorciometría radiológica de doble energía (DXA)
- 2) Los que miden el contenido mineral en regiones específicas: fotodensitometría radiográfica, absorciometría fotónica de simple energía (SPA), absorciometría radiológica de simple energía (SXA), absorciometría fotónica de doble energía (DPA), absorciometría radiológica de doble energía (DXA), ultrasonidos (QUS), tomografía computarizada (QCT [columna, antebrazo]).

Desde un punto de vista clínico, éstos pueden ser divididos según su capacidad para efectuar mediciones de la masa ósea en el esqueleto completo (densitometría central), y los que miden la masa ósea en una región del esqueleto y se concreta a regiones de las extremidades (densitometría periférica).

La densitometría central ofrece la posibilidad de medir regiones óseas con mayor riqueza de hueso trabecular que la densitometría periférica, por lo que ofrece información más precoz de los cambios en el esqueleto que la medición de huesos eminentemente corticales.

El propósito de todos los métodos es medir la cantidad de los depósitos minerales óseos, asumiendo que éstos mantienen una composición química constante. Su utilización en la infancia y la adolescencia tiene como objetivos principales el determinar y predecir el pico de masa ósea, la identificación de grupos de población de riesgo y la valoración de cambios óseos, ya sean de la influencia de alguna patología o para comprobar la efectividad de terapéuticas utilizadas.^{46, 48 - 51}

De la revisión de las múltiples técnicas disponibles sobresalen sobre el resto por su aplicación en edades pediátricas:

- 1) la absorciometría radiológica de doble energía (DXA) en las técnicas de medición que pueden explorar cualquier región del esqueleto o en su totalidad (con análisis de composición corporal).
- 2) los ultrasonidos (QUS) como método que dispone de características que pueden contribuir a su uso potencial en la exploración del esqueleto periférico.⁴⁷

Cabe distinguir en el esqueleto, por su distinta estructura y ritmo en el recambio metabólico: el hueso trabecular, que tan sólo representa el 20% del total de la masa ósea del esqueleto pero que justifica el 80% de los cambios metabólicos, y el hueso cortical, que representa el 80% de la masa ósea, pero cuenta con un ritmo metabólico mucho menor con cambios lentos y de menor magnitud relativa. El grado de recambio óseo del esqueleto es más rápido en el hueso trabecular que en el hueso cortical. Además, el hueso trabecular es más sensible a los cambios metabólicos y minerales que el cortical, y su variación tiene más trascendencia clínica en etapas posteriores de la vida.⁴⁷ Por esa razón, se estudió la masa ósea del esqueleto a través de la densitometría de rayos X de doble energía a nivel lumbar (L2-L4), ya que es una estructura que está compuesta principalmente por hueso trabecular. Los valores de masa ósea son similares en ambos sexos cuando las alturas son similares durante el período de crecimiento prepuberal, y difieren cuando las alturas son diferentes durante el crecimiento puberal y la edad adulta. Sin embargo, los valores de masa ósea tan solo son diferentes en los niños y las niñas en relación con el inicio más adelantado de la pubertad en las niñas, pero los valores de masa ósea no son diferentes en relación al sexo cuando estos valores puberales se

relacionan con los estadios puberales de Tanner, dado que estos estadios representan períodos de maduración similares en ambos sexos.⁴⁸

Los valores de contenido mineral óseo se relacionan más con la altura; los valores de densitometría mineral ósea reflejan mucho mejor la masa ósea, por lo que permiten analizar mejor las variaciones de la masa ósea desde la infancia hasta la vida adulta.

El incremento anual de los valores de masa ósea es más elevado durante los tres primeros años de vida y disminuye posteriormente hasta la pubertad, al igual de lo que acontece con la velocidad de crecimiento de la talla. Estas dos épocas son críticas en la formación de la masa ósea. Durante la pubertad también tiene lugar un incremento de los valores de masa ósea, alcanzándose su máxima expresión en la pubertad tardía y en correspondencia al estadio IV de Tanner, para continuar posteriormente con menor intensidad durante la vida adulta. Este pico de masa ósea tiene lugar más tarde que el pico máximo de la velocidad de crecimiento, parcialmente en las niñas.⁴⁸

La técnica de densitometría ósea lumbar y corporal total, pueden ser de gran utilidad en la monitorización y evaluación de la respuesta a las terapéuticas que se indiquen con objeto de mejorar la masa ósea de poblaciones deficitarias.⁴⁶

B) Marcadores bioquímicos.

La valoración del metabolismo fosfocálcico se realiza a través de las determinaciones sanguíneas y urinarias de calcio, fósforo y magnesio, de las determinaciones hormonales de metabolitos de la vitamina D, PTH y calcitonina, de la cuantificación de adenosin monofosfato (AMP) cíclico urinario y de diversas pruebas funcionales. Así mismo, es posible evaluar la masa ósea a través del estudio de parámetros bioquímicos de resorción y de aposición ósea.

Las diferentes técnicas y métodos de estudio del metabolismo fosfocálcico, las podemos dividir en³⁸:

- 1) Determinaciones bioquímicas sanguíneas: calcemia, calcio iónico, fósforo, magnesio, metabolitos de vitamina D, PTH, calcitonina, creatinina, urea, equilibrio ácido-base y albúmina.
- 2) Determinaciones bioquímicas urinarias: calciuria, índice calcio en orina/creatinina en orina, reabsorción tubular de fosfato, TmP/FG, magnesuria, índice magnesio en orina/creatinina en orina y la excreción urinaria de AMPc.
- 3) Parámetros bioquímicos de metabolismo óseo: parámetros de formación ósea y parámetros de resorción ósea.

- 4) Pruebas funcionales: test de Ellsworth-Howard, dosificación de la actividad enzimática de la proteína Gs eritrocitaria, test de Pak y el test de pentagastrina.

1.- Determinaciones bioquímicas sanguíneas.

Calcio. El calcio es el quinto elemento del organismo en abundancia. Un 99,1% está depositado en el esqueleto óseo; un 0,5% en los tejidos blandos y el 0,4% restante en el líquido extracelular, fundamentalmente en el plasma. En el plasma, el calcio se encuentra presente en tres formas (libre o ionizado, unido a proteínas plasmáticas o formando complejos de unión con el citrato y fosfato) manteniendo un equilibrio dinámico. El calcio ionizado, que aproximadamente representa el 40-50% de la calcemia total, es la fracción biológicamente activa. Este desempeña un papel primordial en la regulación de la contractilidad muscular, de la contractilidad cardíaca, de la irritabilidad nerviosa, de la coagulación sanguínea y actúa como segundo mensajero de ciertas hormonas y neurotransmisores. Su determinación es obligatoria y debe acompañar siempre a la de la calcemia total. El mantenimiento de su concentración dentro de estrechos límites, 4 mg/dl-5,6 mg/dl (1,15-1,4 mmol/l) es fundamental, siendo la vitamina D, hormona responsable de su absorción intestinal, y la PTH encargada de movilizar el calcio del hueso, las hormonas responsables de mantener estas concentraciones plasmáticas.³⁸

Dado que el 45% del calcio sanguíneo circula unido a proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina (80%), y a otros radicales como citrato y lactato, las variaciones de su concentración pueden ocasionar modificaciones notables en la concentración del calcio sérico total, sin que por este motivo se produzcan cambios apreciables en la concentración del calcio iónico plasmático. En términos generales, se admite que por la disminución de cada g/dl de albúmina, la fracción de calcio unida a proteínas se reduce en 0,8 mg/dl. La fracción de calcio ionizado se encuentra influida por el pH sanguíneo; los estados de acidosis la incrementan y los de alcalosis la disminuyen. Durante la infancia, los valores normales de calcio sérico total son discretamente más elevados que los correspondientes a los adultos, y su concentración normal está comprendida entre 8,8-11,5 mg/dl.

La cantidad total de calcio depositada en el esqueleto óseo pasa de 30 g en el recién nacido a 1.300 g en el adulto, manteniéndose estable desde entonces hasta las últimas décadas de la vida, momento en que existe una pérdida en relación con la disminución de la masa ósea. El balance cálcico es netamente positivo durante la infancia y adolescencia, es neutro durante la edad adulta, y está relacionado con el proceso de adquisición y mantenimiento de la masa ósea. El ritmo de aposición de calcio en el esqueleto, se estima que durante los primeros 2 años de vida, la cantidad total de calcio depositada por año es de 70 g; a partir de entonces y hasta el inicio del desarrollo puberal, se estima que cada año se depositan unos 40 g de calcio. Durante el

desarrollo puberal pueden llegar a depositarse unos 100 g/año, y una vez finalizado éste, durante la adolescencia tardía y hasta la edad de 20-25 años en que se adquiere el pico de masa ósea, pueden llegar a depositarse unos 20 g/año.^{38, 40}

El depósito de calcio en el hueso depende de la cantidad total de calcio presente en la alimentación, de su capacidad de absorción intestinal, y de su eliminación urinaria. La cantidad total de calcio en la dieta puede variar desde 300 a 2.000 mg/día según el tipo de dieta realizada, además la absorción intestinal de calcio varía según la edad (40% en los 2 primeros años de vida, 27% en la edad prepuberal, 30% en la pubertad, 20% de los 18 a 25 años, y 4-8% en la edad adulta). En situaciones clínicas de bajo aporte de calcio, la absorción intestinal del mismo puede incluso incrementarse por encima de los valores antes comentados siempre que los valores plasmáticos de $1,25 \text{ (OH)}_2$ vitamina D sean adecuados, con objeto de permitir una aposición ósea correcta, aunque aportes inferiores a 450 mg/día han mostrado ser insuficientes para mantener un adecuado ritmo de incremento de la masa ósea.¹⁸

Existe un umbral fisiológico para la absorción de calcio dependiente de la edad y en íntima relación con las necesidades de este mineral para lograr un ritmo normal de adquisición de masa ósea. Aunque este umbral puede ser forzado con la suplementación de calcio, no se conocen los efectos a largo término de este hecho.

La eliminación urinaria de calcio varía con la edad. La calciuria se duplica durante la infancia pasando a ser de unos 40 mg/día antes de los 3 años de edad a 80 mg/día a los 10-12 años de edad. Durante el desarrollo puberal continúa incrementándose hasta valores de 160-250 mg/día. La calciuria depende de la cantidad total de calcio absorbido y del proveniente de la movilización del hueso. Un 97% de la carga total de calcio filtrada es reabsorbida en los túbulos, está ligada a la reabsorción tubular de sodio, es favorecida por la PTH y es inhibida por aportes proteicos elevados en la dieta.³⁸

Fósforo. El fósforo es el sexto elemento del organismo en cantidad. Un 85% está unido al calcio en la matriz del esqueleto en forma de cristales de hidroxiapatita. Un 14% forma parte de los tejidos blandos y un 1% está en el espacio extracelular.³⁸

El fosfato lleva dos vidas: una antigua intracelular y una más reciente extracelular. Dentro de las células, el fosfato tiene un rol estructural en los ácidos nucleicos y en los fosfolípidos, forma uniones éster de alta energía (por ejemplo ATP y GTP) y participa en el señalamiento celular a través de la fosforilización covalente de proteínas y lípidos. Fuera de las células, en los animales con hueso, el rol del fosfato es bastante diferente. La mayor parte del fosfato extracelular se encuentra en el mineral del hueso. Como las concentraciones de calcio iónico y de fosfato en el

líquido extracelular se encuentran, o exceden a su constante de solubilidad, se han desarrollado controles elaborados para mantener al calcio-fósforo sin que se precipiten en los tejidos y permitir la aposición controlada del calcio-fósforo en el hueso en forma de apatita. Por ejemplo, proteínas tales como la proteína Gla matriz (llamada así por los residuos de ácido γ -carboxiglutámico que unen al calcio), detiene e impide la precipitación de calcio-fosfato en los vasos sanguíneos, mientras que la fosfatasa alcalina en las membranas de las células del hueso permite que los minerales se depositen en el mismo.

Sistemas igualmente elaborados han evolucionado para asegurar el mantenimiento de los niveles apropiados de fosfato en la sangre. El fosfato es abundante en la dieta y la absorción intestinal de fosfato es eficiente y mínimamente regulada. La absorción intestinal de fósforo es regulada por la 1,25 (OH)₂ vitamina D, estimándose que entre un 60-70% del fósforo de los alimentos es absorbido.⁵²

El movimiento de fosfato que entra y sale del hueso es regulado por la hormona paratiroidea y por la 1,25 dihidroxivitamina D₃ (la forma activa de la vitamina D). El fosfato entra en las células cuando es más usado (por ejemplo, cuando las infusiones intravenosas de glucosa aumentan la secreción de insulina y la subsiguiente glicólisis). Naturalmente, los desplazamientos de fosfato dentro y fuera del hueso y de las células no cambian la cantidad total de fosfato en el organismo. Esta tarea se deja para el riñón. El paso regulado crucial en la homeostasis del fósforo (fosfato) es el transporte de fosfato a través del túbulo renal proximal. El fosfato viaja contra un gradiente electroquímico desde la orina (del túbulo) al interior de las células epiteliales tubulares proximales, principalmente mediante la actividad de un co-transportador-sodio-fosfato, NPT2a. La energía para este transporte viene del gradiente de concentración de sodio y, en último término, por la acción de la bomba de sodio para eliminar el sodio intracelular. El subsiguiente transporte de fosfato de la célula tubular proximal a la circulación sanguínea también está mediado por un transportador, pero actúa a favor del gradiente electroquímico del fosfato. La eliminación renal representa entre un 5-15% del fósforo filtrado y es estimulada por la PTH. La hormona paratiroidea causa el derramamiento y pérdida de fosfato por la orina, mediante el control de la cantidad de NPT2a en la superficie apical de la célula tubular proximal. La hormona paratiroidea puede disminuir los niveles de mRNA mensajero del NPT2a, y con ello la síntesis de proteína NPT2a. Por consiguiente, tanto la capacidad del túbulo proximal para reabsorber fosfato, como el nivel de fosfato en sangre, disminuyen. Otro regulador mayor del NPT2a es la ingesta de fosfato a través de la absorción intestinal. Muy poco tiempo después que el fosfato ha sido retirado de la dieta y antes de cualquier descenso medible en sangre, la reabsorción de fosfato por los túbulos proximales aumenta. Este aumento está causado por un rápido desplazamiento del transportador del NPT2a, desde las vesículas intracelulares, a la membrana plasmática.⁵²

La concentración plasmática de fósforo es la referida al ortofosfato, y se expresa en función de la cantidad de fósforo elemento. En contraposición al calcio, que no experimenta variaciones a lo largo del día, el fósforo presenta modificaciones en relación al aporte y al contenido de fósforo de la dieta y presenta un ritmo circadiano. Prácticamente circula libre en la sangre (85%) y está escasamente influenciado por la concentración sérica de las proteínas plasmáticas. Las concentraciones sanguíneas de fósforo son significativamente más altas en los primeros años de la vida y disminuyen progresivamente con la edad. La concentración media del fósforo plasmático es como sigue: recién nacidos prematuros, 7,9 mg/dl (2,6 mmol/l); recién nacidos a término, 6,1 mg/dl (2,0 mmol/l); niños y adolescentes, 4,6 mg/dl (1,5 mmol/l); adultos, 3,5 mg/dl (1,1 mmol/l).³⁸

El balance de fósforo durante la infancia y adolescencia es netamente positivo, estimándose en unos 90-100 mg/día para permitir que los depósitos óseos pasen de 17 g en el recién nacido a 700 g en el adulto. Aproximadamente la cantidad de fósforo depositada en el esqueleto óseo representa la mitad de la de calcio.^{38, 52}

Magnesio. Las concentraciones de magnesio en la infancia no difieren excesivamente de los valores encontrados en los adultos, aunque durante los dos primeros años de la vida pueden estar ligeramente más elevadas. Puede ser de utilidad la dosificación del magnesio intraeritrocitario en el estudio de los estados carenciales de este elemento. Los valores plasmáticos normales del magnesio se sitúan entre 1,6-2,4 mg/dl (0,7-1,0 mmol/l) y se mantienen de forma independiente de la influencia de las hormonas calciotrópicas. Los valores séricos pueden ser normales, a pesar de depleciones de las reservas del organismo de un 10-20%.³⁸

Estos parámetros deben dosificarse en estado de ayunas, tras una punción venosa sin excesiva compresión, al objeto de evitar el incremento de proteínas plasmáticas, debiendo procederse a la separación rápida del suero, ya que la hemólisis espontánea puede aumentar los valores de fósforo y magnesio (iones intracelulares) y de calcio, por incremento de la permeabilidad eritrocitaria.

Determinaciones de las hormonas calciotropas. La posibilidad de determinar directamente las concentraciones de las hormonas calciotropas en sangre ha facilitado de forma notable la aproximación a las alteraciones del metabolismo fosfocálcico. Las determinaciones de la paratohormona, calcitonina y metabolitos de la vitamina D se realizan de forma rutinaria.

PTH. La PTH es una hormona peptídica que tiene la propiedad de compartir un mismo receptor con el factor relacionado con la PTH (PTHrP). Los osteoblastos y condrocitos expresan este

receptor mientras que hasta ahora no ha sido demostrado en los osteoclastos maduros, aunque sí en sus células precursoras que los pierden con el proceso de diferenciación fenotípica.

La PTH y el PTHrP son, ante todo, hormonas que promueven la resorción ósea, pero también la PTH tiene un efecto anabólico sobre la masa ósea en pacientes con osteoporosis. Este efecto dual, pasa a través de su unión con el receptor presente en los osteoblastos.

Concentraciones fisiológicas tendrían un efecto estimulador de la activada osteobástica, mediado posiblemente a través de inducción de la síntesis local de factores de crecimiento (IGF, TGF- β) que de forma autocrina/paracrina estimularían la expresión génica del colágeno y otras moléculas sintetizadas por los osteoblastos y en definitiva el proceso de neoformación de la matriz ósea.

Concentraciones más elevadas de PTH pero también dentro de un rango fisiológico (como las necesarias para mantener la normocalcemia) resultarían también en una estimulación en los osteoblastos de genes relacionados con la síntesis de colagenasas y/u otras moléculas que secundariamente estimularían la actividad de los osteoclastos y resultarían en un incremento de la resorción ósea.³⁸

La determinación de PTH presenta el inconveniente de la heterogeneidad de las formas circulantes en plasma; éstas poseen diferentes grados de actividad biológica (PTH intacta, fragmentos amino y carboxiterminales). El método mayoritariamente aceptado actualmente es la dosificación de la PTH nativa o intacta mediante análisis radioinmunométrico con doble anticuerpo. Los valores normales están comprendidos entre 15-60 ng/ml, manteniéndose constantes en este rango durante toda la infancia.⁵³

Metabolitos de la vitamina D. La forma activa de la vitamina D, la 1,25 (OH)₂ D, es producida en el túbulo renal proximal por la 1 α -hidroxilación de la 25-hidroxivitamina D. Aunque la concentración circulante de 1,25 (OH)₂ D se piensa que refleja principalmente la síntesis renal, la actividad de la 1 α -hidroxilasa también ha sido demostrada en otros tejidos, incluyendo queratinocitos, macrófagos y osteoblastos. La actividad renal de 1 α -hidroxilasa es regulada por la PTH, el calcio, fósforo y por la misma 1-25 (OH)₂ D.^{19, 39, 53}

La 25-hidroxilasa de vitamina D, la 1 α -hidroxilasa y la 24-hidroxilasa son enzimas del citocromo P450 localizadas en la mitocondria. Hay dos formas de enzimas de citocromo P450, ambas funcionan como oxidasas utilizando electrones del NADPH y oxígeno molecular (la tipo I, localizada en la mitocondria; la tipo II localizada en el retículo endoplásmico), por lo que son sustancialmente diferentes desde el punto de vista genético y enzimológico.⁵³

La hidroxilación hepática fácilmente se afecta por la actividad de las enzimas microsomales en las células hepáticas, por lo que los niveles de 25 (OH) vitamina D son mucho más bajos en pacientes con hepatitis y cirrosis que en pacientes sanos.⁵⁴

La 1,25 (OH)₂ vitamina D es fundamental en la regulación del crecimiento y formación de la masa ósea. Actúa al menos por tres mecanismos diferentes. Proporciona los sustratos necesarios para la mineralización tanto del cartílago como del hueso al regular la absorción intestinal de calcio y fósforo y la reabsorción tubular de calcio en el riñón; regula la síntesis de otras hormonas implicadas en el metabolismo calcio-fósforo (inhibe la síntesis de PTH, de PTHrP y de calcitonina), y ejerce acciones directas sobre los condrocitos, los osteoblastos y los osteoclastos. Este metabolito regula la diferenciación, junto con otros factores, de la célula mesenquimatosa pluripotencial en condrocitos. Los osteoblastos también expresan su receptor y en ellos estimulan los procesos de multiplicación celular y de diferenciación, regulando entre otros la expresión génica de moléculas fundamentales de la matriz ósea, como la osteocalcina, fosfatasas alcalinas y colágeno tipo I. Los osteoclastos en el proceso de maduración pierden la capacidad de expresar el gen del receptor de la vitamina D. Sin embargo la 1,25 (OH)₂ vitamina D regula la resorción de la matriz y se cree que sus acciones sobre los osteoclastos maduros serían mediadas a través de sus efectos sobre los osteoblastos induciendo en éstos la síntesis de moléculas reguladoras de la actividad osteoclástica como citoquinas y otros factores no bien caracterizados.³⁹

Es la hormona encargada de regular el balance cálcico positivo necesario para la mineralización del esqueleto durante la infancia y adolescencia. En ausencia de valores adecuados de 1,25 (OH)₂ vitamina D la mineralización del cartílago y hueso es deficiente, traduciéndose por un cuadro clínico de raquitismo en el niño en crecimiento y osteomalacia en el adulto. Sin embargo tanto en el hueso como en el cartílago no es un agente imprescindible para la mineralización de sus matrices extracelulares, ya que ésta puede producirse en su ausencia cuando son aportadas cantidades adecuadas de calcio y fósforo. Las acciones más importantes de este metabolito serían las de regular la absorción intestinal de calcio y fósforo y facilitar los sustratos necesarios en el frente de mineralización del cartílago y en el hueso para promover la mineralización de sus matrices.³⁸

Las concentraciones plasmáticas de los metabolitos de la vitamina D tienen significados diferentes. Las concentraciones de 25 (OH) vitamina D reflejan el estado de síntesis y absorción de la vitamina D, y están primariamente determinadas por la exposición al sol y al aporte alimentario.⁴⁶ En las regiones templadas del planeta, las concentraciones medias son aproximadamente de 30 ng/ml (rango: 10-50 ng/ml), aunque debe tenerse en cuenta la existencia de variaciones estacionales, existiendo, en general, concentraciones más elevadas al

final del verano y más bajas al final del invierno. Concentraciones inferiores a 8 ng/ml son indicativas de un estado deficitario de vitamina D.⁵⁵

La concentración plasmática de 1,25 (OH)₂ vitamina D está comprendida entre 25-86 pg/ml, con valores más altos en el lactante (hasta 120 pg/ml) y en la pubertad (40-90 pg/ml), reflejo del incremento de la absorción intestinal de minerales en épocas de crecimiento rápido. La concentración plasmática de 1,25 (OH)₂ vitamina D no varía en relación a la exposición solar. La 24,25 (OH)₂ vitamina D y la 25,26 (OH)₂ vitamina D muestran variaciones estacionales, y sus concentraciones plasmáticas se correlacionan positivamente con las de 25 (OH) vitamina D. En niños normales, la concentración plasmática de 24,25 (OH)₂ vitamina D es aproximadamente el 3-6% del nivel de la 25 (OH) vitamina D y, la de 25,26 (OH)₂ vitamina D, aproximadamente el 1%.^{38, 39}

Factores de crecimiento. En el tejido óseo se sintetizan una gran cantidad de factores de crecimiento que de una forma autocrina/paracrina regulan junto con las hormonas sistémicas la resorción y neoformación ósea. Algunos de estos factores regulan la actividad de los osteoblastos ya sea como agentes mitógenos o como agentes reguladores de funciones bien diferenciadas como la síntesis de la matriz. Entre los primeros se encuentran el factor de crecimiento derivado de las plaquetas, la familia de los factores de transformación de crecimiento β y las proteínas morfogénicas del hueso. Entre los segundos están los IGF (IGF-I e IGF-II) y sus proteínas de transporte. Otro grupo de factores de crecimiento, las citoquinas, regulan la actividad de los osteoclastos estimulando su actividad resortiva.³⁸

Los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF-I e IGF-II) son péptidos que, a diferencia de otros, son secretados a medida que se van produciendo y no se almacenan en ningún órgano o tejido. Ambos son sintetizados localmente en múltiples tejidos, el hígado, hueso y el cartílago entre ellos, y circulan en cantidades importantes en sangre periférica unidos a proteínas de transporte que actuarían modulando su biodisponibilidad. Ambos factores pueden actuar sobre el cartílago y el hueso por un mecanismo endocrino y por un mecanismo autocrino/paracrino sin que se conozca exactamente la contribución de cada uno de estos mecanismos en el desarrollo de sus acciones biológicas. Ambos IGF son sintetizados y tienen receptores en osteoblastos y en condrocitos.⁵⁶

La hormona de crecimiento es secretada por la glándula hipófisis anterior hacia la circulación en una forma pulsátil; tiene efectos metabólicos y anabólicos, estos últimos mediados a través de la generación de un polipéptido mitogénico, el IGF-I una proteína GH-dependiente (miembro de la familia de la somatomedina y homólogo de la pro-insulina).⁵⁷

El IGF-I está presente en la circulación y el espacio extracelular casi completamente unida a miembros de una familia de al menos 6 proteínas fijadoras de IGF de alta afinidad (IGFBP 1 a 6). Menos del 5% de la IGF circula libre; 90% circula unida en forma estable en un complejo ternario 150-kDa comprendiendo IGF-I, IGFBP3 y una subunidad ácido lábil (SAL). Cantidades también importantes de IGFBP-1, -2 y -4 fijan el resto de IGF en un complejo binario de 30-40 kDa. Las IGFBP son esenciales para coordinar y regular las funciones biológicas del IGF-I; 1) transportando el IGF-I y controlando su eflujo desde la circulación; 2) prolongando la vida media del IGF-I y regulando su depuración metabólica; 3) al proveer un medio de especificidad del tipo de célula y tejido; 4) directamente al modular las interacciones del IGF-I con sus receptores.⁵⁸

Como consecuencia de su unión a proteínas transportadoras específicas (IGFBP), su vida media en suero es mucho más prolongada que la de la GH y, al contrario que ésta, no presenta apenas oscilaciones en sus valores plasmáticos; por consiguiente, una determinación aislada de IGF-I puede utilizarse como un reflejo indirecto de la secreción endógena de GH.³⁸

La IGF-I desempeña un papel central en la regulación del metabolismo del cartílago de crecimiento y del hueso. A nivel del cartílago de crecimiento posee receptores específicos y promueve la multiplicación de los condrocitos y la síntesis de la matriz, resultando en un efecto estimulador del proceso de la osificación endocondral y del crecimiento en longitud del hueso. En el hueso estimula la proliferación y diferenciación de los osteoblastos y la síntesis de las proteínas de la matriz ósea. Tanto en el cartílago como en el hueso el IGF-I actúa mediante un mecanismo de acción endocrino/paracrino, ya que es sintetizado por los condrocitos y por los osteoblastos. El IGF-I parece tener también un efecto estimulador sobre la diferenciación de los osteoclastos. Es decir que tiene un cierto papel en la génesis de la osteoporosis.⁵⁶

La hormona de crecimiento y el estado nutricional son los mayores reguladores de la síntesis de IGF-I. En situaciones de desnutrición prolongada, la secreción de hormona de crecimiento y la de IGF-I disminuyen progresivamente, estando esta disminución relacionada tanto con el déficit de aporte energético como con el déficit de aporte proteico. Cuando la desnutrición es muy importante, la secreción de hormona de crecimiento se incrementa, pero entonces esta hormona no es biológicamente activa, produciéndose un estado de resistencia periférica a su acción. La síntesis de IGF-I está muy disminuida. La desnutrición condiciona un retraso muy importante del crecimiento.⁵⁷

Hay otros factores que afectan la síntesis de IGF-I como las hormonas sistémicas y factores de crecimiento. La proteína morfogénica del hueso (BMP 2) estimula su síntesis por los osteoblastos, y el PDGF y TGF- β 1 la inhiben. La PTH, el PTHrP, la prostaglandina E₂ y los estrógenos estimulan la síntesis de IGF-1, y los glucocorticoides la inhiben.³⁸

2.- Determinaciones bioquímicas en orina.

La calciuria debe determinarse en orina de 24 horas, recogiendo ésta en recipientes decalcificados. Sus valores dependen del aporte de calcio con la dieta y se expresan en mg/kg/día. La calciuria se incrementa en los estados de sobrecarga salina, hipercalcemia, intoxicación por vitamina D, tubulopatías, hipertiroidismo y en los pacientes en tratamiento con furosemida. Por el contrario, la calciuria se encuentra disminuida en aquellos procesos que cursan con retención salina, hipocalcemia, déficit de vitamina D, insuficiencia renal, hipotiroidismo y tratamiento con tiazidas.³⁸

Cociente calcio urinario/creatinina urinaria. Con el objeto de obviar los problemas de recogida de orina de 24 horas, la calciuria puede expresarse también en relación a la creatinina urinaria, evitando las variaciones ligadas al aporte de calcio. Los valores normales del cociente calcio/creatinina son: $0,14 \pm 0,06$ mg o $0,30 \pm 0,15$ mmol. Índices superiores a 0,2 mg ó 0,4 mmol deben considerarse patológicos en la infancia. Este cociente se encuentra muy aumentado en el hiperparatiroidismo y disminuido en el hipoparatiroidismo.³⁸

3.- Marcadores de la formación y resorción ósea.

El tejido óseo está permanentemente sujeto a ciclos de modelado óseo en los que se alternan sucesivamente actividades de resorción ósea y de aposición ósea. La determinación de marcadores óseos de estas actividades es útil para valorar la prevalencia de los fenómenos de destrucción o de formación ósea.³⁸

Marcadores de formación ósea. Entre los marcadores de formación ósea, cabe distinguir: osteocalcina (producto de la función de los osteoblastos, con buena especificidad), fosfatasa alcalina (la más ampliamente utilizada; el 80% de su actividad deriva del hueso), fosfatasa alcalina ósea y los péptidos del colágeno (propéptidos de terminal carboxi y amino; aunque existen otras fuentes de colágeno tipo I además del hueso, lo que disminuye su especificidad). Dicha actividad se encuentra incrementada en estados de osteopenia y osteoporosis, hiperparatiroidismo, acromegalia o insuficiencia hepática. Por el contrario, su actividad se encuentra disminuida en pacientes en tratamiento con corticoesteroides, hipoparatiroidismo, déficit de hormona de crecimiento, gestación, retraso de crecimiento intrauterino, situaciones de estrés y malnutrición.⁵⁹

Osteocalcina. Es un marcador del metabolismo óseo de los que más han sido empleados.⁶⁰ Esta proteína dependiente de la vitamina K, no relacionada con el colágeno, es secretada por los osteoblastos⁶¹ y es específica del hueso, donde constituye uno de los componentes más importantes de la matriz ósea, casi el 1% del tejido óseo.^{62,63} Estructuralmente se caracteriza por

la presencia del aminoácido γ -carboxiglutámico (Gla), por lo que también es conocida como la proteína-Gla ósea (BGP). Circula en la sangre en pequeñas cantidades y su función se desconoce. Está presente en osteoblastos, osteocitos y la matriz ósea calcificada.⁶⁴ Sus valores séricos se modifican en función de la edad y del sexo, de forma paralela a la curva de crecimiento (se elevan en las niñas de 10 años, pero es menos importante dicha elevación que la que muestran los niños a los 12 años) y se encuentran disminuidos en niños con déficit de GH. Estos cambios acompañan a los incrementos relacionados con la edad y sexo que muestran los niveles de fosfatasa alcalina y la excreción urinaria total de hidroxiprolina durante este período descrito, lo que refleja las diferencias inherentes a la velocidad de crecimiento lineal entre niños y niñas.⁶⁵

Durante la formación de la masa ósea, la osteocalcina se libera hacia la circulación, y posteriormente se filtra por el riñón y se degrada en sus aminoácidos constituyentes^{61, 66}

Marcadores de resorción ósea. Entre los marcadores de resorción ósea, cabe distinguir la hidroxiprolina urinaria (componente aminoácido del colágeno; con amplia variación en los valores de un día a otro, así como del efecto de la fuente dietética, lo que disminuye su especificidad), fosfatasa alcalina ácida tartratorresistente (producida por los osteoclastos, aunque su determinación no es fácilmente disponible, y los datos de valores normales son escasos), piridinolina / deoxipiridinolina (con especificidad reportada como buena) y telopéptidos del colágeno tipo I (C, que se determina en suero; su determinación no está ampliamente dispuesta, y los datos de valores normales son escasos: N, que se determina en orina, y sus valores están fuertemente afectados por la pubertad, sin embargo su especificidad es buena). Sus niveles se encuentran aumentados en situaciones de osteoporosis (existencia de turnover óseo rápido), acromegalia, hipertiroidismo, insuficiencia hepática, mieloma, metástasis óseas, enfermedad de Paget, artritis reumatoide e inmovilización prolongada.³⁸

También se pueden utilizar los marcadores de excreción urinaria de calcio como el cociente calcio/creatinina o la calciuria total en orina de 24 horas). El cociente calcio urinario/creatinina urinaria es uno de los marcadores más utilizados en clínica y de los que mejor relación guardan con otros parámetros del metabolismo óseo.⁴⁷

La medición de estos marcadores en conjunto con la evaluación clínica y los hallazgos radiológicos puede ayudar en la investigación inicial de la osteoporosis en pediatría, y posiblemente en la monitorización del tratamiento. Debido a las múltiples limitaciones de los marcadores de metabolismo óseo en pediatría, no debieran utilizarse en exclusividad para tomar decisiones clínicas importantes.

C) *Biopsia ósea.*

Realización de biopsia ósea, es una técnica invasiva, con indicaciones muy limitadas (protocolos de investigación clínica, diagnóstico de malformaciones y tumores óseos).³⁸

Enfermedad metabólica ósea antes del trasplante hepático.

La enfermedad metabólica ósea es una complicación frecuente de la enfermedad hepática colestásica y de la no colestásica.^{67 - 69} Se puede manifestar de una o varias de las siguientes formas: raquitismo, pérdida de masa ósea (osteopenia) y fracturas patológicas. La patogénesis de esta enfermedad metabólica ósea es multifactorial.⁷⁰

Puede ser resultado de la deficiencia de vitamina D debida a la malabsorción de vitaminas liposolubles, además de la deficiencia del hígado para la 25-hidroxicación de la vitamina D^{71 - 73}, o de vitamina K, o alteraciones en el metabolismo de la osteocalcina, malabsorción crónica de minerales (calcio, fósforo o magnesio) u otros factores nutricionales, o alteración en la función de hormonas, disminución en la actividad física y ejercicio (ya que normalmente el ejercicio propicia el paso de calcio y fósforo de la sangre hacia el hueso, y como consecuencia aumenta la secreción de PTH, aumentando la secreción de 1,25 [OH]₂ vitamina D), o puede ser parte de la malnutrición crónica que frecuentemente acompaña a esta enfermedad.^{54, 74 - 78}

Lo que está claro es que el principal contribuyente para el desarrollo de la osteodistrofia hepática es el aumento de la resorción ósea.⁷⁹

Algunos autores han asociado también la enfermedad metabólica ósea con la presencia de productos de un metabolismo defectuoso, debido a la enfermedad hepática colestásica, como la hiperbilirrubinemia, que puede ser tóxica para el hueso.⁸⁰

Algunos autores describen que la masa ósea disminuye rápidamente en el curso de una enfermedad colestásica crónica, y no se correlaciona con los niveles séricos de 25 (OH) vitamina D ni de 1,25 (OH)₂ vitamina D.⁷² A pesar de la normalización de los niveles séricos de 25 (OH) vitamina D en pacientes que previamente tenían deficiencia de vitamina D, con el uso de compuestos hidrosolubles con vitamina E como vehículo, no mejora la densidad mineral ósea; es decir, que la malabsorción de vitamina D no es la causa de la osteopenia.^{70, 81}

La disminución de la masa ósea en los lactantes con colestasis crónica da inicio en los primeros meses de vida, siendo más severa la osteopenia después de los 6 meses de edad.⁷² Se ha descrito la presencia de raquitismo hasta en un 59% de los lactantes con atresia de vías biliares que no ha sido corregida quirúrgicamente, y hasta en un 52% de los lactantes con hepatitis neonatal.⁶⁷ La resorción ósea aumentada tan desproporcionalmente comparada con la formación ósea, produce

pérdida de hueso, que puede conducir a osteomalacia o pobre mineralización, ya que la matriz ósea formada recientemente requiere tiempo para madurar antes de que pueda retener calcio.⁷⁰

Disminución de la masa ósea después del trasplante.

Los receptores de trasplante de órgano tienen gran riesgo de padecer osteoporosis, la cual se ha descrito en adultos receptores de trasplante renal^{82 - 85}, hepático^{86 - 88}, cardíaco^{89 - 92}, pulmonar^{93, 94} y de médula ósea⁹⁵; y niños receptores de trasplante renal.^{96 - 99} En cuanto al trasplante hepático pediátrico, se ha descrito muy poco sobre la presencia de disminución de la masa ósea. Poco se sabe del efecto del trasplante hepático sobre la enfermedad metabólica ósea en los niños con colestásis crónica.^{100 - 103}

En la población adulta receptora de trasplante hepático, ocurre la pérdida de masa ósea después del trasplante, mostrando disminución de la densidad mineral ósea a los 3 meses postrasplante e incluso la aparición de fracturas. La causa de esta pérdida de masa ósea no es clara, pero se piensa que la inmovilización, los esteroides e inmunosupresores utilizados tienen un papel importante en la etiología de esta alteración.¹⁰⁴ Algunos autores describen que dicha pérdida de masa ósea en los adultos trasplantados, permanece más de 24 meses postrasplante.¹⁰⁵

Influencia de los corticoides en la masa ósea.

Los glucocorticoides regulan el metabolismo del hueso y del cartílago a través de múltiples mecanismos y, al igual que ocurría con la PTH y las hormonas tiroideas, sus efectos varían según las concentraciones y el tiempo a los que las células están expuestas. Las concentraciones fisiológicas de cortisol tienen un efecto anabólico y promotor del crecimiento del esqueleto óseo regulando de una forma positiva la actividad de los condrocitos, de los osteoblastos y de los osteoclastos.³⁸

En los osteoblastos y condrocitos las concentraciones suprafisiológicas inhiben las acciones estimuladoras del TGF- β y de la GH.¹⁰⁶ En los osteoclastos inhiben la osteoclastogénesis.

Además se producen múltiples modificaciones sobre el metabolismo fosfocálcico (inhiben el transporte de calcio a nivel intestinal e incrementa la excreción de calcio urinario)¹⁰⁷, disminuye los niveles séricos de osteocalcina, y afecta la síntesis de hormonas relacionadas con el anabolismo óseo como la PTH y la 1,25 (OH)₂ vitamina D (disminuyendo los niveles circulantes biológicamente activos de los metabolitos de vitamina D después de la conversión de la 1,25 [OH]₂ vitamina D a un metabolito polar biológicamente inactivo), afecta la síntesis de

factores locales de crecimiento, suprime la producción de ACTH y gonadotropina, con la consecuente disminución de la síntesis adrenal/gonadal de andrógeno y estrógeno.

Recientemente se ha descrito también que inhiben la diferenciación de los osteoblastos y su actividad, al estimular la apoptosis; también disminuyen la apoptosis de los osteoclastos, incrementando la resorción ósea y aumentando la apoptosis de los osteocitos.^{109 - 115}

Influencia de los inmunosupresores en la masa ósea.

El sistema inmunológico es una parte integral del metabolismo mineral óseo, donde las citoquinas como la IL-1, FNT y la IL-6, así como las prostaglandinas, desempeñan un papel crucial. Es por eso que los inmunosupresores pueden afectar la masa ósea.^{116 - 118}

De hecho algunos autores describen que los mayores factores de riesgo para la presencia de osteoporosis y fracturas en el postrasplante hepático en adultos, son la pérdida preexistente de hueso, inmovilización y los inmunosupresores.¹¹⁹

ESTADO NUTRICIONAL. TÉCNICAS DE EVALUACIÓN.

Medición antropométrica del estado nutricional en niños con enfermedad hepática.

En los niños con enfermedad hepática, tanto la malnutrición aguda como la crónica están casi siempre presentes. La malnutrición aguda, se evalúa mejor mediante la determinación del pliegue cutáneo tricóspital. Aunque el índice peso/talla generalmente se utiliza para evaluar la malnutrición aguda en los niños con enfermedad hepática crónica, el aumento de peso que resulta de la presencia de hepato y esplenomegalia, puede enmascarar la pérdida de peso. Por eso en los niños con malnutrición crónica, es más recomendable utilizar el índice talla/edad.¹⁷

Índice peso/talla² (índice de Quetelet o índice de masa corporal).

El peso es más sensible a los cambios en el estado nutricional y la composición corporal que la talla, y su coeficiente de variación frente a ellas es varias veces superior; por lo tanto, para que la relación entre ambas refleje mejor el estado de nutrición es necesario modificar uno de ellos, bien disminuyendo el valor relativo del peso o aumentando el de la talla.

De todos los índices propuestos con esta finalidad, el más útil sigue siendo el introducido por Quetelet en 1869, que utiliza la relación peso/talla². Este índice, rebautizado por Keys en 1972 como Índice de Masa corporal (IMC), es el que mejor se correlaciona con la proporción de grasa corporal en el niño durante toda la infancia (excepto durante el comienzo de la pubertad,

en que sería más preciso el índice peso/talla³). El valor de IMC varía con las distintas fases del desarrollo del tejido adiposo.¹²⁰

Pliegues cutáneos.

Cuando no están disponibles los datos antropométricos seriados de un individuo, o cuando se desea la estimación de la composición corporal, las mediciones de pliegues cutáneos y de la circunferencia media del brazo pueden ayudar para estimar el área muscular, la masa magra corporal, y el porcentaje de grasa corporal total. Los pliegues cutáneos se utilizan para medir el estado nutricional del niño, asumiendo que un incremento de la grasa subcutánea, ya sea por aumento en la ingesta o disminución en el gasto energético, refleja una mayor reserva calórica. La medición de pliegues cutáneos ha demostrado estar relacionada con la estimación de la grasa corporal total, y en consecuencia con la masa magra corporal. Se han utilizado al menos diez sitios (pliegues cutáneos) para investigar esta relación. El grosor del pliegue cutáneo varía de un sitio corporal a otro, por consecuencia ningún sitio en particular es el más representativo. No solamente la cantidad de grasa subcutánea es diferente en varios sitios, sino que la capacidad de comprimirla también es diferente. Se ha investigado cuáles sitios pueden ser los más prácticos para su medición en poblaciones de un sexo y edad determinados. Los sitios que se sugieren actualmente son los siguientes:

Sexo	Edad (años)	Sitio
Hombre	1 – 16	Tríceps
Hombre	> 16	Subescapular
Mujer	1 – 14	Subescapular y Medioaxilar
Mujer (puberal)	11 – 14	Tríceps
Mujer	> 14	Tríceps

Las mujeres muestran un grosor del pliegue tricípital hacia los 3 años de edad y en la edad adulta, que exceden en un 83% al de los hombres. La misma tendencia relativa se observa con el pliegue cutáneo subescapular, aunque la diferencia es menos notable.

Se considera inapropiado concluir algo con una sola medición de pliegue cutáneo por arriba o debajo de un percentil determinado. Se sugiere que los pliegues cutáneos se midan periódicamente durante la infancia, de tal forma se tendrá un indicador de la tendencia relativa de la cantidad de grasa corporal total en un individuo.¹²¹

La medida del espesor del pliegue cutáneo permite estimar con bastante aproximación la cantidad de grasa subcutánea, que constituye el 50% de la grasa corporal. Debe realizarse con

una técnica correcta utilizando un compás de presión constante. El modelo más utilizado es el Holtain Skinfold Caliper, cuya precisión es de 0,2 mm y con el que se han realizado la mayoría de los estudios internacionales.¹²²

El pliegue cutáneo tricípital estima la obesidad generalizada o periférica, mientras que el pliegue subescapular mide preferentemente la obesidad troncular a la que se concede un mayor valor como predictor de patología asociada a la obesidad. Además, la relación entre ambos es un buen indicador del patrón de distribución de la grasa y se correlaciona positivamente con las fracciones lipídicas asociadas al riesgo cardiovascular.

Cuando se desea hacer una estimación de la grasa total es necesario medir otros dos pliegues, el bicipital y el suprailíaco, y aplicar alguna de las fórmulas propuestas por distintos autores.

La interpretación de los valores precisa su comparación con estándares o patrones de referencia adecuados y establecer los límites de normalidad. Se acepta que los sujetos con valores por encima del percentil 90 deben ser considerados obesos y que el percentil 3 es el límite para la desnutrición.¹²⁰

Técnica de medida. La técnica de medida es la siguiente: la piel y tejido subcutáneo se delimitan haciendo un pliegue entre los dedos pulgar e índice por encima del tejido muscular u óseo. Este pliegue se mide mediante los dos brazos de un lipocalibrador. La medición se efectúa después de tres segundos de soltar el lipocalibrador. La presión del lipocalibrador se mantiene a 10 g/mm², y la superficie de contacto debe estar entre 30 a 100 mm.¹²² Las mediciones suelen efectuarse por convención en el hemicuerpo no dominante. Este método no doloroso es altamente aceptado por el niño. Los pliegues suelen tomarse en tres ocasiones repetidas para disminuir con ello la variabilidad de la medida, utilizándose para los cálculos la media de las tres determinaciones.¹²⁰

Determinación del compartimento graso mediante la medición de los pliegues subcutáneos. La evaluación de la masa grasa a partir de la medición de los pliegues subcutáneos se basa en tres principios básicos fácilmente criticables:

- Los sitios de medida escogidos para tal evaluación son representativos del espesor medio del tejido subcutáneo del individuo.
- Existe una relación constante entre las reservas grasas del organismo y la grasa subcutánea.
- La densidad de la grasa y de la masa magra son constantes.

La determinación de la grasa corporal mediante la medida de los pliegues cutáneos es un método de análisis de la composición corporal no invasivo, barato y sencillo, razones por las cuales se utiliza en clínica.

La medición del grosor de los pliegues cutáneos se realiza actualmente mediante un lipocalibrador de presión constante. Los lipocalibres más conocidos son los de Lange, Holtain y Harpenden. El uso de uno u otro lipocalibre influye de manera insignificante en los resultados obtenidos. Los pliegues más utilizados son los pliegues bicipital, tricípital, subescapular y suprailíaco, aunque las mediciones pueden tomarse en cualquier zona corporal. La mayoría de los autores está de acuerdo en que el pliegue tricípital es el que mejor se relaciona con la grasa total del individuo, aunque el grado de relación viene determinado en gran parte por el patrón de distribución de la grasa corporal (periférica/central, abdominal/troncular, perivisceral o subcutánea).

La masa adiposa corporal total puede calcularse mediante diferentes ecuaciones a partir de uno o varios pliegues cutáneos. Las frecuentemente utilizadas ecuaciones de Durnin y Womersley, incluyen los pliegues tricípital, bicipital, suprailíaco y subescapular, aunque en niños se utilizan sobre todo las de Brook. Si bien a nivel poblacional existe una relación entre la cantidad de grasa total corporal medida mediante los pliegues subcutáneos y la medida con otro método de referencia, a nivel individual puede existir una gran discrepancia en cuanto a la cantidad de grasa estimada por ambos métodos.¹²²

En pediatría, la antropometría es especialmente útil para estimar la cantidad de grasa. Tanto la precisión como la reproductibilidad de la medición de los pliegues cutáneos es baja en relación con otros métodos descritos, pero ambas pueden mejorarse con una buena estandarización de las condiciones de medida: localización de la determinación, orientación del lipocalibrador, tiempo de presión realizado con el calibrador sobre el pliegue, elevación y presión ejercida al pinzar los pliegues, tipo de calibrador usado, etc. El uso de medidas repetidas a nivel de la misma zona aceptando como bueno el valor medio de ellas aumenta tanto la reproductibilidad como la precisión del método. También es aconsejable que todas las determinaciones en un mismo individuo sean realizadas por el mismo observador. La utilización de ecuaciones de predicción de la composición corporal obtenidas a partir de estudios realizados en la misma población que se desea estudiar incrementa la validez de los resultados obtenidos.

El error en la estimación de la masa grasa corporal a partir de los pliegues de grasa subcutánea se sitúa entre el 3% y 9%, cuando se compara con los resultados obtenidos mediante el método de densitometría hidrostática. Este error depende en gran medida de la población estudiada y de la ecuación utilizada para el cálculo de la grasa corporal.¹²⁰

Circunferencia media del brazo.

La circunferencia media del brazo se utiliza frecuentemente debido a que es simple, rápida, barata, fácil de realizar, y con mínimo entrenamiento, altamente reproducible. Solamente muestra un 3% de variación, o una diferencia máxima de 0,25 cm, cuando es medida por diferentes personas. Se describe que durante los primeros 4 años de vida varía muy poco, y que en niños mayores, factores como la hipertrofia muscular o la obesidad, deben considerarse. Sin embargo, esta medición refleja principalmente el estado nutricional calórico y proteico actual o reciente a través de las reservas de proteína (músculo) y calorías (grasa), haciendo de esta medición corporal una de las que más fielmente reflejan el estado nutricional. Sin embargo, como la circunferencia media del brazo se correlaciona muy bien con los índices peso/talla y peso/edad, su determinación añade poca información si se dispone de la talla y el peso.

Como la masa muscular es un indicador indirecto de la reserva de proteína, calcular el tamaño muscular del brazo se ha utilizado para evaluar el estado nutricional del niño. Durante períodos de malnutrición, la disminución del tamaño muscular ocurre como un mecanismo compensatorio para proveer substratos (aminoácidos) para la gluconeogénesis y síntesis de proteínas hepáticas. De tal forma, si la musculatura esquelética se mantiene normal, quiere decir que los requerimientos para el crecimiento se obtienen adecuadamente.

El área muscular del brazo es el que mejor se correlaciona con el índice de masa muscular corporal en los niños. La comparación de la contribución relativa del músculo y la grasa para el área total del brazo, se ha utilizado para predecir si el consumo de energía o el consumo proteico tienen mayor influencia en la malnutrición de un paciente dado. Si ambas áreas (muscular y grasa) son bajas, pero el porcentaje del área total del brazo debido al músculo es mayor a lo normal, entonces debe considerarse un déficit calórico.

El perímetro del brazo es el que tiene mayor interés en antropometría nutricional. Se mide con una cinta métrica inextensible en el brazo no dominante, a una altura equidistante del acromion y el olécranon. Por su sencillez y precisión es de gran utilidad para estimar el estado de nutrición. Un valor inferior al 75% de la media para la edad indica malnutrición grave, entre 75% y 80% moderada, entre 80% y 85% leve y por encima del 85% se considera normal.¹²⁰

En general, utilizar los índices antropométricos para evaluar el estado nutricional y utilizar las tablas de crecimiento, sirve principalmente para identificar a individuos pequeños dentro de una población determinada. Dichos individuos no deben clasificarse automáticamente como

malnutridos. Se debe realizar una combinación de examen físico, historia clínica, medidas antropométricas (peso y talla), evaluación de la dieta y estudios bioquímicos para poder dar una recomendación nutricional a quien realmente la necesita.¹²¹

OBJETIVOS TRAS EL TRASPLANTE HEPÁTICO.

El Equipo de Trasplante Hepático Pediátrico del Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron, con el que he colaborado en los últimos 22 meses, tiene como objetivo primordial el bienestar de todo niño trasplantado. Además de buscar los mejores resultados en la supervivencia de los niños, y la menor incidencia de rechazo del injerto y episodios de infección, intentamos mejorar los índices de calidad de vida.

En el esfuerzo constante para lograr un mayor entendimiento del complejo manejo de estos niños, se han realizado varios estudios, tanto en la etapa previa al trasplante hepático¹²³, como en el postrasplante; revisión y recomendaciones de vacunas para niños receptores de trasplante de órgano sólido¹²⁴, análisis de la presencia de alteraciones hematológicas postrasplante¹²⁵, análisis de la influencia de cuadros diarreicos en la farmacodinamia de tacrolimus¹²⁶, nuevos inmunosupresores para rescate de rechazo crónico de injerto¹²⁷, entre otros.

Restablecer el crecimiento y la normalización de la masa ósea del niño trasplantado es una de las principales metas de nuestro Equipo de Trasplante Hepático, para lograr una completa rehabilitación del paciente. Por esta razón, es que realizamos este proyecto de investigación, en una primera fase retrospectiva (para analizar el crecimiento), y una segunda fase de estudio transversal (para analizar el estado actual de la masa ósea y la influencia del estado nutricional y otros factores sobre esta), en nuestros pacientes pediátricos portadores de trasplante hepático.

Esperamos que aporte algo bueno y útil para el bienestar de ellos.

OBJETIVOS

1.- Describir el crecimiento de peso, talla e índice de masa corporal, de un grupo de niños portadores de trasplante hepático.

2.- Analizar la influencia que tienen sobre el crecimiento de peso y talla, en un grupo de niños portadores de trasplante hepático, los siguientes factores:

- a) edad
- b) sexo
- c) z score de desviación estándar (DE) de peso y talla al momento del trasplante
- d) episodios de rechazo del injerto durante el primer año postrasplante
- e) función hepática al primer año después del trasplante
- f) tiempo durante el que se utilizan esteroides
- g) función renal al primer año después del trasplante
- h) inmunosupresión primaria utilizada [tacrolimus versus ciclosporina]
- i) diagnóstico de base
- j) niveles de colesterol y triglicéridos al primer año del trasplante
- k) complicaciones y/o retrasplante
- l) tipo de trasplante.

3.- Analizar la influencia que tienen los factores descritos sobre el crecimiento de recuperación (catch-up growth), en un grupo de niños portadores de trasplante hepático.

4.- Describir los parámetros que se utilizan para medir el crecimiento de recuperación (catch-up growth), y sugerir cual de los parámetros utilizados es el mejor.

5.- Analizar el crecimiento de peso y talla del grupo de pacientes con diagnóstico de atresia de vías biliares (la causa más frecuente de trasplante hepático), y compararlo con el subgrupo con diagnóstico de atresia de vías biliares y síndrome de poliesplenia.

6.- Estudiar la masa ósea en nuestros pacientes, para lo cual realizaremos nuestro proyecto en tres fases:

I) Estudiar la masa ósea de cada paciente, utilizando las diferentes técnicas y métodos de estudio del metabolismo fosfocálcico:

- a) Determinaciones bioquímicas sanguíneas; calcemia, fósforo, magnesio, metabolitos de vitamina D, PTH, IGF-I, creatinina, urea y albúmina.
- b) Parámetros bioquímicos de metabolismo óseo; los parámetros de formación ósea (fosfatasa alcalina, osteocalcina y fosfatasa alcalina ósea), y los parámetros de resorción ósea (el cociente calcio en orina/creatinina en orina).
- c) Técnicas de imagen; densitometría ósea (DXA) lumbar y CMO corporal total.

II) Determinar la influencia que tiene el estado nutricional de nuestros pacientes en la masa ósea, para lo cual realizaremos lo siguiente:

- a) Aplicar un cuestionario validado para calcular el aporte diario de calcio y vitamina D en la dieta del paciente, además el grado de exposición a la luz del sol (estimando el estatus alimentario de vitamina D).
- b) Analizar los niveles de hemoglobina, ferritina, transferrina, saturación de transferrina, ácido fólico, vitamina B12, vitamina A, vitamina E.
- c) Medir el peso y talla actual (para calcular el índice nutricional); medir la circunferencia media del brazo y pliegues cutáneos (tricipital y subescapular), y calcular la masa grasa total corporal y el área muscular del brazo (a partir de la medición de los pliegues cutáneos),

III) Determinar que factor o factores de los siguientes, pueden influir en la disminución de la masa ósea:

- a) Evolución del z score de peso y talla al momento del trasplante hasta el día del estudio.
- b) Presencia de complicaciones, retrasplante, episodios de rechazo del injerto u otro evento que motivara la estancia hospitalaria y por ende la inmovilización del paciente.
- c) Terapia con esteroides (dosis, régimen, duración de la terapia)
- d) Inmunosupresor primario utilizado (ciclosporina o tacrolimus).
- e) Función hepática actual; BT, AST, ALT, GGT, Quick (tiempo de protrombina).
- f) Presencia de función renal y función hepática anormal al cumplir el primer año del postrasplante.

HIPÓTESIS

Los niños con hepatopatía crónica generalmente presentan retraso en el crecimiento pondoestatural. La mayoría de ellos recupera el potencial de crecimiento de talla y peso después del trasplante. Este crecimiento se produce dentro de rangos normales, aunque será diferente dependiendo de la edad del niño trasplantado. Pensamos que si coincide con alguno de los dos momentos de crecimiento importante de un niño (los primeros 24 meses de edad y el despegue puberal), el crecimiento será mayor que el que se presente en otros momentos.

Conociendo el fenómeno de crecimiento de recuperación (catch-up growth), pensamos que aquellos pacientes con mayor grado de retraso pondoestatural al momento del trasplante, presentarán el crecimiento de recuperación más importante. De hecho este factor puede ser el que más influya en el grado de crecimiento postrasplante que presentan los niños.

Sin embargo, hay un grupo pequeño de pacientes que no crecen de la forma esperada, y creemos que la causa es multifactorial. Además del probable efecto de los esteroides utilizados tanto en dosis diaria como en días alternos (algo descrito en la literatura), la presencia de episodios de rechazo del injerto, de función hepática y renal anormal, presencia de complicaciones durante el primer año postrasplante, incluso el tipo de trasplante realizado, pueden influir en el crecimiento de nuestro grupo de pacientes.

La atresia de vías biliares es la causa más frecuente de trasplante hepático en pediatría. Existe un grupo de pacientes en los que la atresia de vías biliares se asocia al síndrome de poliesplenía. Algunos autores consideran esta asociación como un factor de riesgo y mal pronóstico para el niño trasplantado. Creemos que dicha asociación no constituye un factor de riesgo para la presencia de complicaciones postrasplante, de tal forma que el crecimiento de estos niños debe ser exactamente igual que el de aquellos sin el síndrome de poliesplenía.

Pensamos que es posible encontrar disminución de la masa ósea (valores de z score de DMO lumbar y CMO corporal total menores a $-1,0$) en los niños receptores de trasplante hepático, aún después de haber transcurrido el primer año postrasplante. Este período de tiempo

postrasplante, se ha descrito como el necesario para la corrección de la enfermedad metabólica ósea existente en el período previo al trasplante.

La disminución de la masa ósea en el período postrasplante, puede ser de origen multifactorial, ya que los niños receptores de trasplante hepático son pacientes que frecuentemente presentan complicaciones que motivan su ingreso hospitalario, lo que provoca largos períodos de inmovilización y ausencia de exposición a la luz solar, incluso la modificación en el aporte nutricional diario de calcio y vitamina D entre otros factores importantes para la mineralización ósea. Además son niños que toman inmunosupresores (ciclosporina o tacrolimus) y esteroides, que se ha demostrado que pueden provocar dicha entidad patológica en pacientes adultos.

PACIENTES Y MÉTODOS

Como el objetivo de nuestro proyecto de investigación es determinar el crecimiento y la masa ósea en los niños trasplantados de hígado, planteamos la realización de este estudio en dos fases. La primera fase fue un estudio retrospectivo para evaluar el crecimiento. Posteriormente planteamos la continuación del estudio de forma transversal para evaluar la masa ósea.

EVALUACIÓN DEL CRECIMIENTO

Expedientes clínicos

Se revisaron los expedientes clínicos, obteniendo los siguientes datos: edad al trasplante, sexo, episodios de rechazo, tiempo durante el que se utilizaron esteroides, inmunosupresor primario utilizado (dosis y niveles durante los 6 años previos para el tacrolimus, y durante los 10 años previos para la ciclosporina), si había algún inmunosupresor secundario o medicamento que afectara la absorción de los inmunosupresores, diagnóstico, presencia de complicaciones y/o retrasplante y tipo de trasplante.

Valores normales	6 meses	2 años	4 años	6 años	8 años	10 años
Bilirrubina total (mg/dl) (0-1.5)	1.12 ±0.956	0.9 ±0.737	0.82 ±0.487	1.31 ±2.996	0.98 ±0.704	0.92 ±0.45
AST (UI) (8-37)	62.54 ±82.371	47.71 ±40.006	43.71 ±26.985	38.21 ±20.711	48.89 ±39.833	46.55 ±35.031
ALT (UI) (8-36)	88.24 ±141.677	45.92 ±43.327	44.73 ±45.287	39.07 ±46.612	43.06 ±29.558	40.15 ±39.296
γGT (UI) (6-44)	106.47 ±200.449	73.47 ±141.53	65.43 ±155.43	90.87 ±355.38	58.03 ±83.57	61.35 ±69.11
Colesterol (mg/dl)	146.61 ±37.385	147.79 ±42.406	146.41 ±35.898	146.12 ±35.213	149.48 ±49.967	141.1 ±31.366
Triglicéridos (mg/dl)	94.38 ±51.9	91.9 ±47.281	83.65 ±37.735	72.58 ±37.772	79.82 ±44.12	72.75 ±36.693
N.U. (mg/dl) (5-20)	44.14 ±17.938	47.61 ±16.916	53.36 ±19.329	53.87 ±22.694	48.58 ±18.848	50.65 ±13.546
Creatinina (mg/dl) (0.3-1.3)	0.51 ±0.201	0.61 ±0.218	0.68 ±0.265	0.72 ±0.283	0.79 ±0.248	0.87 ±0.212
No. Pacientes	80	73	53	46	33	23

Tabla 1. Tabla que resume los valores de los sustratos monitorizados postrasplante en todos los pacientes. Expresados en Medias (\pm desviación estándar).

Se obtuvieron las analíticas de función hepática (bilirrubina, AST, ALT, GGT), función renal (urea, creatinina), colesterol y triglicéridos con intervalo de 6 meses el primer año, y posteriormente en forma anual. Tabla 1.

Pacientes.

Desde Junio de 1985 hasta Diciembre de 2002 se han realizado 165 trasplantes hepáticos en 143 niños en el Hospital Universitario Vall d'Hebron, en Barcelona, con 22 retrasplantes (dos triples retrasplantes). De esos pacientes, 95 acudieron o continúan acudiendo en forma regular a la Policlínica de Trasplante Hepático.

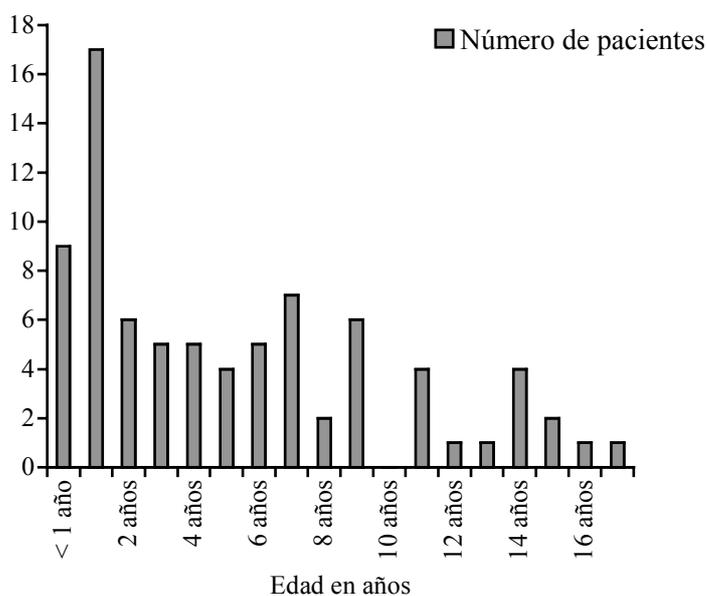
Consideramos para este estudio, todo aquel paciente que cumpliera los siguientes criterios de inclusión:

- 1) Edad menor a 18 años al momento del trasplante.
- 2) Haber tenido mínimo un año de seguimiento en nuestra Policlínica de Trasplante Hepático.
- 3) Ser receptor solamente de trasplante hepático.

De los 95 pacientes, sólo 80 cumplieron los criterios de inclusión, ya que 10 aún no cumplen el primer año del postrasplante, 4 están fuera del país, y uno recibió trasplante hepatorenal.

Son 37 niños (46%), y 43 niñas (54%), con una edad media de 5,6 años (rango: 4 meses a 17 años). Gráfica 1.

Gráfica 1. Distribución de pacientes por edades; n=80



Los diagnósticos pretrasplante se muestran en la tabla 2, donde observamos que el 60% de los casos tenía el antecedente de atresia de vías biliares.

Diagnóstico	No. de pacientes
Atresia de vías biliares	48 (60%)
Glucogenosis tipo I	5 (6%)
Cirrosis de causa desconocida	4 (5%)
Tirosinemia tipo I	3 (4%)
Fallo hepático fulminante	3 (4%)
Síndrome de Byler	3 (4%)
Deficit de α -1-antitripsina	3 (4%)
Colesterosis hepática familiar	2 (2,5%)
Cirrosis autoinmune	2 (2,5%)
Síndrome de Alagille	2 (2,5%)
Colangitis esclerosante	2 (2,5%)
Cirrosis hepática micronodular	1 (1,5%)
Fibrosis quística	1 (1,5%)
Budd Chiari	1 (1,5%)

Tabla 2. Diagnósticos pretrasplante de los 80 pacientes.

Trece de los trasplantes fueron con injerto parcial. Los episodios de rechazo de injerto se presentaron en una media de 1,17 episodios de rechazo por paciente, y se muestra su frecuencia en la tabla 3.

Episodio de rechazo	No. de pacientes	Porcentaje
Ninguno	33	41%
1 episodio	18	23%
2 episodios	16	20%
3 episodios	8	10%
4 episodios	5	6%

Tabla 3. Frecuencia de los episodios de rechazo en los 80 pacientes.

Los episodios de rechazo agudo del injerto fueron tratados con 6-metilprednisolona en bolus de 10 mg/kg/día, por tres días consecutivos; si el episodio de rechazo persistía, se añadía mofetil micofenolato. El mofetil micofenolato se maneja como inmunosupresor secundario en 23 (28%) de los pacientes; 20 pacientes de los que reciben como inmunosupresión primaria el tacrolimus, a dosis media de 16,4 mg/kg/día, en una, dos o tres dosis, y en 3 pacientes de los que tienen como inmunosupresión primaria la ciclosporina, a dosis media de 9,2 mg/kg/día, en una o dos dosis.

Al observar que persistía el episodio de rechazo, el inmunosupresor fue cambiado.

El tacrolimus lo tomaron al menos por un año 47 (59%) de los 80 pacientes; 30 (37%) de ellos desde el postoperatorio inmediato, y 17 (21%) de ellos al cambiar de inmunosupresión con ciclosporina (después de un promedio de 6,1 años de tomarla) hacia tacrolimus. Los motivos de dicho cambio fueron: episodio de rechazo de injerto en 7 de ellos (41%), nefropatía en 5 pacientes (29%), alteraciones hematológicas en 3 pacientes (18%) y otros efectos colaterales en 2 pacientes (12%). En dos pacientes con inmunosupresión primaria de tacrolimus se agregó rapamicina por rechazo del injerto; en uno de ellos además del tacrolimus, y en otro como inmunosupresor primario. En un paciente se cambió la inmunosupresión hacia ciclosporina, por presentar alteración hematológica. Actualmente en 45 (56%) pacientes, el tacrolimus es el inmunosupresor primario. En 9 (20%) de estos pacientes, se utiliza fluconazol como medicamento que aumenta la absorción del tacrolimus.

La ciclosporina la tomaron al menos por un año 52 (65%) de los 80 pacientes, sin embargo 17 (21%) de ellos cambiaron hacia tacrolimus por los motivos mencionados. En 35 pacientes (44%), la ciclosporina es el inmunosupresor primario actualmente.

Basiliximab, se utilizó en nueve de los pacientes del estudio.

Protocolo de inmunosupresión.

Nuestro protocolo de inmunosupresión previamente incluía ciclosporina a dosis de 5-7,5 mg/kg/día, para mantenerla dentro de los rangos recomendados, que son los siguientes: 0-1 mes postrasplante, 200 –250 µg/L; 1-3 meses, 180-200 µg/L; 3-12 meses, 150-200 µg/L; > 12 meses, 70-100 µg/L.

A partir de 1992, el tacrolimus se ha utilizado a dosis de 0,15-0,20 mg/kg/día, para mantenerlo dentro de los rangos recomendados, que son los siguientes: 0-1 mes postrasplante, 10-15 µg/L; 1-3 meses, 8-12 µg/L; 3-12 meses, 8-10 µg/L; > 12 meses, 5-8 µg/L.

El mofetil micofenolato se ha incluido en ocasiones como inmunosupresor secundario a dosis de 10 a 40 mg/kg/día. La rapamicina ha sido utilizada en dos pacientes, hasta hoy.

La 6-metilprednisolona se usa en el postoperatorio inmediato de la siguiente manera: en niños mayores de 20 kg, 200 mg/día en dos dosis; después 160 mg, 120, 80, 40 y 20 mg, y en aquellos que pesan menos de 20 kg, el 50% de las dosis con el mismo descenso gradual, y la suspensión de esta entre los 3-6 meses. Cuando se asociaba a ciclosporina, se manejaba hasta un año la 6-metilprednisolona.

El sulfametoxazol / trimetoprim se utiliza como profilaxis contra la neumonía por *Pneumocystis carinii*, a dosis de 5-10 mg/kg/día. Ganciclovir se utiliza en receptores CMV-negativos de donantes CMV-positivos, a dosis de 10 mg/kg/día por 21 días.

Ranitidina y/o sucralfato se utilizan siempre como protectores gástricos durante el tiempo que se manejan esteroides, o cuando hay antecedente de enfermedad péptica.

Cuando hay malabsorción intestinal de tacrolimus, se utiliza fluconazol como inhibidor de la CYP3A, con lo que aumenta la biodisponibilidad del tacrolimus mediante un efecto inhibitorio local, aumentando la concentración sanguínea de éste.

A partir de febrero del 2000, se utiliza basiliximab (Simulect®; Novartis Pharmaceutical Corporation, Hanover, NJ, USA), un anticuerpo monoclonal a receptor anti-interleucina 2 quimérico, como parte del protocolo de inmunosupresión, a dosis de 12 mg/m² administrados en el día 0 postrasplante, y una segunda dosis al día 4 postrasplante si los linfocitos CD25 están por arriba del 2%.

Medidas antropométricas.

Las medidas antropométricas (peso y talla) se toman de forma rutinaria cada vez que el paciente acude a la Policlínica de Trasplante Hepático. Se obtienen utilizando técnicas antropométricas estándar, con el paciente descalzo y en ropa interior.

El peso se mide en los lactantes estando en posición supina sobre una báscula, y en los niños mayores (desde el momento que pueden mantenerse en pie) en una báscula de piso.

Hasta la edad de 2 años, la talla fue medida en posición supina con un estadiómetro horizontal para lactantes; para los mayores de 2 años, la talla se midió con un estadiómetro de pared.

También se calculó el índice de masa corporal con la siguiente fórmula:

$$\text{IMC} = \text{Peso} / \text{Talla}^2$$

Obtuvimos las medidas antropométricas desde el momento previo al trasplante, luego a los 6 meses y al año postrasplante, posteriormente con intervalos anuales.

Las clasificamos en alguno de los siguientes valores: menor de percentil 3, entre percentil 3 y 10, entre percentil 10 y 25, entre percentil 25 y 50, entre percentil 50 y 75, entre percentil 75 y 90, entre percentil 90 y 97 y mayor de percentil 97.

Posteriormente se calculó en cada paciente el escore (z) de DE de peso, talla e IMC, utilizando la siguiente fórmula:

$$z = \frac{x - \text{percentil 50 para la edad y sexo correspondiente}}{\text{DE para esa edad y sexo}}$$

También el escore (Z vel) de DE de velocidad de crecimiento, utilizando la siguiente fórmula:

$$Z \text{ vel} = \frac{\text{velocidad de crecimiento} - \text{percentil 50 de velocidad de crecimiento}}{\text{DE para la edad y sexo correspondiente}}$$

(cambio anual de talla) para la edad y sexo correspondiente

Donde x es el peso o la talla del paciente.

Definimos crecimiento de recuperación como un valor de escore de Z vel ≥ 0 .

Utilizamos las tablas de crecimiento normal de peso y talla de Hernández et al.¹²⁸

Factores evaluados

Consideramos los siguientes factores, buscando el efecto que tienen sobre el **z score de DE de talla y de peso** (durante todo el tiempo de evolución postrasplante).

Además la influencia que tienen esos factores sobre el **score de Z vel** (crecimiento de recuperación en los primeros 6 años postrasplante).

1. **Edad.** Dividimos en tres grupos de edad al momento del trasplante, tratando de separar tres etapas de crecimiento; menores de 2 años (con crecimiento rápido), entre 2 y 10 años (con crecimiento menor pero sostenido), y mayores de 10 años (con el despegue de crecimiento puberal).
2. **Sexo.** División en femenino y masculino.
3. **Z score de peso y talla al momento del trasplante.** Dividimos en tres grupos, a la población estudiada, dependiendo del valor del z score al momento del trasplante, tanto de peso como de talla (mayor de -1, entre -1 y -2, menor de -2).
4. **Episodios de rechazo del injerto durante el primer año postrasplante.** Consideramos la aparición de episodios de rechazo del injerto en algún momento durante el primer año de evolución postrasplante. Se hicieron dos grupos (con ninguno o un episodio de rechazo versus dos o más episodios de rechazo).
5. **Función hepática al año del trasplante.** Se consideraron los valores de las analíticas de función hepática al primer año postrasplante. Los rangos normales son AST (10-40 UI), ALT (5-40 UI), GGT (10-40 UI), Bilirrubina total (0-1.2 mg/dl).
Se hicieron dos grupos; aquellos con valores normales versus aquellos con valores anormales (que se corroboraron encontrando más de 2 determinaciones consecutivas de analíticas anormales en los expedientes clínicos).
6. **Duración de la terapia con esteroides.** Se definió en el protocolo de inmunosupresión la duración del uso de esteroides aceptada generalmente. A partir de esto, hicimos dos grupos: aquellos en que se manejaron esteroides por menos de un año, y los que recibieron esteroides por más de un año.

7. **Función renal al primer año postrasplante.** Para este estudio hicimos dos grupos en base a los valores de la creatinina (normal 0,1 – 1,2 mg/dl). Aquellos con cifras normales al año del trasplante versus aquellos con cifras anormales (que se corroboraron encontrando más de 2 determinaciones consecutivas de analíticas anormales en los expedientes clínicos).
8. **Inmunosupresión primaria.** Se hicieron dos grupos en base al inmunosupresor primario utilizado (ciclosporina versus tacrolimus).
9. **Diagnóstico de base.** Se clasificaron en cuatro grupos diagnósticos para facilitar el análisis estadístico. Los grupos fueron: colostasis (atresia de vías biliares [AVB], síndrome de Byler, síndrome de Alagille), metabólico (glucogenosis tipo I, colesterosis hepática familiar, fibrosis quística, déficit de α -1-antitripsina, tirosinemia tipo I), hepatitis (fallo hepático fulminante, colangitis esclerosante), cirrosis (cirrosis autoinmune, cirrosis hepática micronodular, cirrosis de causa desconocida).
10. **Nivel de colesterol y triglicéridos al primer año postrasplante.** Se dividieron en dos grupos, dependiendo si los valores de estos sustratos eran normales o anormales (en más de dos determinaciones consecutivas) al cumplir el primer año postrasplante. Los rangos normales de colesterol son 112 a 200 mg/dl, y de triglicéridos son 35 a 160 mg/100 ml.
11. **Presencia de complicaciones y/o retrasplante.** Se consideraron en un grupo aquellos pacientes que no presentaron complicación alguna o la necesidad de retrasplante, y en otro grupo aquellos que sí lo presentaron.
12. **Tipo de trasplante.** Formamos dos grupos dependiendo del tipo de trasplante hepático realizado: los que recibieron trasplante completo versus aquellos que recibieron trasplante parcial (por reducción del injerto, segmentario o split).

EVALUACIÓN DE LA MASA ÓSEA

Pacientes.

Para esta segunda fase los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- 1) Edad menor a 18 años al momento del trasplante.
- 2) Tener mínimo un año de seguimiento en nuestra Policlínica de Trasplante Hepático.
- 3) Ser receptor solamente de trasplante hepático.
- 4) El consentimiento informado de los padres del paciente para su inclusión en este proyecto de estudio.

Fueron 44 pacientes los que se incluyeron en esta segunda fase del estudio: 21 hombres (48%) y 23 mujeres (52%), con una edad promedio de 11 años (rango: 3 a 20 años). El tiempo postrasplante promedio en que se realizó el estudio fue de 5,3 años (rango: 1 a 10 años).

Los diagnósticos pretrasplante de los 44 pacientes incluidos en esta segunda fase del estudio son:

Atresia de vías biliares, 28 (64%); Síndrome de Byler, 3 (7%); déficit de α -1-antitripsina, 2 (4,5%); fallo hepático fulminante, 2 (4,5%); hepatitis autoinmune, 2 (4,5%); hipercolesterolemia familiar homocigota, 2 (4,5%); Síndrome de Alagille, 1 (2%); Síndrome de Budd-Chiari, 1 (2%); déficit de ornitina transcarbamilasa, 1 (2%); intoxicación por Amanita phalloides, 1 (2%); tirosinemia, 1 (2%).

Parámetros evaluados.

1.- Densidad mineral ósea lumbar y contenido mineral óseo corporal total. El contenido mineral óseo total fue valorado a nivel de la columna lumbar (L2-L4) mediante un dispositivo de densitometría de rayos X de doble energía Lunar DPX-L. Este equipo dispone de una fuente de rayos X que emite haces de fotones de dos niveles de energía (38 keV y 70 keV).¹²⁹

El tiempo de estudio ha oscilado entre 3 y 8 minutos dependiendo de la edad del niño. La dosis de radiación a nivel cutáneo de la región lumbar fue inferior a 1 mrem, que representa una insignificante dosis gonadal (inferior a 0,25 mrem en niños e inferior a 0,5 mrem en niñas).

La masa ósea evaluada mediante densitometría dual de rayos X en la columna lumbar se incrementa progresivamente desde el nacimiento hasta la edad de 20-25 años, con ritmos diferentes según el período considerado. Desde el nacimiento hasta la edad de 3 años el incremento representa aproximadamente un 30% del incremento total; desde los 3 años hasta el

inicio del desarrollo puberal un 20%; durante el desarrollo puberal un 30-40%, y desde la finalización del crecimiento hasta la edad de 21 años un 15-20%.

Adquisición columna lumbar. Los pacientes fueron estudiados en decúbito supino con una elevación parcial de las extremidades inferiores, con objeto de conseguir una óptima separación de las vértebras lumbares, disminuyendo la lordosis fisiológica de esta región. No se administró ninguna medicación sedante para conseguir su inmovilización. Todos los estudios fueron realizados manteniendo un tamaño constante de pixel de 1,2 x 1,2 mm.

La identificación de los límites de los cuerpos vertebrales fueron ajustados por el operador en los niños de edad inferior a 6 años. Se utilizaron programas de software Lunar (versiones 3,4 y 3,5, Lunar corp., Madison, WI).¹²⁹

Dosis de radiación. Los estudios de irradiación en pacientes que han sido sometidos a exploraciones DXA confirman que la dosis del paciente es pequeña comparada con la sometida mediante otros procedimientos diagnósticos que utilizan radiaciones ionizantes. El término utilizado para expresar la dosis sometida al paciente es la "dosis efectiva", que es definida como la dosis uniforme a la que se somete el cuerpo entero del paciente sobre la base del riesgo equivalente de los efectos carcinógenos y genéticos de la radiación.

Se pueden comparar las dosis efectivas en distintos casos, tanto el tipo de exposición como la dosis efectiva, μSv (sobrecarga radiactiva natural anual/2,440; proyección lateral de la columna lumbar/700; topograma lateral de la columna lumbar/30; medición del CMO con TAC/30; radiografía AP de tórax/50; vacaciones durante 4 semanas a 2000 m de altura/50; vuelo Munich-New York ida y vuelta/80; medición del CMO con DXA /1)

La dosis efectiva recibida del equipo Lunar DPX-L en la exploración de columna y cadera es la siguiente:

Geometría del haz:	haz lineal
Dosis efectiva:	0.06 μSv
Velocidad:	750 μA media (5m)

La dosis promedio con el tiempo es muy baja cuando el operador se sitúa a 1 m del punto donde se explora al paciente.

Interpretación de resultados. Para ser clínicamente útiles, los resultados de densitometría mineral ósea para pacientes individuales deben ser comparados con valores similares obtenidos en la población normal de referencia. La población de referencia es usualmente descrita en términos de la densitometría mineral ósea media y las desviaciones estándar para edad, sexo y

raza. Los informes de los fabricantes incluyen una gráfica de normalidad en la cual la densitometría mineral ósea del paciente y la edad quedan representadas con respecto a la población de referencia. Estas representaciones dan una rápida y clara interpretación de los hallazgos del estudio.

Puntuación Z (Z-score). Se trata de la comparación con los valores medios de densitometría mineral ósea y desviación estándar (DE) para la población sana de referencia, pero en este caso se trata de un grupo de población de similares características a las del paciente en cuanto a edad y sexo. Este tipo de comparación se expresa en forma de desviaciones estándar y tiene por tanto en cuenta la variabilidad interpoblación. Las gráficas de normalidad incluyen en los densitómetros Lunar unos límites de ± 1 DE. En edades pediátricas es la forma adecuada de estimar las mediciones de densitometría mineral ósea.

Utilizamos las tablas de CMO, DMO y DMOv de Yeste et al ⁴⁸ y Del Rio et al ⁴⁹.

Estimación de la densidad mineral ósea lumbar (g/cm^2). Los valores obtenidos de contenido mineral óseo fueron corregidos por el área de la superficie vertebral, y expresados como valores de densitometría mineral ósea. Con objeto de obviar al máximo el impacto que diferentes alturas tienen sobre resultados obtenidos, el contenido mineral total se divide por el área proyectada de tres cuerpos vertebrales en la zona lumbar (L2-L4), y los resultados se expresan como gramos de hidroxapatita/ cm^2 (densitometría mineral ósea). En realidad, los gramos de hidroxapatita no deberían dividirse por el área de los cuerpos vertebrales, sino por su volumen. Sin embargo, el cálculo del volumen es difícil y puede estar sometido a errores, mientras que el cálculo del área es más preciso, motivo por el cual en clínica se utiliza generalmente este procedimiento. Además este método es útil en poblaciones en crecimiento, para valorar cambios en la masa ósea secundarios a cambios en el contenido mineral de la matriz ósea.

EVALUACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL

Factores evaluados.

1.- Estatus alimentario de vitamina D. Para calcular el aporte de calcio y vitamina D en la dieta, y la evaluación de la exposición a la radiación solar, utilizamos el cuestionario publicado por Garabédian et al ¹⁸, que es el siguiente:

a) Evaluación de la exposición a la radiación solar.

1. ¿Se ha expuesto durante el año previo (de junio a septiembre), en actividades de jardinería, actividad deportiva-juegos al aire libre, vacaciones en la playa, montaña, etc.?

Cabeza ()	Cabeza, brazos, piernas ()	Cuerpo entero ()
<i>0 puntos</i>	<i>1 punto</i>	<i>2 puntos</i>

2. Esa exposición, ¿fue durante la franja horaria de 12-16 horas ?

No ()	Quizás ()	Sí ()
<i>0 puntos</i>	<i>1 punto</i>	<i>2 puntos</i>

3. El tiempo total de exposición (entre el 1 de junio y el 30 de septiembre) fue de:

1 semana o menos ()	Más de una semana ()
<i>0 puntos</i>	<i>2 puntos</i>

4. El lugar de exposición fue en:

Ciudad ()	Campo ()	Montaña-mar ()
<i>1 punto</i>	<i>2 puntos</i>	<i>3 puntos</i>

5. ¿Se ha utilizado una crema solar con IP > a 15 ?

Si ()	No ()
<i>-1 punto</i>	<i>0 puntos</i>

Nota. El valor máximo posible en este cuestionario es de 9 puntos.

b) Evaluación del aporte de vitamina D.

1. ¿Se consumen pescados frescos o congelados?

Sardina, salmón, arenque, trucha

No ()	1-2/mes ()	1/ semana ()	2 ó más/semana ()
<i>0 puntos</i>	<i>2 puntos</i>	<i>6 puntos</i>	<i>12 puntos</i>

Angula, fletan, ostras (docena), bacalao, atún

No ()	1-2/mes ()	1/semana ()	2 ó más/semana ()
<i>0 puntos</i>	<i>1 puntos</i>	<i>2 puntos</i>	<i>4 puntos</i>

2. ¿Se consumen pescados ahumados o marinados?

Salmón

No ()	1-2/mes ()	1/semana ()	2 ó más/semana ()
<i>0 puntos</i>	<i>2 puntos</i>	<i>4 puntos</i>	<i>8 puntos</i>

Arenque, bacalao, trucha

No ()	1-2/mes ()	1/semana ()	2 ó más/semana ()
<i>0 puntos</i>	<i>1 puntos</i>	<i>2 puntos</i>	<i>4 puntos</i>

3. ¿Se consumen pescados en conserva?

Sardina, arenque

No ()	1/semana ()	2/semana ()	3 ó más/semana ()
0 puntos	2 puntos	4 puntos	8 puntos

Atún, bacalao, anchoa

No ()	1/semana ()	2/semana ()	3 ó más/semana ()
0 puntos	2 puntos	4 puntos	8 puntos

4. ¿Se consumen huevos (No. consumido)?

<2/semana ()	2-5/semana ()	6-10/semana ()	>10/semana ()
0 puntos	2 puntos	5 puntos	7 puntos

5. ¿Se consumen alimentos que contienen huevo?

Sandwiches, pastelería, briox

<2/semana ()	2-5/semana ()	6-10/semana ()	>10/semana ()
0 puntos	1 punto	2 puntos	3 puntos

6. ¿Se consume charcutería, despojos-vísceras?

No ()	1-3/semana ()	4-6/semana ()	> 6/semana ()
0 puntos	0,5 puntos	1 punto	1,5 puntos

7. ¿Se consumen champiñones?

No ()	1/mes ()	1/semana ()
0 puntos	1 punto	3 puntos

Nota. El valor máximo de puntos posible es de 51,5 puntos.

c) Evaluación del aporte de calcio.

1. ¿Se consume leche (en sus diversas presentaciones)?

No ()	no. de vasos por semana (1 vaso= 300 ml) ()
0 puntos	anotar el no. de vasos multiplicado por 3 = puntos

2. ¿Se consumen aguas minerales (contenido cálcico; Vittel source hepar) ?

No ()	no. de vasos por semana (1 vaso= 100 ml) ()
0 puntos	anotar el no. de vasos multiplicado por 0,5 = puntos

3. ¿Se consumen yogurt, cremas, helados (2 bolas), flan (125 ml)?

No ()	1/semana ()	2-5/semana ()	6 ó más/semana ()
0 puntos	1 punto	5 puntos	9 puntos

4. ¿Se consumen Petits Suisses (30 gramos)?

No ()	1/semana ()	2-5/semana ()	6 ó más/semana ()
0 puntos	0,5 puntos	2 puntos	4 puntos

5. ¿Se consumen huevos, carnes, pescados (1 porción= 100 gr)?

< 3 veces/semana ()	3-7/semana ()	8 ó más/semana ()
0 puntos	0,5 puntos	1 punto

6. ¿Se consume chocolate con leche o blanco (1 tableta= 100 gr)?
- | | | | |
|----------|-------------------------|---------------------|--------------|
| No () | 1-2 tabletas/semana () | 2-4 tabletas/semana | más de 4/sem |
| 0 puntos | 3 puntos | 6 puntos | 9 puntos |
7. ¿Se consume queso tierno tipo Burgos (100 gr)?
- | | | | |
|----------|--------------|----------------|--------------------|
| No () | 1/semana () | 2-5/semana () | 6 ó más/semana () |
| 0 puntos | 1 punto | 3 puntos | 6 puntos |
8. ¿Se consumen quesos tipo Camembert o fundidos (quesitos, Philadelphia [1 porción = 30 gr])?
- | | | | |
|----------|--------------|----------------|--------------------|
| No () | 1/semana () | 2-5/semana () | 6 ó más/semana () |
| 0 puntos | 1 punto | 4 puntos | 7 puntos |
9. ¿Se consume queso seco tipo Manchego o Gruyère (1 porción = 30 gr)?
- | | | | |
|----------|--------------|----------------|--------------------|
| No () | 1/semana () | 2-5/semana () | 6 ó más/semana () |
| 0 puntos | 2 punto | 8 puntos | 15 puntos |
10. ¿Se consumen patatas fritas, legumbres (1 porción = 200 gr)?
- | | | | |
|----------|----------------|----------------|--------------------|
| No () | <3 /semana () | 3-7/semana () | 8 ó más/semana () |
| 0 puntos | 2 puntos | 4 puntos | 8 puntos |
11. ¿Se consume pan (1 porción = 100 gramos), o frutas (1 porción= 150 gramos)?
- | | | |
|---------------------|----------------|--------------------|
| <3 veces/semana () | 3-7/semana () | 8 ó más/semana () |
| 0 puntos | 1 punto | 2 puntos |

Nota: El valor máximo posible de puntos es de 60 a 120 puntos.

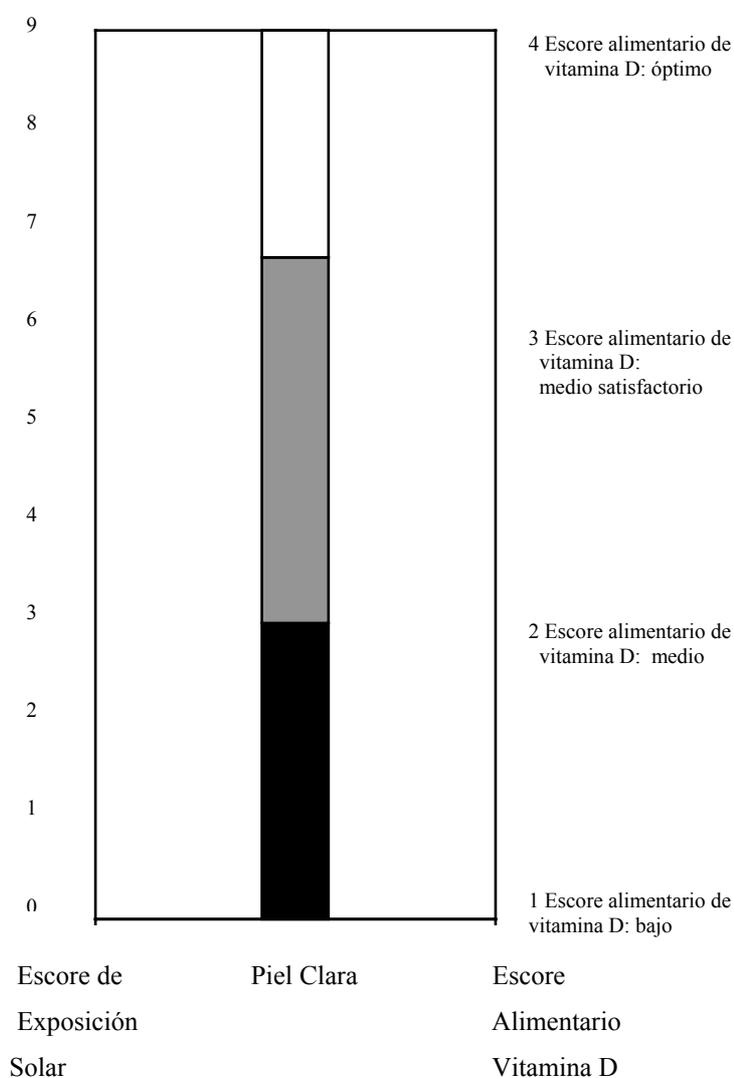
Con respecto al cuestionario sobre el aporte de vitamina D, 1 punto equivale a 2,5 µg o 100 UI de vitamina D por semana. Se considera bajo el aporte cuando este es <5,6 puntos (< 80 UI/día); aporte medio cuando está entre 5,6 y 14 puntos (80 a 200 UI/ día); alto cuando es > 14 puntos (>200 UI/día). Con respecto al aporte de calcio, 1 punto equivale a 120 mg de calcio/semana. Se considera que el aporte es bajo cuando este es <24 puntos (400 mg/día); medio-alto cuando este es >24 puntos (>400 mg/día).

La producción endógena de vitamina D se efectúa por la conversión de 7-dehicoesterol en previtamina D en las capas profundas de la epidermis. Esta conversión necesita de la exposición de la piel a una radiación ultravioleta de longitud de onda entre 290 y 315 nm y de intensidad suficiente. La presencia de estos rayos dentro de la luz solar depende de la hora del día, siendo esta máxima cuando el sol está en su zenit. Esto depende también de la estación del año y de la latitud; así tenemos que la radiación ultravioleta del sol permite la producción de vitamina D durante todo el año a una latitud de 20-30° (Sur de EU, Marruecos, Mauritania, Norte de México [Monterrey], etc.), y que la radiación eficaz se encuentra solamente entre los meses de marzo a octubre en una latitud de 40-50° (Norte de EU, Canada, Francia, Norte de España [Barcelona]). Se estima que una exposición del 30% de la superficie corporal (cara, brazos y piernas) o solamente de la cara, brazos y manos, que corresponde a un 12% de la superficie corporal, puede ser suficiente. Con respecto a la duración de la exposición, en condiciones de radiación óptima, una duración de 10 a 15 minutos de exposición puede ser suficiente.

Para determinar el escore alimentario de vitamina D con los resultados de este cuestionario, utilizamos el siguiente escore determinado por Garabédian et al.¹⁸:

Cálculo del aporte de vitamina D	Cálculo del aporte de Calcio	Escore alimentario de vitamina D
Inferior a 5,6 puntos	Indiferente	1. Bajo
Entre 5,6 y 14 puntos	Menor o igual a 24 puntos	2. Medio
Entre 5,6 y 14 puntos	Mayor a 24 puntos	3. Medio satisfactorio
Superior a 14 puntos	Indiferente	4. Óptimo

Posteriormente, para determinar el estatus de vitamina D en nuestros pacientes (de piel clara) utilizamos la escala de evaluación propuesta por Garabédian et al.¹⁸, que es la siguiente:



Al relacionar las dos escalas de escore, si la columna central se interseca en el área □ indica un estatus de vitamina D satisfactorio, ■ estatus de vitamina D medio, ■ estatus de vitamina D pobre.

2.- Circunferencia de la mitad del brazo y de los pliegues cutáneos.

La medición del espesor de grasa o de la piel puede ser práctica en humanos, aunque su validez depende de la exactitud de las técnicas cuantitativas y de la repetición de las mediciones en un lapso dado. La medición mencionada basa las estimaciones de grasa corporal total en la suposición de que la mitad de ella está en el plano subcutáneo. La exactitud disminuye conforme aumenta la obesidad.

Si se desea información más completa sobre la composición real del cuerpo, cabe obtener más datos antropométricos como serían mediciones adicionales de los pliegues cutáneos y de circunferencias.

Con respecto a las circunferencias, estas pueden medirse en cintura/cadera (la razón cintura/cadera diferencia entre la obesidad androide y la ginecoide en los niños); circunferencia de la cabeza (útil en niños menores de tres años, pero más bien como indicador de anomalías no nutricionales); circunferencia de la pantorrilla (esta es más recomendable al combinarse con otras medidas antropométricas para calcular el peso corporal de los ancianos); y la circunferencia de la mitad del brazo.

a) Circunferencia de la mitad del brazo (CMB).

Se mide al situar un punto a la mitad entre el acromion del omóplato y el olécranon en el codo, y posteriormente medir la circunferencia del brazo en centímetros en dicho punto medio, utilizando una cinta métrica decimal flexible.

Los sitios identificados como los que mejor reflejan la adiposidad del cuerpo son: la zona sobre el tríceps y el bíceps, debajo de la escápula, por arriba de la cresta ilíaca (suprailíaca) y en la mitad superior del muslo. Las mediciones sobre el tríceps y la subescapular son las más útiles porque en tales sitios pueden practicarse las técnicas y estándares completos de evaluación.

Para la medición exacta de los pliegues cutáneos se deben considerar las siguientes recomendaciones básicas:

- 1) Tomar la medición del pliegue cutáneo directamente sobre la piel, es decir, sin ropa de por medio.
- 2) Tomar y sostener el pliegue cutáneo con los dedos de una mano, mientras se mide el pliegue sostenido por la otra.

- 3) Tomar 3 veces la medida del pliegue cutáneo en cada sitio. El promedio de esas 3 mediciones es la medida de dicho pliegue cutáneo.
- 4) Localizar y medir cada pliegue con cuidado, ya que los resultados pueden variar si las mediciones no se toman exactamente en los sitios apropiados.

b) Pliegue cutáneo sobre el tríceps (PCT).

Se mide en un punto sobre este músculo que esté en una línea media entre el acromion de la escápula y el olécranon en el codo, en la cara posterior del brazo; el brazo se sostiene en sentido vertical y el pliegue queda paralelo al eje longitudinal de la extremidad.

c) Pliegue cutáneo subescapular (PCS).

Se mide en un punto que está a 2 ó 3 cm hacia la línea media, por debajo del ángulo inferior de la escápula, en un ángulo de 45° con referencia a la vertical, y con el brazo sostenido en sentido vertical.

Dado que el valor de la CMB es la suma de los compartimientos grasa y muscular en el brazo, se han ideado fórmulas para estimar el área muscular y el área grasa del brazo, utilizando el pliegue cutáneo del tríceps, mediante el nomograma de Gurney y Jelliffe. O bien con las siguientes fórmulas, que fueron las que utilizamos para calcular el área muscular del brazo:

$$1.-\text{área del brazo (cm}^2) = \frac{\text{perímetro del brazo}}{4 \pi}$$

$$2.- \text{área muscular (cm}^2) = \frac{(\text{perímetro del brazo} - \text{pliegue cutáneo tríceps})^2}{4 \pi}$$

$$3.- \text{área grasa del brazo (cm}^2) = 1 - 2$$

El conocimiento del valor de estas áreas constituye un instrumento útil en los estudios nutricionales, ya que se considera que el área muscular mide la reserva proteica, mientras que el área grasa estima indirectamente la reserva energética. A través de ellas se calcula el índice adiposo muscular, que es igual al cociente entre el área grasa y el área muscular, o el cociente adiposo muscular, que resulta de dividir el pliegue del tríceps por el perímetro del brazo. Estos indicadores tienen interés en el estudio de la malnutrición proteico-energética.¹²⁰

Para la medición de los pliegues cutáneos, se utilizó un Calibrador Manual Lange de Plicometría Cutánea, construido por Cambridge Scientific Industries, Inc, de Cambridge,

Maryland, EU, y para la valoración de resultados utilizamos las tablas de CMB, PCT y PCS de Hernández et al.¹²⁸

d) Determinación de la masa grasa total corporal a partir de la medición de los pliegues subcutáneos.

A partir de los pliegues determinados mediante antropometría se determina la densidad corporal a través de ecuaciones obtenidas en estudios de referencia. Una vez conocida la densidad corporal y mediante otras ecuaciones se estima, posteriormente, la cantidad de grasa del individuo.

En pediatría, las ecuaciones más utilizadas para determinar la densidad corporal a partir del sumatorio de cuatro pliegues (bicipital, tricípital, subescapular y suprailíaco) son las propuestas por Brook realizadas sobre niños de 1 a 11 años. Dichas fórmulas fueron las que utilizamos.¹²¹

Niños de 1 a 11 años: $D = 1,1690 - 0,0788 \log \sum \text{cuatro pliegues subcutáneos}$

Niñas de 1 a 11 años: $D = 1,2063 - 0,0999 \log \sum \text{cuatro pliegues subcutáneos}$

Para niños mayores a 11 años, disponemos de las ecuaciones de Durnin, que son las siguientes:

Niños de 12 a 16 años: $D = 1,1533 - 0,0643 \log \sum \text{cuatro pliegues subcutáneos}$

Niñas de 12 a 16 años: $D = 1,1369 - 0,0598 \log \sum \text{cuatro pliegues subcutáneos}$

Hombres mayores de 17 años: $D = 1,161 - 0,0632 \log \sum \text{cuatro pliegues subcutáneos}$

Mujeres mayores de 17 años: $D = 1,1581 - 0,0720 \log \sum \text{cuatro pliegues subcutáneos}$

* D (densidad). Los pliegues se expresan en milímetros.

A partir de la estimación de la densidad corporal calculamos el porcentaje de grasa presente en el organismo mediante diferentes ecuaciones. Las ecuaciones que utilizamos fueron las siguientes:

Ratburn & Pace (1945) $\% \text{grasa} = ([5,548 / D] - 5,044) \times 100$

Siri (1956) $\% \text{grasa} = ([4,95 / D] - 4,5) \times 100$

Brozek et al (1963) $\% \text{grasa} = ([4,570 / D] - 4,142) \times 100$

Sin embargo, si la suma de PCT y PCS es mayor a 35 mm, y el paciente tiene entre 8 y 18 años, se debe utilizar la siguiente fórmula propuesta por Slaughter et al¹⁷:

Hombres: 0,783 (tríceps + subescapular) + 1,6
 Mujeres: 0,546 (tríceps + subescapular) + 9,7

e) Índice nutricional.

Se basa en la comparación de la relación simple del peso y la talla del paciente con la relación del peso y la talla medios para la correspondiente edad y sexo. La fórmula que utilizamos fue la siguiente ¹²⁰:

$$\frac{\text{Peso actual} / \text{Talla actual}}{\text{Peso medio} / \text{Talla media}} \times 100$$

El valor de este índice permite diferenciar cuatro situaciones:

- inferior a 90: malnutrición
- de 90 a 110: normal
- de 110 a 120: sobrepeso
- superior a 120: obesidad.

3.- Se realizaron las siguientes determinaciones bioquímicas en el Laboratorio Central del Hospital Universitario Vall d'Hebron, utilizando las metodologías habituales:

- a) Determinaciones bioquímicas sanguíneas;** calcio total, fósforo, magnesio, metabolitos de vitamina D, PTH, IGF-I, creatinina, urea y albúmina.
- b) Parámetros bioquímicos de metabolismo óseo;**
- 1.- Parámetros de formación ósea (fosfatasa alcalina, osteocalcina y fosfatasa alcalina ósea).
 - 2.- Parámetros de resorción ósea (el cociente calcio en orina/creatinina en orina).
- c) Los niveles de hemoglobina, ferritina, transferrina, saturación de transferrina, ácido fólico, vitamina B12, vitamina A, vitamina E.**

4.- Investigación de los siguientes aspectos de la historia clínica:

- a) Evolución del z score de peso y talla, desde el momento del trasplante hasta el día del estudio.
- b) Presencia de complicaciones, episodios de rechazo, retrasplante u otro evento que motivara la estancia hospitalaria y por consecuencia la inmovilización del paciente.
- c) Inmunosupresor primario utilizado (ciclosporina o tacrolimus).
- d) Terapia con esteroides (dosis, régimen, duración de la terapia).
- e) Función hepática actual; BT, AST, ALT, GGT, Quick (tiempo de protrombina).
- f) Presencia de función renal y función hepática anormal al cumplir el primer año postrasplante.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para evaluar la influencia que tienen sobre el crecimiento los diversos factores estudiados, realizamos el **análisis estadístico bivariable** solamente para los primeros 4 años postrasplante, ya que al dividir la población en 2 ó 3 grupos (dependiendo del factor estudiado), después de los 4 años en ocasiones quedaban grupos muy pequeños.

La prueba de Kolmogorov-Smirnov y la prueba P-P Plot se utilizaron para confirmar la distribución normal de los datos.

Cuando los datos estaban distribuidos normalmente, utilizamos las siguientes pruebas **paramétricas**: t de Student, ANOVA de medidas repetidas (análisis de varianza).

Cuando los datos no estaban distribuidos normalmente, utilizamos las siguientes pruebas **no paramétricas**: pruebas de Kruskal-Wallis, Chi-2, Fisher, Kaplan-Meier.

Se consideraron como estadísticamente significativas las diferencias entre los grupos cuando los valores de **P** eran $< 0,05$; y marginalmente significativas cuando el valor de **P** estaba entre 0,05 y 0,099.

El análisis estadístico se realizó en el programa SPSS versión 10,0 con la colaboración del Servicio de Estadística de Medicina Preventiva, del Hospital Vall d'Hebron.

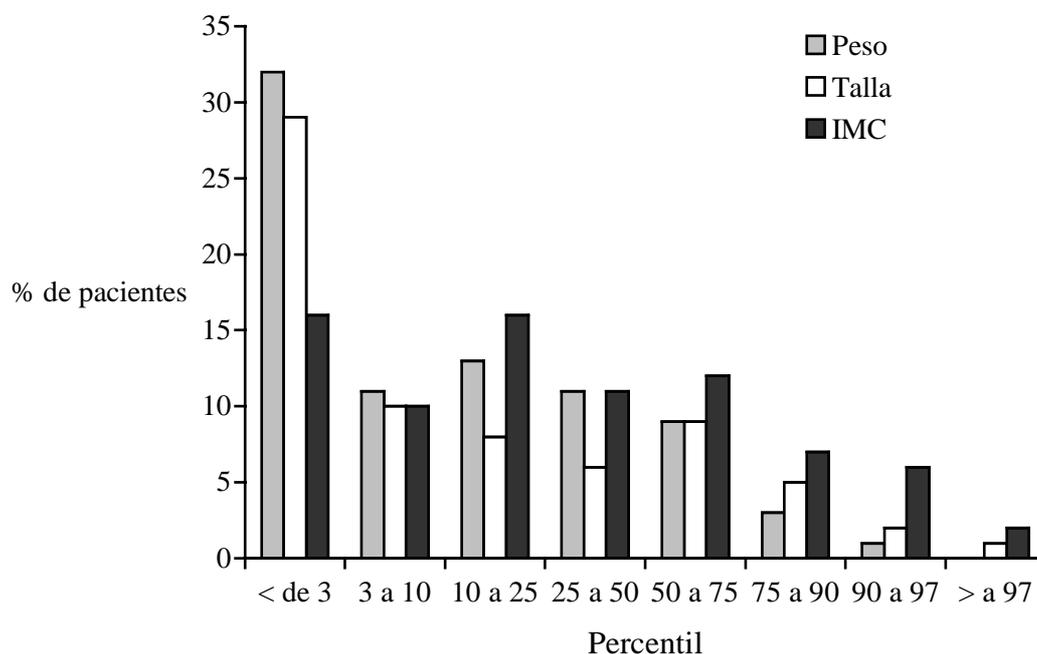
RESULTADOS

1.- EVALUACIÓN DEL CRECIMIENTO.

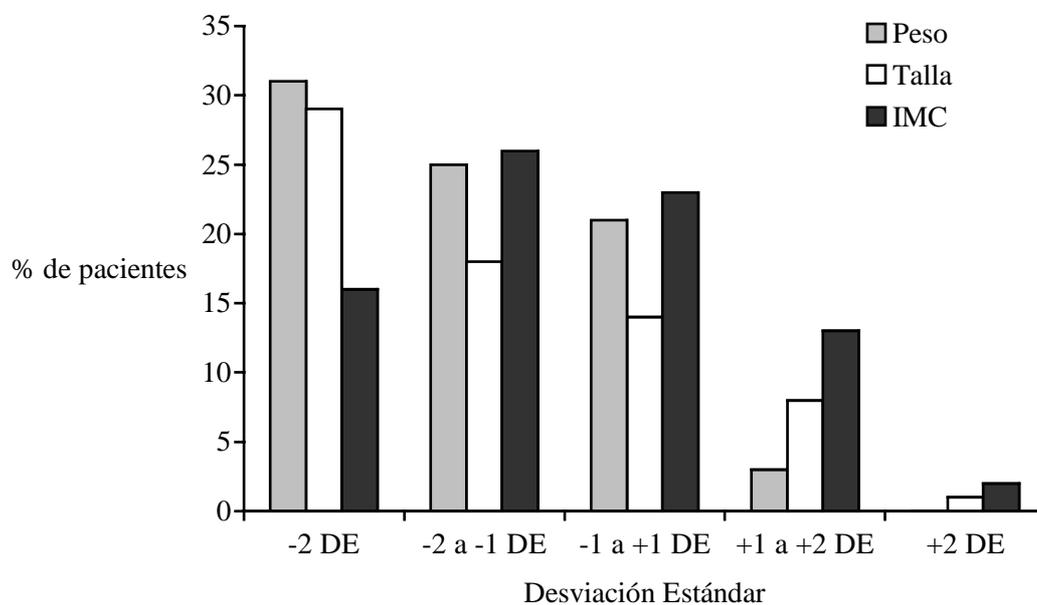
1.1. Resultados generales.

Se muestra la distribución de peso, talla e IMC al momento del trasplante, del grupo estudiado. Es importante observar que 32% tenía peso por debajo del percentil 3 (z escore menor de $-2,0$), y 28% tenía talla también por debajo del percentil 3 (z escore menor de $-2,0$). Gráfica 2 y 3.

Gráfica 2. Distribución por percentiles de peso, talla e IMC previo al trasplante; n=80



Gráfica 3. Distribución por z escore de DE de Peso, Talla e IMC previo al trasplante; n=80



Se obtuvieron los datos para este estudio de forma retrospectiva de un total de 10 niños por un año, 7 por 2 años, 10 por 3 años, 4 por 4 años, 3 por 5 años, 5 por 6 años, 8 por 7 años, 4 por 8 años, 6 por 9 años y 23 por 10 años (el promedio de seguimiento retrospectivo fue de 6,08 años). Tabla 4 y gráfica 4.

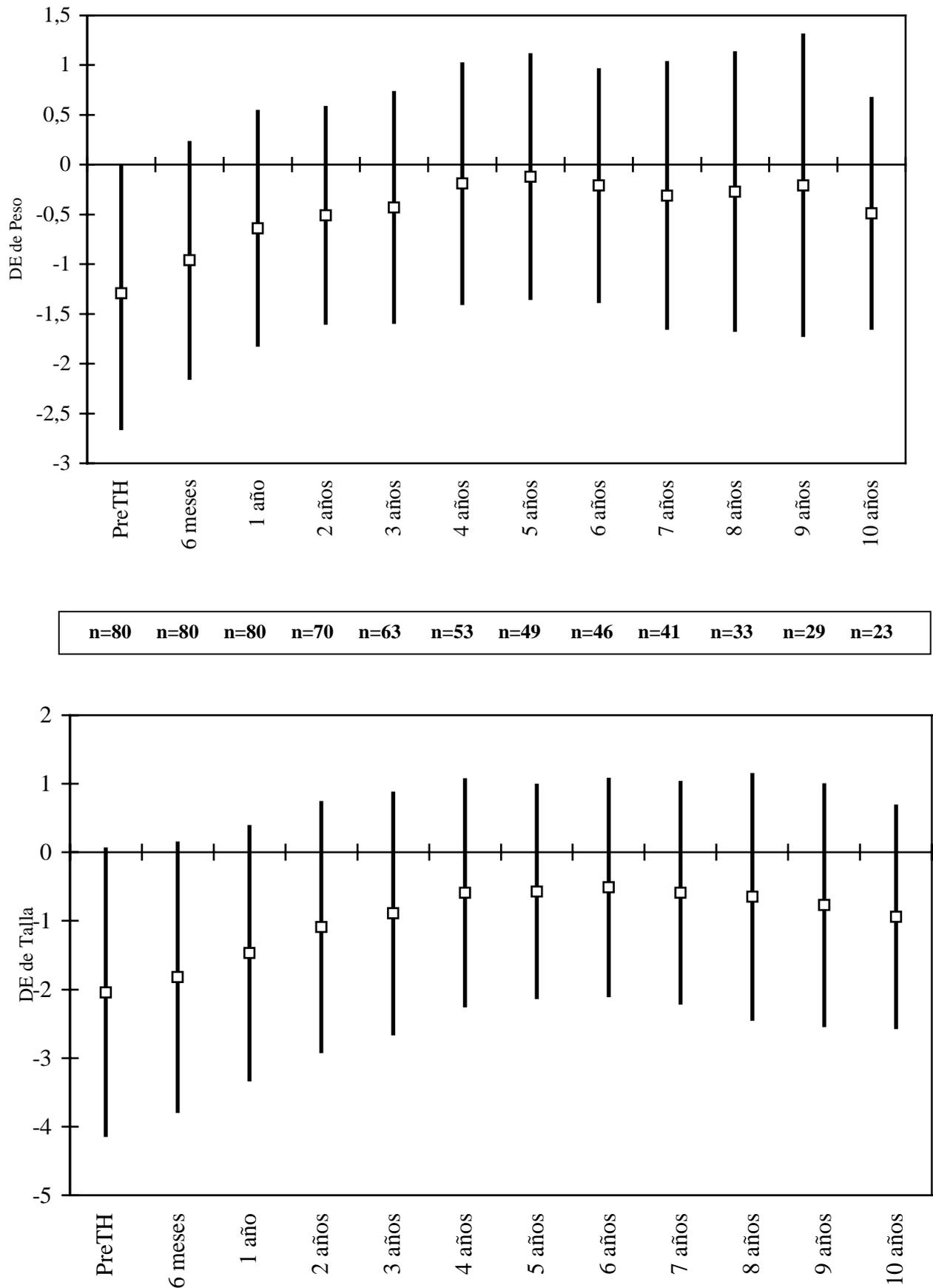
Es importante observar que el grado de retraso de crecimiento de talla era más importante que el de peso (z score de talla de $-2,04$ versus z score de peso de $-1,33$). Además que el grado de recuperación a los dos años fue más importante en la talla (z score de talla $-1,09$ versus z score de peso de $-0,51$, con diferencias de $0,95$ y $0,82 \Delta$ DE respectivamente).

También es importante ver que en ningún momento la media general del grupo estuvo por arriba del z score 0,0. A los 5 años, el z score de peso fue de $-0,12$, y a los 6 años el z score de talla fue $-0,51$, que son los valores medios más próximos a 0,0 que presentó el grupo.

En cambio, el score de Zvel que a los 6 meses era de $-2,57$ aumentó de manera muy importante hasta $1,4$ a los 2 años, mostrando un crecimiento de recuperación satisfactorio (total de $3,97 \Delta$ DE).

Tiempo	TH	6 meses	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	6 años	7 años	8 años	9 años	10 años
Total	n=80	n=80	n=80	n=70	n=63	n=53	n=49	n=46	n=41	n=33	n=29	n=23
z score de peso												
media	-1.33	-0.96	-0.64	-0.51	-0.43	-0.19	-0.12	-0.21	-0.31	-0.27	-0.21	-0.49
mediana	-1.29	-1.04	-0.66	-0.46	-0.52	-0.24	-0.26	-0.28	-0.38	-0.44	-0.27	-0.25
DE	1.32	1.18	1.17	1.08	1.15	1.20	1.22	1.16	1.33	1.39	1.51	1.15
z score de talla												
media	-2.04	-1.82	-1.47	-1.09	-0.89	-0.59	-0.57	-0.51	-0.59	-0.65	-0.77	-0.94
mediana	-1.82	-1.62	-1.35	-0.94	-0.66	-0.67	-0.62	-0.24	-0.26	-0.32	-0.37	-0.58
DE	2.08	1.95	1.84	1.81	1.75	1.64	1.54	1.57	1.60	1.78	1.75	1.61
Score de Z vel												
Media		-2.57	-1,03	1.4	0.92	1.21	0.82	1.01	0.28	0.64	1.15	1.96
mediana		-3.06	-1.95	0.77	0.25	0.66	0.46	0.28	-0.11	-0.57	-0.07	1.33
DE		3.43	4.85	4.04	4.1	3.72	2.93	3.56	3.2	3.767	3.52	4.14

Tabla 4. Valores de z score de peso, z score de talla y score de Z vel de la población estudiada (n=80), expresados como Media, Mediana y DE.



Gráfica 4. Muestra los valores de z score de peso y talla expresados como Medias y DE, de todos los pacientes, durante el lapso de estudio retrospectivo (10 años).

Durante el estudio, hubo 16 pacientes que alcanzaron la edad de 18 años (11 mujeres y 5 hombres), motivo por el que en dicho momento se detuvo el análisis en ellos.

El z escore de peso al momento del trasplante hepático fue de $-1,15 \pm 1,06$ (14 de esos pacientes tenían un z escore menor de 0,0). Al llegar a los 18 años, el z escore fue $-0,33 \pm 1,53$ (9 pacientes continuaron con un z escore menor de 0,0).

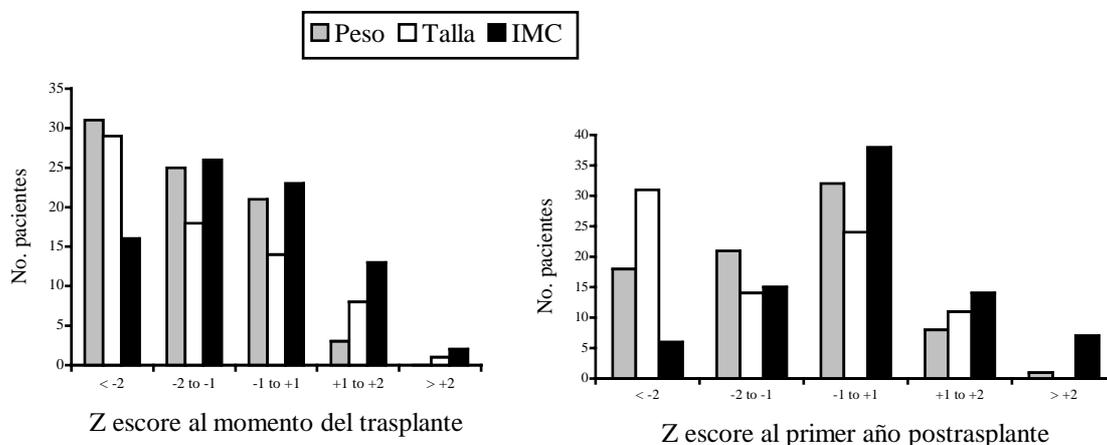
El z escore de talla al momento del trasplante hepático fue de $-1,93 \pm 2,11$ (12 de esos pacientes tenían un z escore menor de 0,0). Al llegar a los 18 años, el z escore fue $-0,69 \pm 2,19$ (9 pacientes continuaron con un z escore menor de 0,0).

Siete pacientes (44%) tuvieron un z escore de peso y talla menor de 0,0 al cumplir los 18 años.

En cuanto a los percentiles de crecimiento (peso, talla e IMC) en el primer año postrasplante dividimos en tres grupos los resultados, dependiendo de si hubo aceleración, deceleración o si se mantuvieron sin cambio (tabla 5). También se compara la distribución por z escore de peso, talla e IMC previo al trasplante y al primer año. Observamos una distribución normal en el IMC. Gráfica 5.

	Talla	Peso	IMC
Aceleración (n / %)	31/80	41/80	49/80
Sin cambio (n / %)	36/80	31/80	17/80
Deceleración (n / %)	13/80	8/80	14/80

Tabla 5. Análisis de percentiles de crecimiento al primer año postrasplante, comparándolos con los valores iniciales.

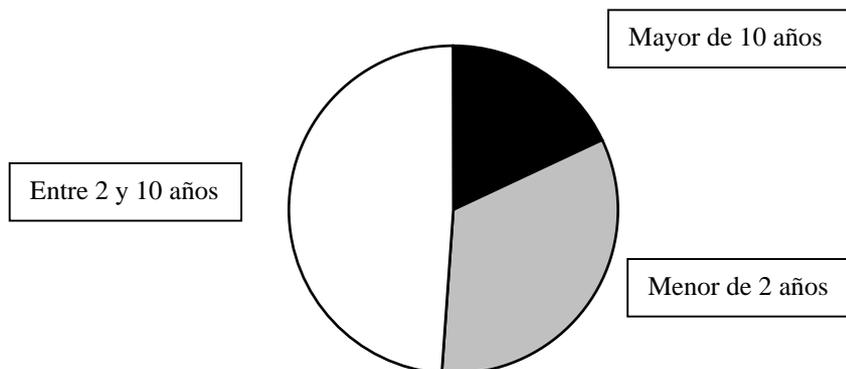


Gráfica 5. Distribución según los valores de z escore de peso, talla e IMC del grupo de pacientes (n=80) comparando dos momentos del estudio (al momento del trasplante versus el primer año postrasplante).

1.2. Influencia de los factores estudiados sobre el crecimiento.

1.2.1. Edad

De los pacientes estudiados, el 33% era menor de 2 años (n=27, edad promedio 1,09 años), el 49% tenía de 2 a 10 años (n=39, edad promedio 5,96 años), y el 18% era mayor de 10 años (n=14, edad promedio 13,86 años). Gráfica 6.



Gráfica 6. Distribución de los pacientes en tres grupos de edad.

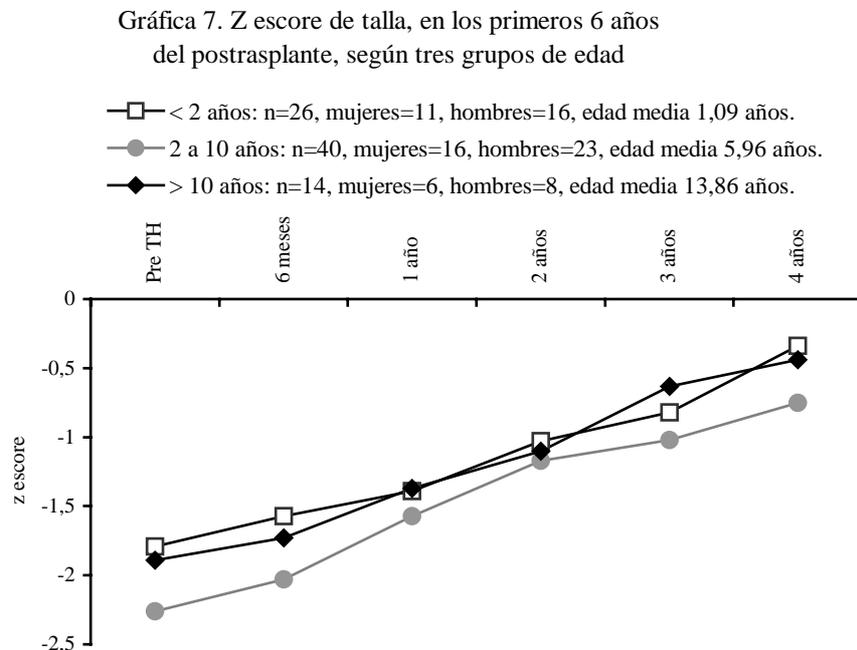
Comparamos los valores de z score de peso y talla de los tres grupos edad. Tabla 6.

	TH	6 meses	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	6 años
Z score de peso								
< 2 años	-1.66 n=26	-1.07 n=26	-0.67 n=26	-0.5 n=22	-0.48 n=19	-0.16 n=13	-0.05 n=13	-0.14 n=13
2 – 10 años	-1.18 n=40	-0.84 n=40	-0.53 n=40	-0.34 n=37	-0.28 n=34	-0.02 n=30	-0.17 n=29	-0.25 n=27
> 10 años	-1.13 n=14	-1.11 n=14	-0.89 n=14	-1.12 n=11	-0.81 n=10	-0.75 n=10	-0.04 n=7	-0.21 n=6
Z score de talla								
< 2 años	-1.79 n=26	-1.57 n=26	-1.39 n=26	-1.03 n=22	-0.82 n=19	-0.34 n=13	-0.29 n=13	-0.24 n=13
2 – 10 años	-2.26 n=40	-2.03 n=40	-1.57 n=40	-1.14 n=37	-1.02 n=34	-0.75 n=30	-0.75 n=29	-0.75 n=27
> 10 años	-1.81 n=14	-1.73 n=14	-1.37 n=14	-1.17 n=11	-0.63 n=10	-0.44 n=10	-0.36 n=7	-0.03 n=6

Tabla 6. Valores de z score de peso y talla expresados como Medias de los tres grupos de edad.

Z score de talla (Gráfica 7). Al momento del trasplante, hay una diferencia en la Media del z score del grupo de edad entre 2 y 10 años de más de 0,4 Δ DE, con respecto a los otros grupos.

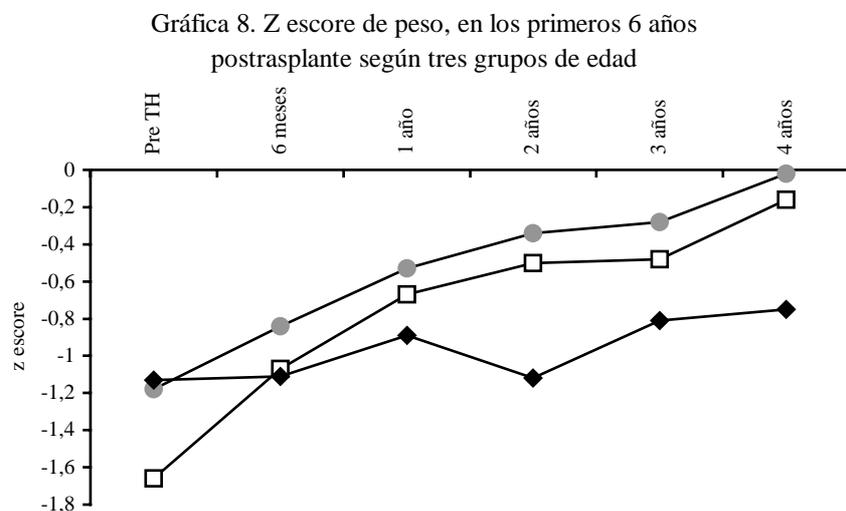
Sin embargo al año postrasplante esta diferencia desaparece. A partir del cuarto año, la Media del z score del grupo de edad entre 2 y 10 años es más de $0,3 \Delta$ DE por abajo de los valores de los otros dos grupos de edad. No encontramos diferencias significativas ($p=0,910$ y $0,904$) en los dos momentos mencionados.



Z score de peso (Gráfica 8). El grupo de menores de 2 años, tiene una Media del z score de más de $0,4 \Delta$ DE por abajo con respecto a los otros dos grupos de edad al momento del trasplante. Esta diferencia desaparece a los 6 meses.

Al segundo año existen más de $0,6 \Delta$ DE de diferencia del z score del grupo de mayores de 10 años con respecto a los otros grupos.

Encontramos diferencias marginalmente significativas ($p=0,074$ y $0,086$) en los dos momentos mencionados.



1.2.2. Sexo

Al comparar por sexo (mujeres n=43, edad promedio 6,5 años; hombres n=37, edad promedio 4,7 años) no encontramos diferencias significativas en el z score de peso y z score de talla en ningún momento. Tabla 7.

Al momento del trasplante los niños mostraban un retraso en el crecimiento de talla y peso discretamente mayor que las niñas; z score de talla -2,18 versus -1,93, y z score de peso -1,56 versus -1,14 respectivamente (p=0,973 para talla y p=0,24 para peso).

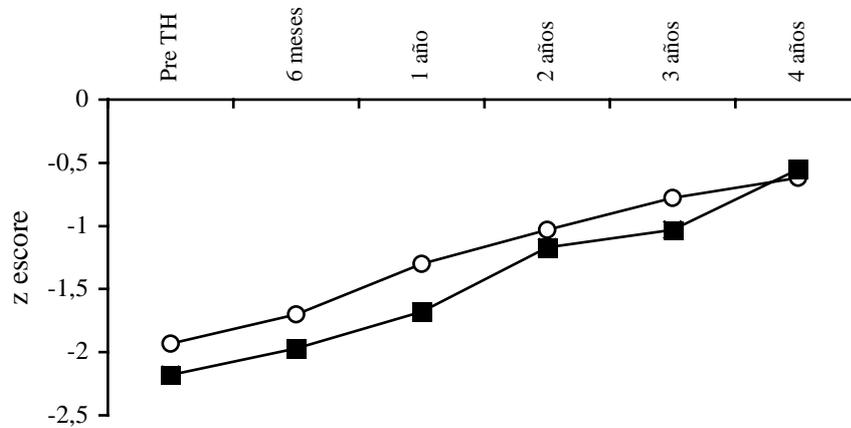
Al cumplir el segundo año postrasplante, el crecimiento mostrado por los niños fue discretamente mayor que el de las niñas; ganancia de 1,01 versus 0,9 Δ DE para la talla, y 0,98 versus 0,68 Δ DE para el peso (p=0,671 para talla y p=0,529 para peso). Gráfica 9 y 10.

	Pre TH	6 meses	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	6 años	7 años	8 años	9 años	10 años
Z score de talla												
Mujeres	n=43	n=43	n=43	n=37	n=34	n=31	n=27	n=24	n=21	n=16	n=16	n=13
Media	-1.93	-1.7	-1.3	-1.03	-0.78	-0.62	-0.53	-0.68	-0.76	-1.13	-1.18	-1.21
Hombres	n=37	n=37	n=37	n=33	n=29	n=22	n=22	n=22	n=20	n=17	n=13	n=10
Media	-2.18	-1.97	-1.68	-1.17	-1.03	-0.55	-0.62	-0.33	-0.40	-0.2	-0.26	-0.58
Z score de peso												
Mujeres	n=43	n=43	n=43	n=37	n=34	n=31	n=27	n=24	n=21	n=16	n=16	n=13
Media	-1.14	-0.91	-0.51	-0.46	-0.36	-0.24	-0.23	-0.35	-0.44	-0.45	-0.44	-0.44
Hombres	n=37	n=37	n=37	n=33	n=29	n=22	n=22	n=22	n=20	n=17	n=13	n=10
Media	-1.56	-1.03	-0.78	-0.58	-0.5	-0.13	0.01	-0.06	-0.16	-0.1	0.06	-0.55

Tabla 7. Z score de talla y z score de peso, dividido en dos grupos (por sexo), expresados como Medias.

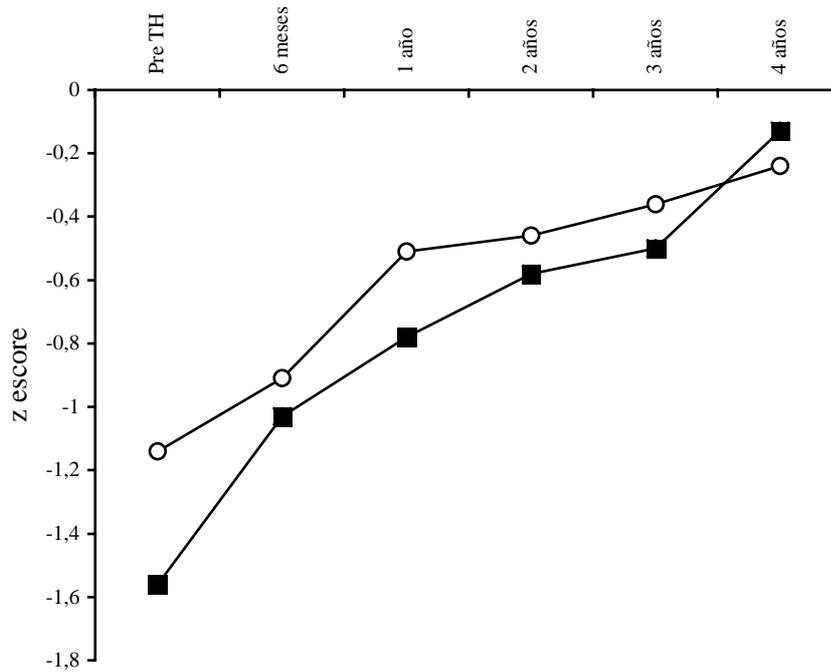
Gráfica 9. Z escore de talla de dos grupos, según el sexo

- Mujeres: n=43, edad media al momento del trasplante 6,5 años.
- Hombres: n=37, edad media al momento del trasplante 4,7 años.



Gráfica 10. Z escore de peso de dos grupos, según el sexo.

- Mujeres: n=43, edad media al momento del trasplante 6,5 años.
- Hombres: n=37, edad media al momento del trasplante 4,7 años.



1.2.3. Z score de talla y peso al momento del trasplante.

Primero comparamos dos grupos dependiendo el z score de talla al momento del trasplante. Tabla 8. Aquellos pacientes con un z score menor de $-2,0$ ($n=38$, edad promedio 5,41 años) y los que tenían un z score mayor de $-2,0$ ($n=42$, edad promedio 5,88 años). Al momento del trasplante había diferencia significativa entre ambos grupos de $3,28 \Delta DE$ ($-3,77$ versus $-0,49$ de z score; $p=0,0001$).

A los dos años postrasplante, continuaba la diferencia significativa entre ambos grupos ($p=0,0001$). El incremento mostrado por el primer grupo fue $1,49 \Delta DE$ de z score (de $-3,77$ a $-2,28$), mientras el mostrado por el segundo grupo fue $0,44 \Delta DE$ (de $-0,49$ a $-0,05$). Además este segundo grupo hacia el tercer año postrasplante mostró un z score mayor de $0,0$, en cambio el primer grupo en ningún momento tuvo valores mayores a $0,0$.

Así mismo para el z score de peso; menor de $-2,0$ ($n=27$, con edad promedio de 4,59 años), y mayor de $-2,0$ ($n=53$, edad promedio 6,20 años). Al momento del trasplante había diferencia significativa entre ambos grupos de $2,16 \Delta DE$ ($-2,76$ versus $-0,60$ de z score; $p=0,0001$). Continuo la diferencia significativa hacia los dos años postrasplante ($p=0,0001$).

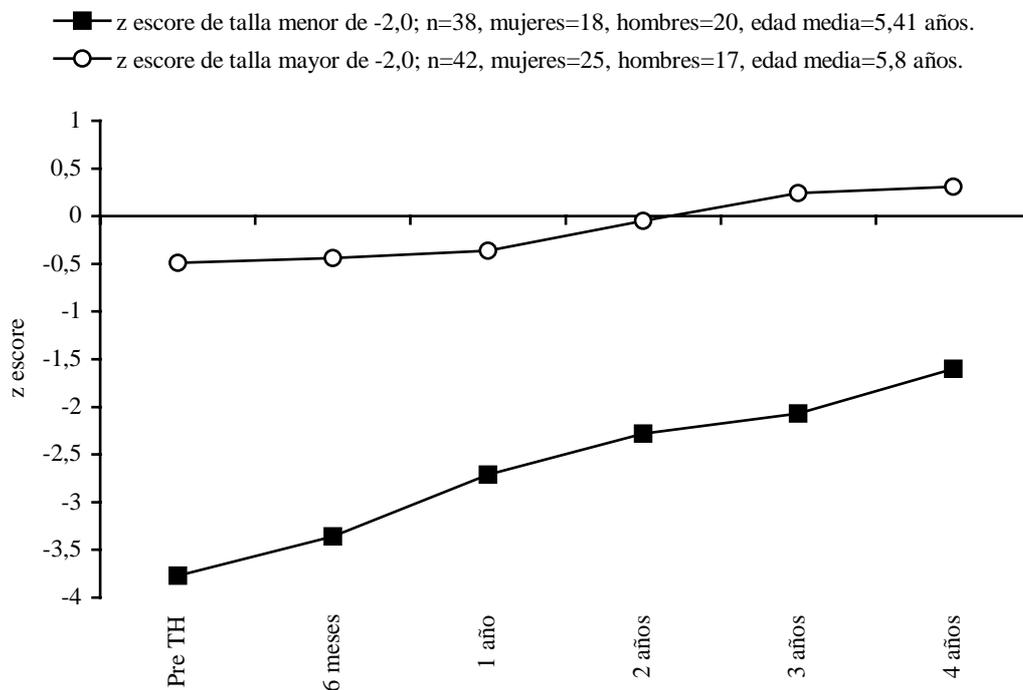
El primer grupo aumentó $1,46 \Delta DE$ (de $-2,76$ a $-1,3$), que fue mayor que el aumento del segundo grupo con $0,49 \Delta DE$ (de $-0,60$ a $-0,11$). Este segundo grupo hacia el tercer año mostró un valor de z score mayor de $0,0$, mientras el primer grupo en ningún momento lo logró.

Gráficas 11 y 12.

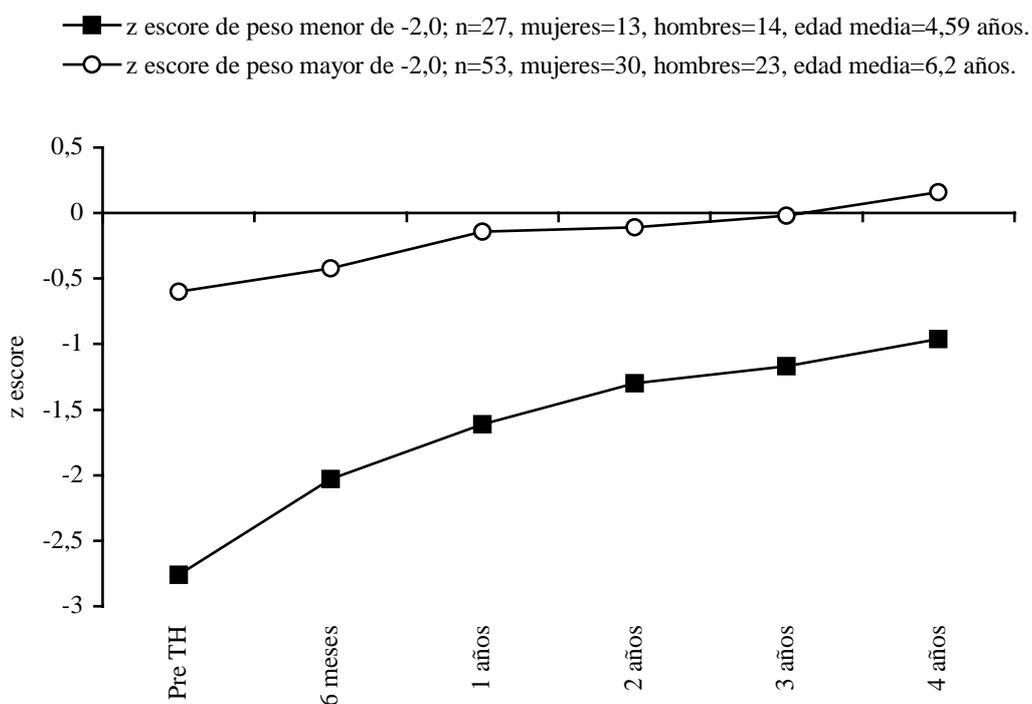
	TH	6 meses	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	6 años	7 años	8 años	9 años	10 años
Z score de talla menor de $-2,0$												
Pacientes	38	38	38	33	31	25	24	23	22	19	18	14
Media	-3.77	-3.36	-2.71	-2.28	-2.07	-1.6	-1.41	-1.29	-1.33	-1.3	-1.21	-1.57
Z score de talla mayor de $-2,0$												
Pacientes	42	42	42	37	32	28	25	23	19	14	11	9
Media	-0.49	-0.44	-0.36	-0.05	0.24	0.31	0.23	0.27	0.27	0.23	-0.04	0.04
Z score de peso menor de $-2,0$												
Pacientes	27	27	27	24	22	17	16	15	13	10	8	8
Media	-2.76	-2.03	-1.61	-1.3	-1.17	-0.96	-0.89	-0.99	-1.19	-1.21	-1.14	-1.07
Z score de peso mayor de $-2,0$												
Pacientes	53	53	53	46	41	36	33	31	28	23	21	15
Media	-0.60	-0.42	-0.14	-0.11	-0.02	0.16	0.25	0.16	0.1	0.14	0.14	0.18

Tabla 8. Z score de talla y z score de peso comparando dos grupos, dependiendo del valor al momento del trasplante (menor o mayor de $-2,0$). Valores expresados como Medias.

Gráfica 11. Z escore de talla de dos grupos según valor pretrasplante, menor o mayor de -2,0.



Gráfica 12. Z escore de peso de dos grupos según el valor pretrasplante, menor o mayor de -2,0.



Posteriormente dividimos en tres grupos dependiendo del valor del z score de talla y z score de peso al momento del trasplante. Aquellos con valor menor de $-2,0$ ($n=38$, edad promedio 5,41 años para talla; $n=27$, edad promedio 4,59 años para peso), entre $-2,0$ y $-1,0$ ($n=20$, edad promedio 6,27 años para talla; $n=21$, edad promedio 6,27 años para peso), y mayor de $-1,0$ ($n=22$, edad promedio 5,49 años para talla; $n=32$, edad promedio 6,16 años para peso).
Tabla 9.

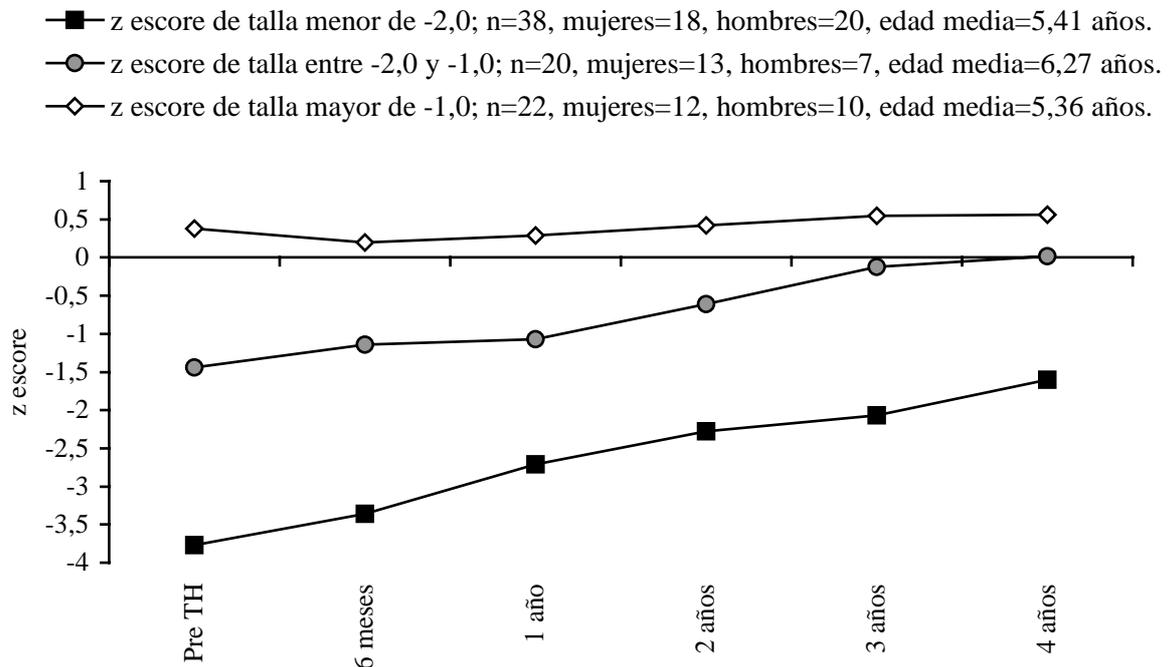
	TH	6 meses	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	6 años
Z score de talla menor de $-2,0$								
Pacientes	38	38	38	33	31	25	24	23
Media	-3.77	-3.36	-2.71	-2.28	-2.07	-1.6	-1.41	-1.29
Z score de talla entre $-2,0$ y $-1,0$								
Pacientes	20	20	20	17	15	13	11	11
Media	-1.44	-1.14	-1.07	-0.61	-0.12	-0.02	-0.22	-0.09
Z score de talla mayor de $-1,0$								
Pacientes	22	22	22	20	17	15	14	12
Media	0.38	0.2	0.29	0.42	0.55	0.56	0.58	0.6
Z score de peso menor de $-2,0$								
Pacientes	27	27	27	24	22	17	16	15
Media	-2.76	-2.039	-1.61	-1.3	-1.17	-0.96	-0.89	-0.99
Z score de peso entre $-2,0$ y $-1,0$								
Pacientes	21	21	21	18	16	15	14	14
Media	-1.44	-1.19	-0.78	-0.51	-0.35	0.11	0.25	0.34
Z score de peso mayor de $-1,0$								
Pacientes	32	32	32	28	25	21	19	17
Media	-0.05	0.09	0.29	0.16	0.2	0.26	0.31	0.07

Tabla 9. Valor de z score de talla y z score de peso de tres grupos, expresado como Media, dependiendo del valor al momento del trasplante.

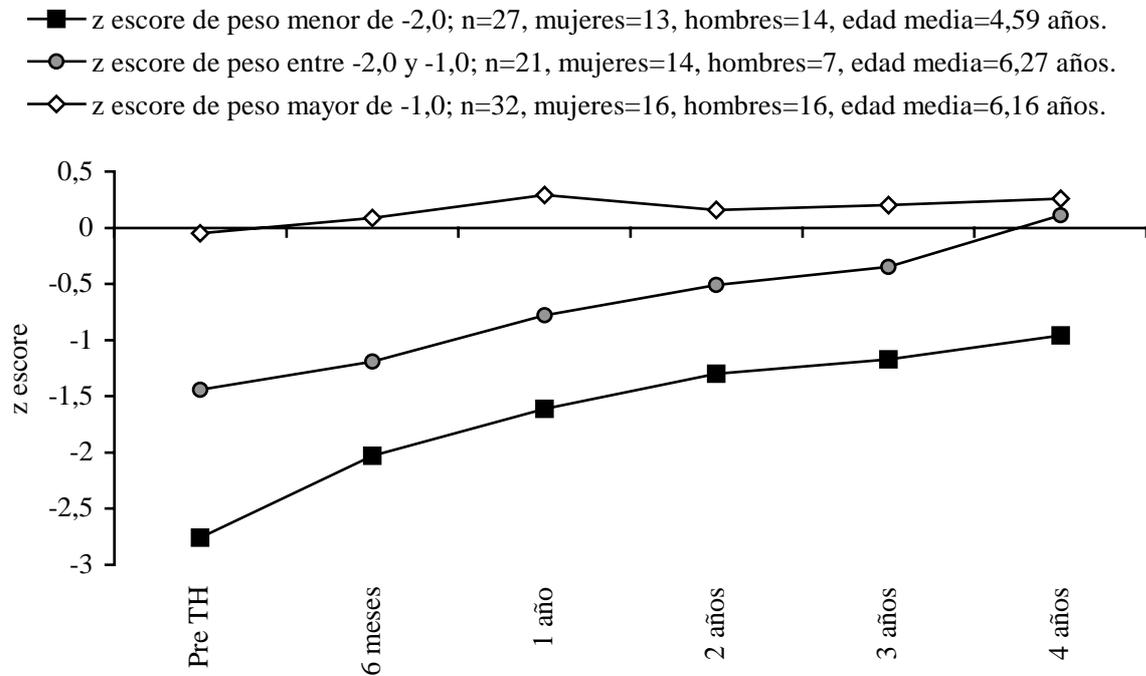
Encontramos que los pacientes que tienen el z score mayor a $-1,0$ al momento del trasplante, a los 6 meses presentan un valor mayor a 0,0 para peso (presentando 0,09 de z score), mientras que para la talla presentan una disminución del z score en los primeros 6 meses de 0,18 Δ DE (de 0,38 hacia 0,2 de z score), consiguiendo valores superiores a los iniciales hasta los 2 años (presentando 0,42 de z score).

Los pacientes que tienen el z score entre $-1,0$ y $-2,0$ al momento del trasplante, es a los 4 años en que el z score de talla es más cercano a 0,0 (presentando -0,02 de z score), mientras el z score de peso es mayor de 0,0 (presentando 0,11 de z score). Tabla 9 y gráficas 13 y 14.

Gráfica 13. Z escore de talla de tres grupos dependiendo del valor al momento del trasplante.



Gráfica 14. Z escore de peso de tres grupos dependiendo del valor al momento del trasplante.



1.2.4. Episodios de rechazo del injerto durante el primer año postrasplante.

Comparamos al grupo de los pacientes que presentaron ninguno o un episodio de rechazo del injerto durante el primer año postrasplante (n=51, con edad promedio 6,17 años), con aquellos que presentaron dos o más episodios de rechazo del injerto durante el primer año postrasplante (n=29, con edad promedio 4,87 años). Tabla 10.

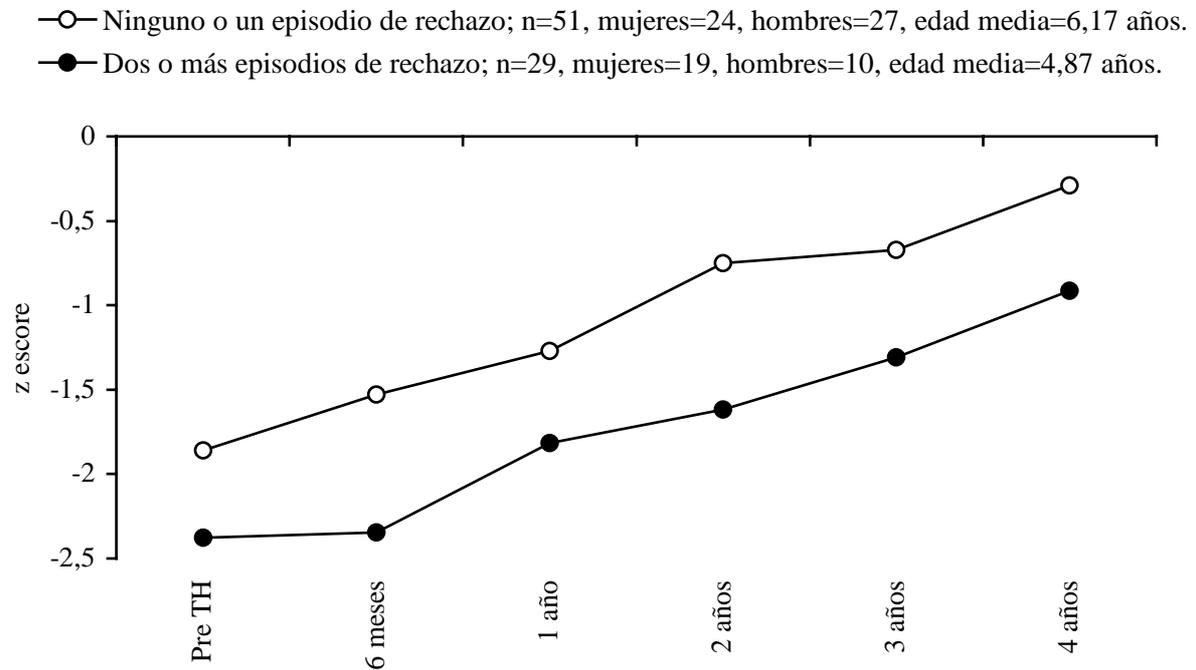
No encontramos diferencias significativas en los valores de z score al momento del trasplante, sin embargo, a los 2 años postrasplante, existen diferencias marginalmente significativas tanto en la talla (-0,75 versus -1,62 de z score; p=0,055), como en el peso (-0,38 versus -0,7 de z score; p=0,092). El aumento del z score de peso fue de 0,97 versus 0,59 Δ DE , y del z score de talla fue de 1,11 versus 0,76 Δ DE respectivamente. Gráficas 15 y 16.

Además, solamente el grupo con ninguno o un episodio de rechazo del injerto, presentó valores de z score de peso de 0,0 ó mayores después del cuarto año postrasplante, mientras el grupo de pacientes con dos o más episodios de rechazo del injerto fue a los 6 años cuando presentó valores de z score más cercanos a 0,0. Tabla 10.

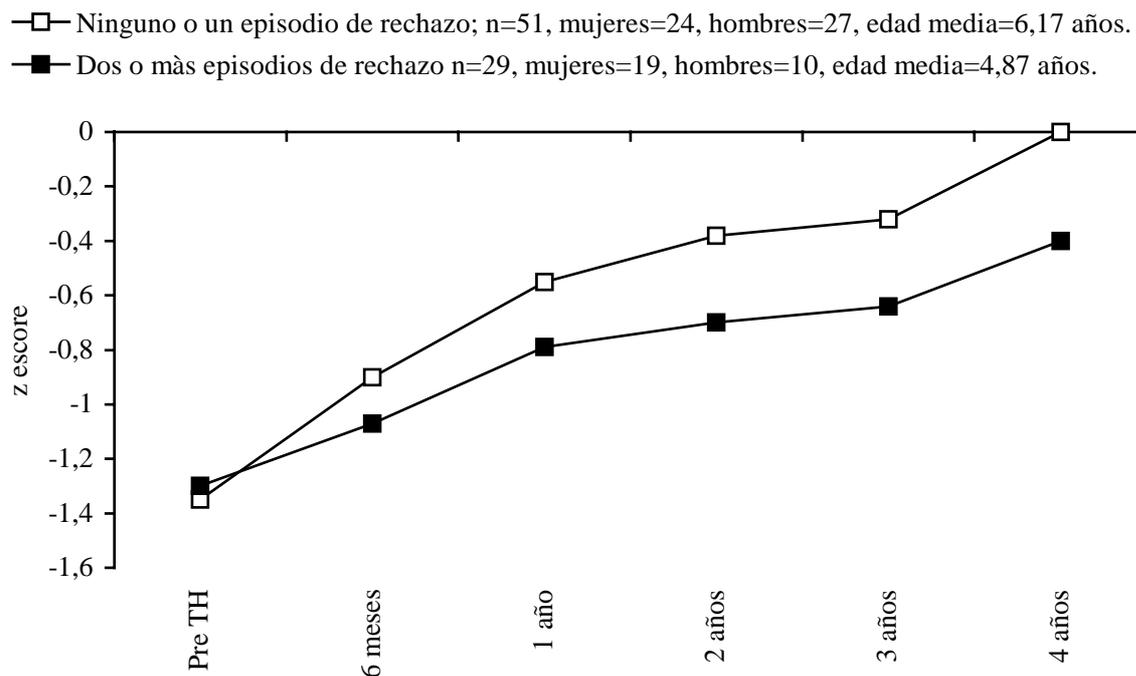
	TH	6 meses	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	6 años	7 años	8 años	9 años	10 años
Pacientes con ninguno o un episodio de rechazo												
Pacientes	51	51	51	41	38	32	30	28	24	19	16	11
Z score peso	-1.35	-0.9	-0.55	-0.38	-0.32	0	0.17	0.02	-0.01	-0.03	0.27	-0.24
Z score talla	-1.86	-1.53	-1.27	-0.75	-0.67	-0.29	-0.41	-0.19	-0.2	-0.3	-0.35	-0.66
Pacientes con 2 ó más episodios de rechazo												
Pacientes	29	29	29	29	24	20	19	18	16	14	12	12
Z score peso	-1.29	-1.07	-0.78	-0.7	-0.64	-0.4	-0.57	-0.58	-0.83	-0.61	-0.97	-0.8
Z score talla	-2.38	-2.35	-1.82	-1.62	-1.31	-0.91	-0.83	-1.03	-1.38	-1.21	-1.51	-1.32

Tabla 10. Valores de z score de peso y talla en dos grupos dependiendo de la presencia de episodios de rechazo durante el primer año postrasplante. Expresados como Medias.

Gráfica 15. Z escore de talla de dos grupos dependiendo de la presencia de episodios de rechazo durante el primer año postrasplante.



Gráfica 16. Z Escore de peso de dos grupos dependiendo de la presencia de episodios de rechazo.



1.2.5. Función hepática al primer año del trasplante.

Comparamos dos grupos; aquellos pacientes con valores anormales (n=26, edad promedio 5,36 años; con media de bilirrubina total $2,03 \pm 3,7$, AST $103,16 \pm 83,1$, ALT $168,96 \pm 178,69$, γ GT $333,3 \pm 398,79$), y los que presentaron valores normales (n=54, edad media de 5,82 años; con media de bilirrubina total $0,78 \pm 0,47$, AST $38,57 \pm 19,1$, ALT $36,51 \pm 31,23$, γ GT $23,28 \pm 35,67$).

Al momento del trasplante no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos, ni en el z score de peso ni el de talla (-1,58 versus -1,21, p=0,447; y -2,2 versus -1,98, p=0,563 respectivamente).

A los dos años, encontramos diferencia marginalmente significativa en el z score de peso (-0,82 versus -0,33; p=0,089), en cambio en cuanto a la talla no encontramos diferencias significativas (-1,32 versus -0,97; p=0,609).

El incremento a los dos años de los dos grupos fue muy similar (0,76 Δ DE para el peso y 0,88 Δ DE para la talla en el primer grupo; 0,88 Δ DE para el peso y 1,01 Δ DE para la talla en el segundo grupo). Gráficas 17 y 18.

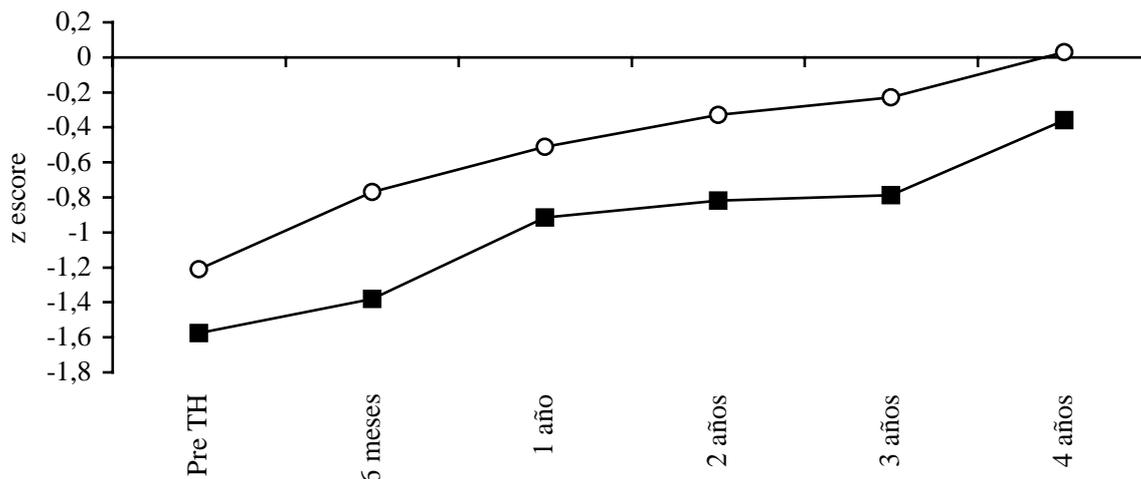
Solamente el segundo grupo presentó valores de z score de peso mayores a 0,0 al cuarto año postrasplante. Tabla 11.

	TH	6 meses	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	6 años	7 años	8 años	9 años	10 años
Pacientes con función hepática anormal al año del trasplante												
Z score de peso	-1.58	-1.38	-0.92	-0.82	-0.79	-0.36	-0.50	-0.3	-0.67	-0.50	-0.67	-0.56
Z score de talla	-2.2	-2.06	-1.61	-1.32	-1.28	-0.87	-0.92	-0.79	-1.17	-1.13	-1.36	-1.17
Pacientes	26	26	26	26	22	20	19	19	16	14	12	11
Pacientes con función hepática normal al año del trasplante												
Z score de peso	-1.21	-0.77	-0.51	-0.33	-0.23	0.03	0.12	-0.15	-0.12	0.1	0.09	-0.42
score de talla	-1.98	-1.71	-1.41	-0.97	-0.69	-0.33	-0.35	-0.32	-0.34	-0.3	-0.35	-0.67
Pacientes	54	54	54	44	41	32	30	27	23	19	16	12

Tabla 11. Valores de z score de peso y z score de talla expresado como Media, de dos grupos dependiendo de la función hepática (anormal o normal) al año del trasplante.

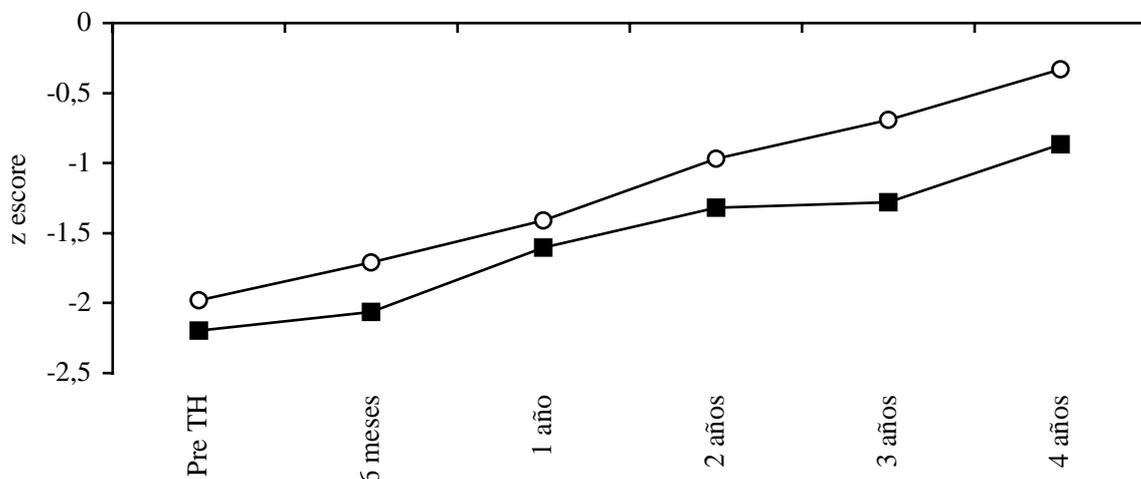
Gráfica 17. Z score de peso comparando dos grupos según la función hepática al primer año postrasplante

- Pacientes con función hepática anormal al cumplir el primer año del postrasplante; n=26, mujeres=16, hombres=10, edad media=5,36 años
- Pacientes con función hepática normal al cumplir el primer año del postrasplante: n=54, mujeres=27, hombres=27, edad media=5.79 años.



Gráfica 18. Z score de talla comparando dos grupos según la función hepática al primer año postrasplante

- Pacientes con función hepática anormal al cumplir el primer año del postrasplante; n=26, mujeres=16, hombres=10, edad media=5,36 años
- Pacientes con función hepática normal al cumplir el primer año del postrasplante: n=54, mujeres=27, hombres=27, edad media=5.79 años.



1.2.6. Terapia con esteroides.

Primero comparamos dos grupos. Aquellos pacientes en que se utilizó por más de un año los esteroides (n=23, edad promedio 5,42 años), y aquellos pacientes en los que no se utilizaron esteroides por más del primer año postrasplante (n=57, edad promedio 5,76 años). Tabla 12.

Aunque consideramos la terapia con esteroides por más de un año postrasplante como el factor evaluado, al hacer un análisis retrospectivo de los dos grupos a los 6 meses postrasplante, en el primer grupo la dosis promedio fue 0,069 mg/kg/día (72% de los pacientes con menos de 0,1 mg/kg/día); mientras en el segundo grupo la dosis promedio fue de 0,22 mg/kg/día (17% de los pacientes con menos de 0,1 mg/kg/día); la diferencia entre grupos fue significativa (p=0,009).

Encontramos que a los dos años, el z score de peso del primer grupo fue -1,63, y el del segundo grupo -1,1, con diferencia significativa (p=0,016). En cuanto al incremento que presentaron ambos grupos, este fue mayor en el segundo grupo (0,53 versus 0,91 Δ DE).

El segundo grupo presentó un valor de z score mayor de 0,0 al cuarto año, mientras el primer grupo nunca tuvo valores de z score por arriba de 0. Gráfica 19.

Con respecto a la talla a los dos años, el z score del primer grupo fue de -1,83 versus -0,83 del segundo grupo con diferencia significativa (p=0,01). También el incremento del segundo grupo fue mayor (0,68 versus 1,03 Δ DE). Ninguno de los dos grupos presentó valores de z score mayores de 0. Gráfica 21.

	TH	6 meses	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	6 años
Pacientes con corticoides por más del primer año postrasplante								
Z score de peso	-1.63	-1.5	-1.07	-1.1	-0.93	-0.8	-0.7	-0.61
Z score de talla	-2.51	-2.43	-2.1	-1.83	-1.6	-1.27	-1.01	-1.04
Pacientes	23	23	23	19	17	17	16	15
Pacientes con menos de un año de manejo de corticoides								
Z score de peso	-1.21	-0.75	-0.46	-0.3	-0.24	0.09	0.16	-0.01
Z score de talla	-1.86	-1.58	-1.23	-0.83	-0.64	-0.27	-0.36	-0.25
Pacientes	57	57	57	51	46	36	33	31

Tabla 12. Z score de peso y z score de talla en dos grupos, expresados como Medias, dependiendo del tiempo de uso de corticoides.

Posteriormente dividimos el grupo de pacientes que tomaban esteroides por más de un año, en dos subgrupos; aquellos que los utilizaban diariamente (n=14, con dosis diaria promedio de 0,37 mg/kg/día durante una media de 1,7 años), y los que los utilizaban en días alternos (n=9, con dosis promedio de 0,2 mg/kg/día durante una media de 2,1 años). Se hizo una comparación con el grupo de pacientes que no utilizaron esteroides por más del primer año postrasplante.

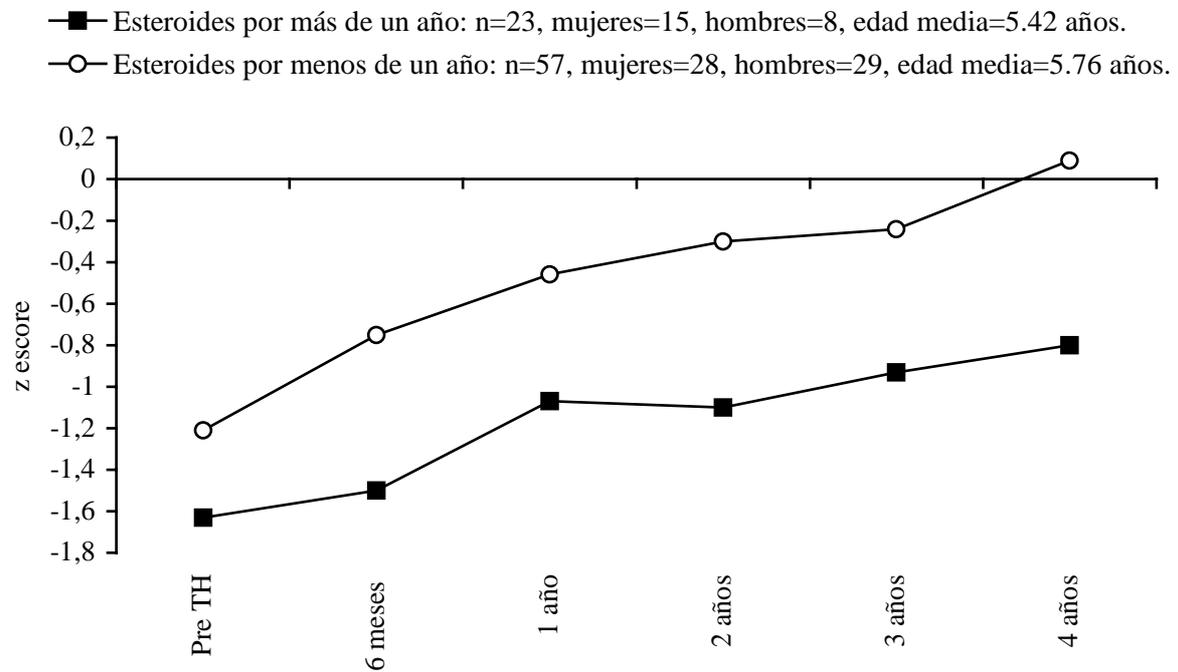
Aunque los pacientes que tomaron esteroides en días alternos presentaron una discreta mejoría en el aumento de peso y talla a los dos años postrasplante, siguió habiendo diferencias significativas al compararlos con el grupo de pacientes que no tomaron esteroides por más de un año. Además al comparar los dos subgrupos que manejaron esteroides por más de un año, a los tres años presentaban valores de z score de peso y talla muy similares. Tabla 13, gráficas 20 y 22.

	TH	6 meses	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Esteroides diariamente							
Pacientes	14	14	14	12	11	11	10
Z score de peso	-1.62	-1.47	-1.19	-1.31	-0.9	-0.83	-0.77
Z score de talla	-2.48	-2.48	-2.25	-1.98	-1.53	-1.36	-1.14
Esteroides en días alternos							
Pacientes	9	9	9	7	6	6	6
Z score de peso	-1.63	-1.55	-0.89	-0.75	-0.98	-0.75	-0.59
Z score de talla	-2.57	-2.35	-1.86	-1.57	-1.72	-1.09	-0.8

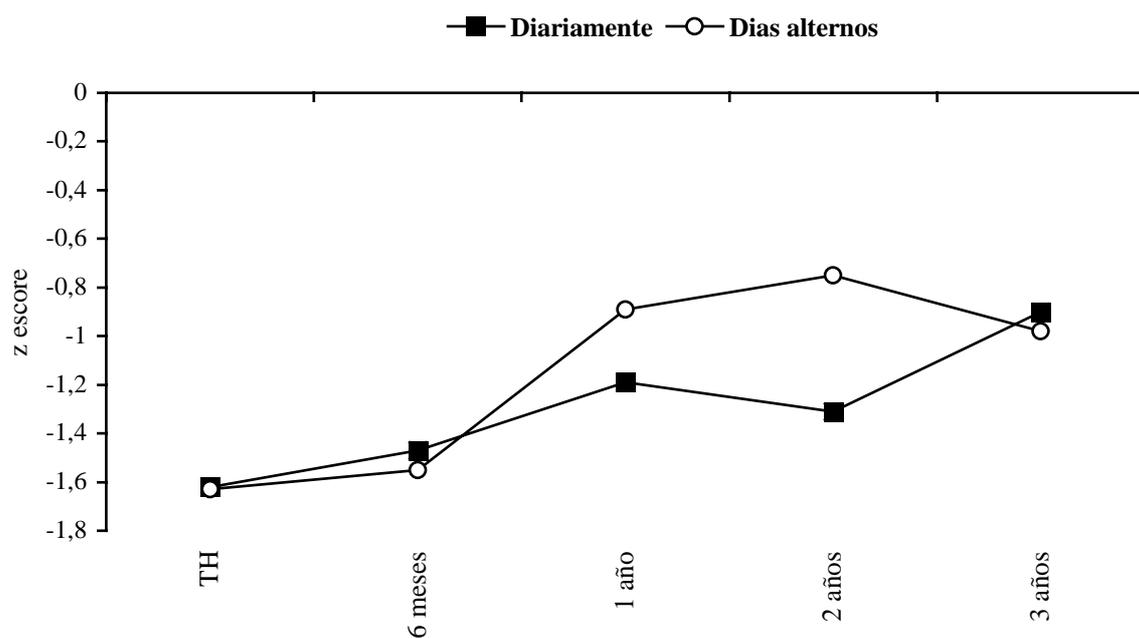
Tabla 13. Z score de peso y z score de talla en dos subgrupos de pacientes en que se manejaron esteroides por más del primer año postrasplante, dependiendo si su uso fue diario o en días alternos. Valores expresados como Medias.

También comparamos los dos grupos (los que manejaron esteroides por más de un año versus aquellos que no los tomaron) con respecto a la presencia de episodios de rechazo durante el primer año postrasplante (60% versus 26%), y con respecto a la función hepática anormal al primer año postrasplante (60% versus 21%). Encontramos diferencias significativas en ambos casos: $p=0.003$ (95% intervalo de confianza 1.34 - 3.99) y $p=0.001$ (95% intervalo de confianza 0.29 - 0.84), respectivamente.

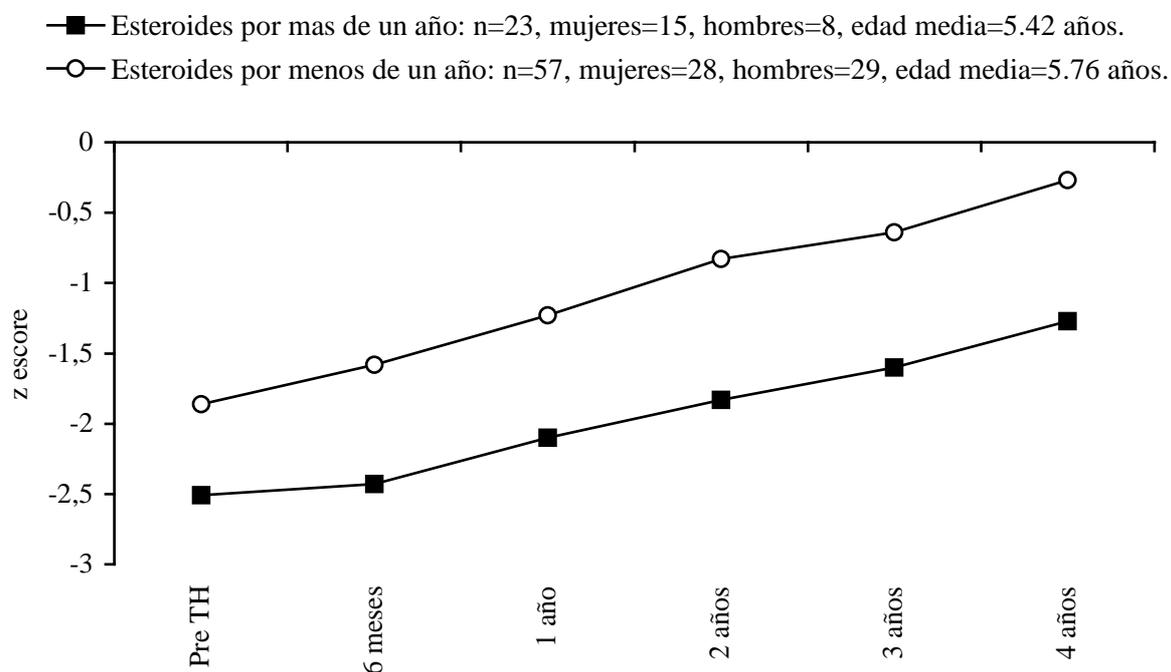
Gráfica 19. Z escore de peso en dos grupos, según el tiempo durante el que se manejaron esteroides.



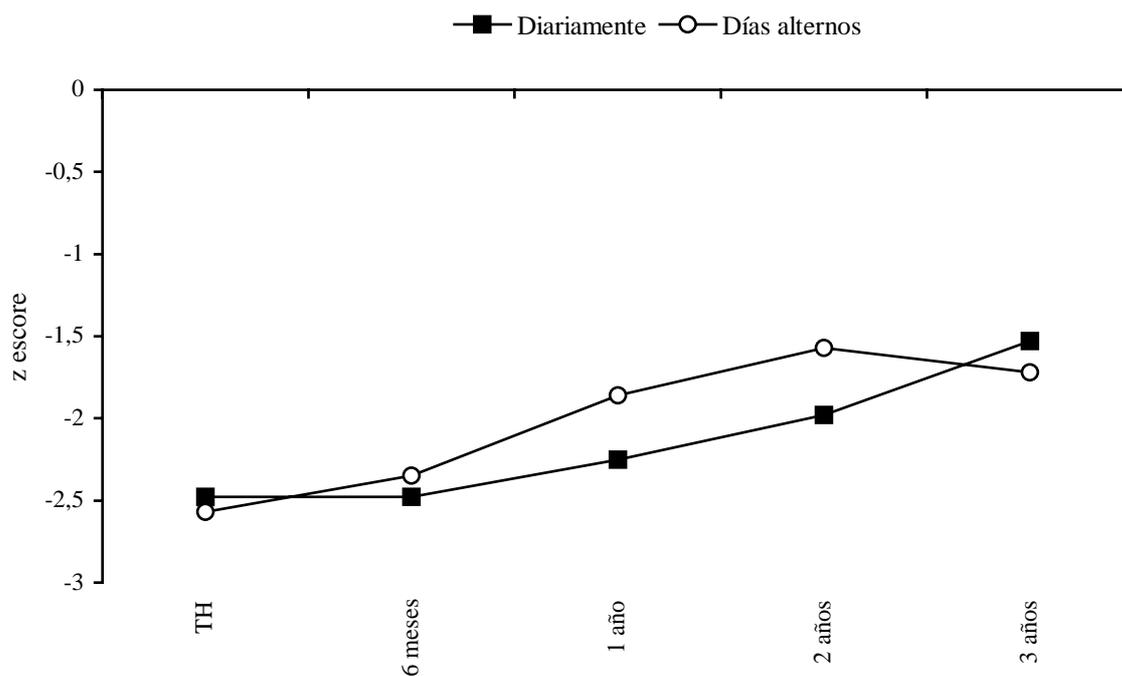
Gráfica 20. Z escore de peso en dos subgrupos de pacientes que manejaron esteroides por más de un año postrasplante, dependiendo de la frecuencia de administración.



Gráfica 21. Z score de talla de dos grupos dependiendo del tiempo de manejo con esteroides



Gráfica 21. Z score de talla en pacientes que manejaron esteroides durante más del primer año postrasplante, dependiendo de la frecuencia de administración.



1.2.7. Función renal al primer año postrasplante.

Comparamos el z score de peso y z score de talla entre dos grupos, dependiendo de los niveles de creatinina: anormales (con una media de $1,47 \pm 0,43$ mg/dl; n=16, edad promedio 10,28 años) versus aquellos con niveles normales (con una media de $0,45 \pm 0,11$ mg/dl; n=64, edad promedio 4,5 años). Tabla 14.

Con respecto al z score de peso, encontramos que el grupo con niveles de creatinina normales presentaron un mejor crecimiento a partir de los dos años, que aquellos pacientes que presentaron cifras anormales de creatinina, siendo la diferencia marginalmente significativa a los 3 años (-0,31 versus -0,80 de z score; p=0,051). Gráfica 23.

En cuanto al z score de talla que presentaron ambos grupos a los dos años, aunque el z score de los pacientes con cifras normales de creatinina era $0,43 \Delta$ DE mayor que el de los que presentaron cifras anormales de creatinina (-1,2 versus -1,63), la diferencia no fue significativa (p=0,422). Gráfica 24.

El grupo de pacientes con cifras nomales de creatinina presentó valores de z score de peso mayores a 0,0 después del quinto año postrasplante, mientras el grupo de pacientes con cifras anormales de creatinina, en ningún momento lo lograron. Tabla 14.

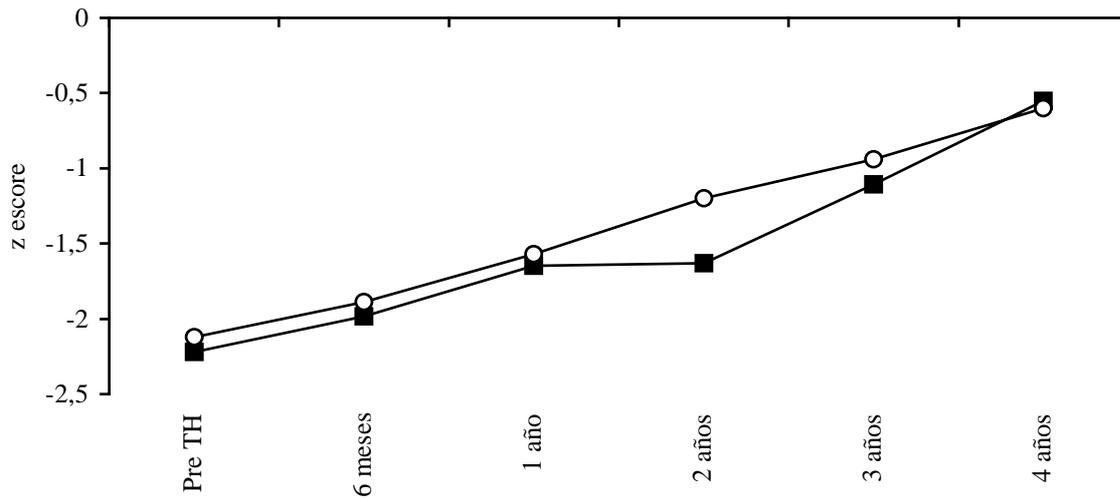
Con respecto al z score de talla, ninguno de los dos grupos presentó valores mayores a 0,0. Tabla 14.

	TH	6 meses	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	6 años
Pacientes con niveles de creatinina anormales								
Z score de peso	-1.19	-1.07	-0.87	-0.76	-0.80	-0.66	-0.44	-0.42
Z score de talla	-2.22	-1.98	-1.65	-1.63	-1.11	-0.55	-0.53	-0.45
Pacientes con niveles de creatinina normales								
Z score de peso	-1.37	-0.94	-0.58	-0.44	-0.31	-0.01	0.01	-0.13
Z score de talla	-2.12	-1.89	-1.57	-1.2	-0.94	-0.6	-0.53	-0.48

Tabla 14. Z score de peso y z score de talla, expresados como Medias, en dos grupos dependiendo de los niveles de creatinina al primer año postrasplante.

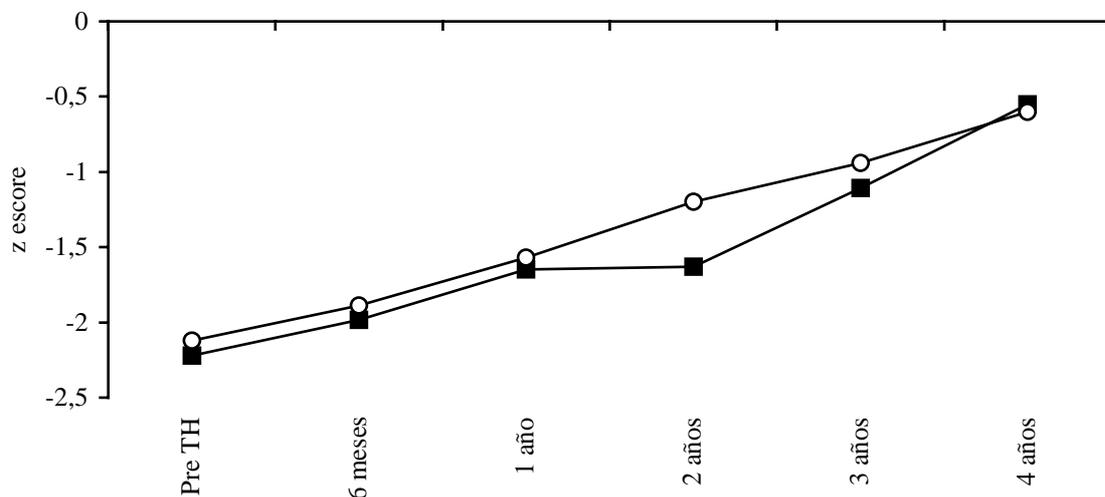
Gráfica 24. Z escore de talla de dos grupos dependiendo de los niveles de creatinina al primer año postrasplante.

- z escore de talla en pacientes con creatinina anormal; n=16, mujeres=10, hombres=6, edad media=10,28 años.
- z escore de talla en pacientes con creatinina normal; n=64, mujeres=33, hombres=31, edad media=4,5 años.



Gráfica 24. Z escore de talla de dos grupos dependiendo de los niveles de creatinina al primer año postrasplante.

- z escore de talla en pacientes con creatinina anormal; n=16, mujeres=10, hombres=6, edad media=10,28 años.
- z escore de talla en pacientes con creatinina normal; n=64, mujeres=33, hombres=31, edad media=4,5 años.



1.2.8. Inmunosupresor primario.

Comparamos dos grupos de pacientes; los que toman ciclosporina (n=48, edad promedio 6,74 años), y los que toman tacrolimus (n=32 edad promedio 4.04 años). Tabla 15.

Al analizar el z score de peso, al momento del trasplante los valores de ambos grupos son casi iguales, sin embargo a partir de los seis meses postrasplante, los valores de z score del grupo de pacientes que tomaron ciclosporina, fueron menores. Encontramos una diferencia marginalmente significativa a los 4 años (ciclosporina $-0,32$ de z score versus tacrolimus $0,41$ de z score; $p=0,071$). Tabla 15.

El incremento en z score de peso fue mayor en el grupo que toma tacrolimus ($1,74 \Delta DE$ versus $1,02$ deltas) a los 4 años postrasplante. Gráfica 25.

Al analizar el z score de talla, al momento del trasplante los valores del grupo de pacientes que tomaron ciclosporina eran discretamente menores, sin embargo hasta el cuarto año postrasplante, la diferencia fue marginalmente significativa (ciclosporina $-0,65$ de z score versus tacrolimus $0,3$ de z score; $p=0,065$).

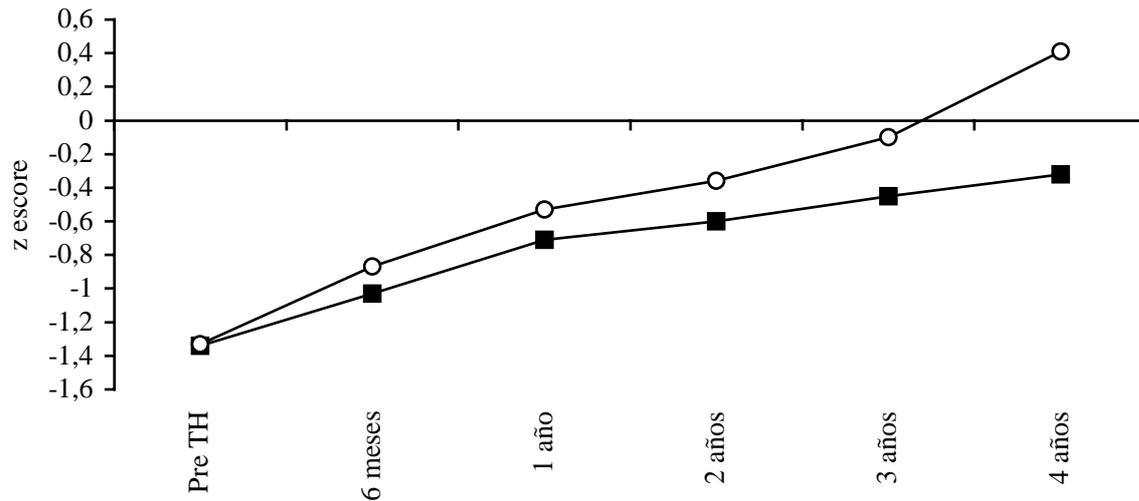
El incremento en z score de talla fue casi idéntico para ambos grupos hacia el cuarto año postrasplante (ciclosporina $1,56 \Delta DE$ versus tacrolimus $1,51 \Delta DE$). Gráfica 26.

	Pre TH	6 meses	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
CICLOSPORINA; pacientes = 48							
Pacientes	48	48	48	46	44	44	42
Z score peso	-1.34	-1.03	-0.71	-0.6	-0.45	-0.32	-0.27
Z score talla	-2.21	-1.99	-1.5	-1.17	-0.88	-0.65	-0.68
TACROLIMUS; pacientes = 32							
Pacientes	32	32	32	24	19	9	7
Z score peso	-1.33	-0.87	-0.53	-0.36	-0.1	0.41	0.75
Z score talla	-1.81	-1.58	-1.46	-0.96	-0.5	0.3	0.04

Tabla 15. Z score de peso y talla en dos grupos, expresados como Medias, dependiendo del inmunosupresor primario utilizado (ciclosporina versus tacrolimus).

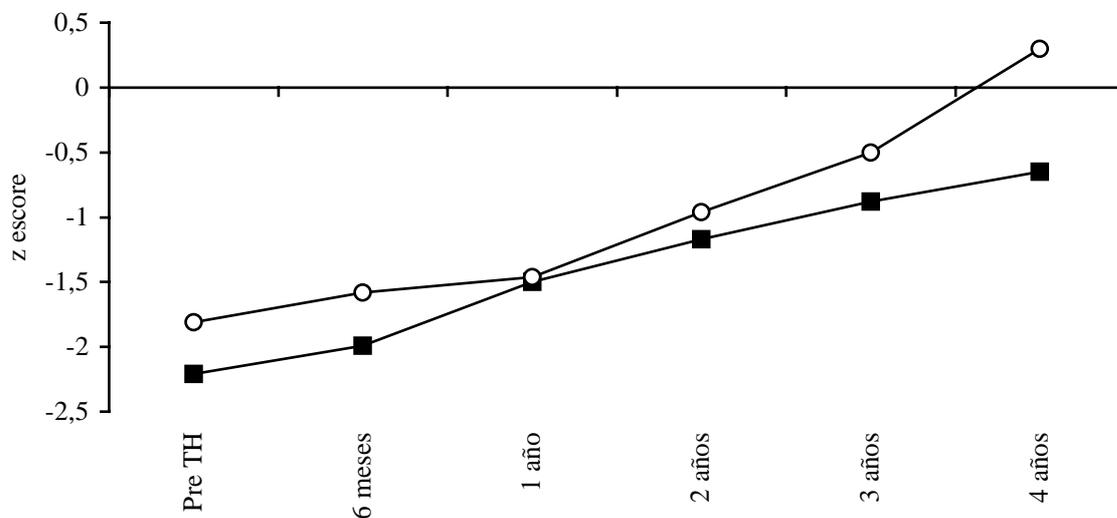
Gráfica 25. Z escore de peso de dos grupos dependiendo del inmunosupresor primario utilizado.

- ciclosporina como inmunosupresor primario durante los primeros 3 años del postrasplante, n=48, mujeres=27, hombres=21, edad media=6.74 años.
- tacrolimus como inmunosupresor primario durante los primeros 3 años del postrasplante, n=32, mujeres=16, hombres=16, edad media=4.04 años.



Gráfica 26. Z escore de talla de dos grupos dependiendo del inmunosupresor primario utilizado.

- ciclosporina como inmunosupresor primario durante los primeros 3 años del postrasplante, n=48, mujeres=27, hombres=21, edad media=6.74 años.
- tacrolimus como inmunosupresor primario durante los primeros 3 años del postrasplante, n=32, mujeres=16, hombres=16, edad media=4.04 años.



1.2.9. Diagnóstico pretrasplante.

La etiología de la hepatopatía pretrasplante lo consideramos en tres grupos (colestasis n=55 con edad promedio 4,4 años; hepatitis n=6 y cirrosis n=5 con edad promedio 7,06 años; metabólico n=14 con edad promedio 9,5 años) para realizar el análisis estadístico. Tabla 16.

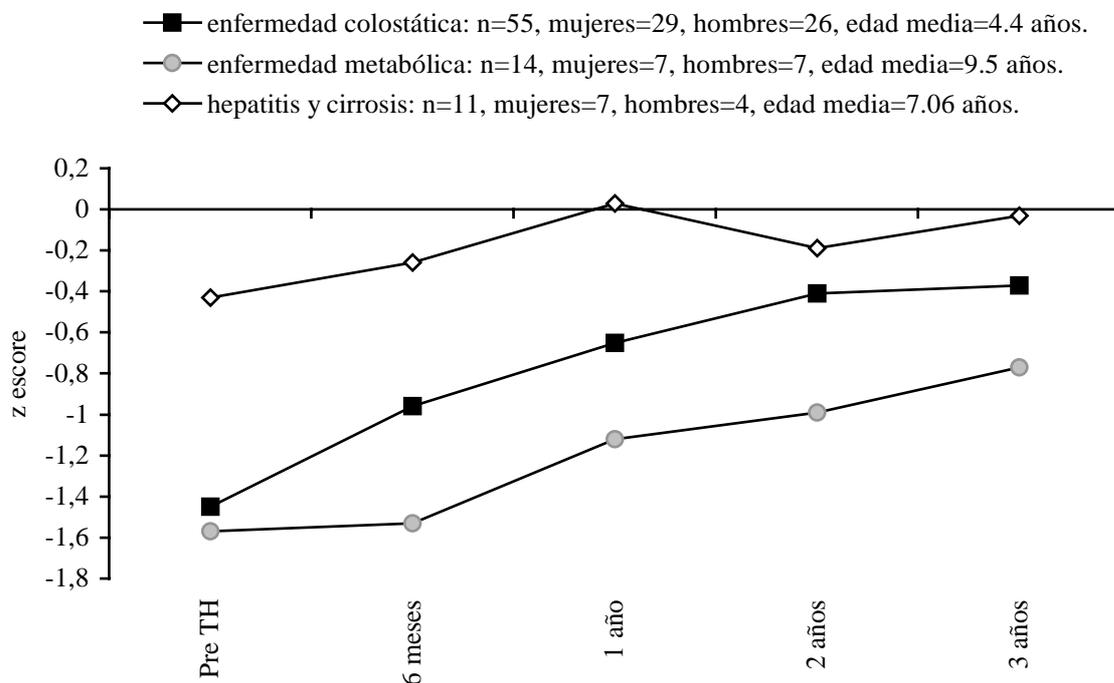
Encontramos que el grupo de cirrosis y hepatitis, al momento del trasplante tenía una Media del z score de peso de 1,1 Δ DE mayor, con respecto a las enfermedades metabólicas y colostásicas, siendo la diferencia significativa (p=0,038). A los 6 meses se mantenía una diferencia de 0,7 Δ DE más con respecto a la Media del z score de las enfermedades colostásicas, y 1,2 Δ DE más con respecto al grupo de enfermedades metabólicas. Al año del trasplante, el grupo de cirrosis y hepatitis tenían z score mayor de 0,0; en cambio los otros dos grupos en ningún momento tuvieron valores de z score mayores de 0,0. El grupo de enfermedades metabólicas se mantuvo con Medias de z score más bajas a los dos años postrasplante que el grupo de cirrosis y hepatitis y que el grupo de colostasis (-0,99 versus -0,29 y -0,41), siendo la diferencia significativa (p=0,04). Gráfica 27.

Con respecto a la talla, al momento del trasplante, el grupo de enfermedades metabólicas tenía una Media de z score de -2,94, más de 0,8 Δ DE menor que el grupo de enfermedades colostásicas, y más de 2,1 Δ DE menor que el grupo de cirrosis y hepatitis. La diferencia fue significativa (p=0,02). Al primer año postrasplante, no hubo diferencia entre el grupo de enfermedades metabólicas y colostásicas, pero si una diferencia de 1 Δ DE menos en el z score, con respecto al grupo de cirrosis y hepatitis. A los dos años dicha diferencia fue significativa (p=0,03). Gráfica 28.

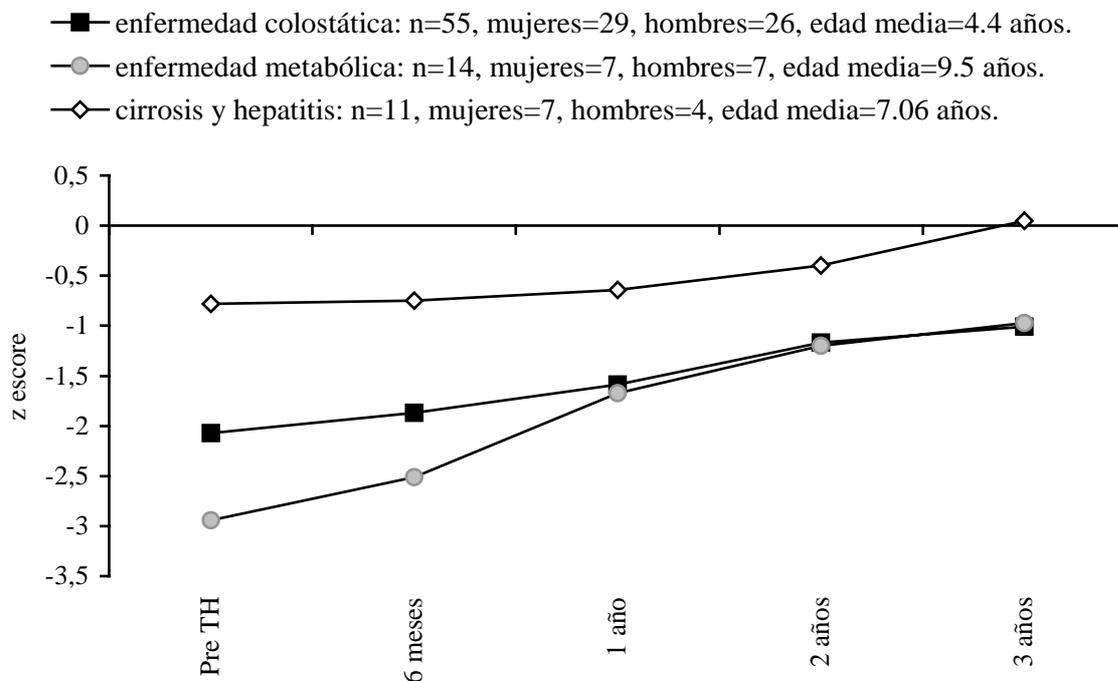
	TH	6 meses	1 año	2 años	3 años	4 años
Enfermedad colostática	n=55	n=55	n=55	n=49	n=43	n=37
z score de peso	-1.45	-0.96	-0.65	-0.41	-0.37	-0.09
z score de talla	-2.07	-1.87	-1.59	-1.17	-1.01	-0.6
Enfermedad metabólica	n=14	n=14	n=14	n=14	n=14	n=13
z score de peso	-1.57	-1.53	-1.12	-0.99	-0.77	-0.64
z score de talla	-2.94	-2.51	-1.67	-1.2	-0.97	-0.9
Cirrosis y hepatitis	n=11	n=11	n=11	n=7	n=6	n=3
z score de peso	-0.43	-0.26	0.03	-0.19	-0.03	0.38
z score de talla	-0.78	-0.75	-0.64	-0.4	0.05	0.895

Tabla 16. Valores de z score de peso, y z score de talla, expresados como Medias, de tres grupos dependiendo del diagnóstico pretrasplante de la hepatopatía.

Gráfica 27. Z escore de peso dependiendo del diagnóstico base, durante los primeros 3 años postrasplante.



Gráfica 28. Z escore de talla dependiendo del diagnóstico base durante los primeros 3 años postrasplante.



1.2.10. Nivel de colesterol y triglicéridos al primer año postrasplante.

Comparamos el z score de peso y z score de talla de dos grupos, dependiendo de los valores de colesterol y triglicéridos al cumplir el primer año postrasplante. Aquellos pacientes con niveles normales de colesterol y triglicéridos (n=69, con medias de colesterol $135,5 \pm 17,3$, y triglicéridos de $94,3 \pm 51,9$), y los que presentaron niveles anormales de colesterol y/o triglicéridos (n=11, con medias de colesterol $289,3 \pm 39,6$, triglicéridos $304 \pm 36,4$). Tabla 17.

Con respecto al peso, al momento del trasplante la media del z score de ambos grupos era muy similar (-1,34 versus -1,24), sin haber diferencia significativa (p=0,892).

A los 3 años postrasplante, hubo diferencia de $0,55 \Delta$ DE mayor en el grupo de pacientes con niveles de colesterol y triglicéridos normales con respecto al otro grupo (media de z score -0,33 versus -0,88), aunque dicha diferencia no fue significativa (p=0,294). Gráfica 29.

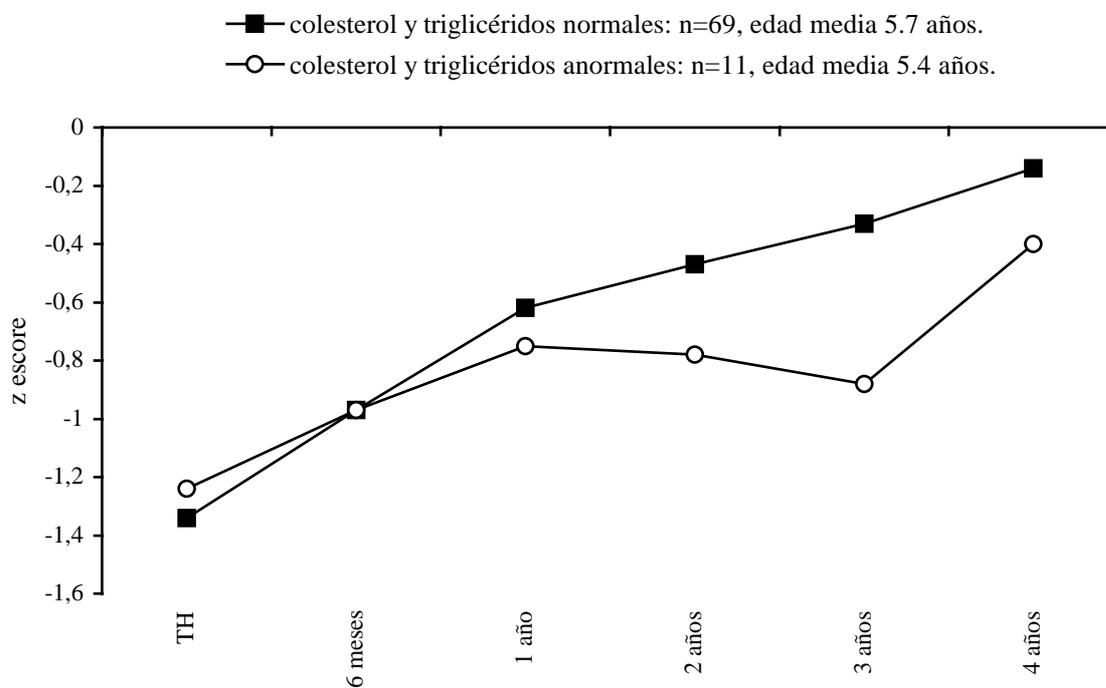
Al comparar el z score de talla, al momento del trasplante hubo una diferencia de $0,45 \Delta$ DE mayor en el grupo de pacientes con niveles de colesterol y triglicéridos normales con respecto al otro grupo (-1,99 versus -2,44), sin que esta fuera significativa (p=0,573).

A los 3 años, la diferencia fue mayor, $0,89 \Delta$ DE mayor (-0,74 versus -1,63), aunque tampoco fue significativa (p=0,353). Gráfica 30.

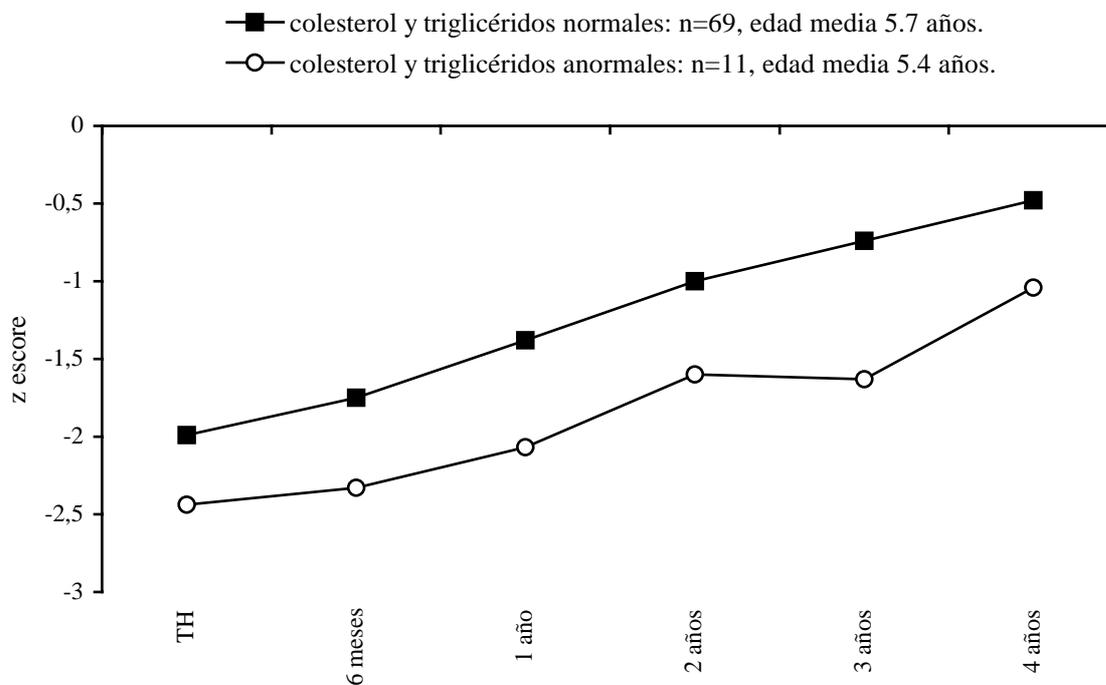
	TH	6 meses	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Colesterol y triglicéridos normales							
Pacientes	69	69	69	59	52	43	39
Z score de peso	-1.34	-0.97	-0.62	-0.47	-0.33	-0.14	-0.03
Z score de talla	-1.99	-1.75	-1.38	-1	-0.74	-0.48	-0.53
Colesterol y/o triglicéridos anormales							
Pacientes	11	11	11	11	11	10	10
Z score de peso	-1.24	-0.97	-0.75	-0.78	-0.88	-0.4	-0.47
Z score de talla	-2.44	-2.33	-2.07	-1.6	-1.63	-1.04	-0.72

Tabla 17. Valores de z score de peso y z score de talla de los dos grupos, expresados como Medias, dependiendo de los niveles de colesterol y/o triglicéridos al cumplir el primer año postrasplante.

Gráfica 29. Z score de peso de dos grupos dependiendo de los niveles de colesterol y/o triglicéridos al primer año postrasplante.



Gráfica 30. Z score de talla de dos grupos dependiendo de los niveles de colesterol y/o triglicéridos al primer año postrasplante.



1.2.11. Presencia de complicaciones y/o retrasplante.

Comparamos el z escore de peso y z escore de talla entre dos grupos, dependiendo de la presencia o ausencia de complicaciones y/o retrasplante. Aquellos pacientes con complicaciones y/o retrasplante (n=22, edad promedio 6,39 años), con los que no habían tenido complicaciones (n=58, edad promedio 5,59 años). Tabla 18.

Las complicaciones fueron las siguientes; estenosis de coledoco (dos pacientes), fístula biliar, biloma suprahepático, estenosis de injerto de vena safena, infarto hepático, obstrucción parcial de arteria hepática, fibrosis y atrofia hepática, colangitis esclerosante (tres pacientes), trombosis de arteria hepática, trombosis portal (tres pacientes), trombosis de rama portal derecha, trombosis de vena mesentérica, hemorragia cerebral, diabetes mellitus, linfoma de Burkitt (tres pacientes), linfoma no Hodgkin, hepatitis autoinmune, hepatitis C, infección por EVB, insuficiencia renal aguda (dos pacientes). Seis pacientes tuvieron retrasplante en un promedio de 3,1 años.

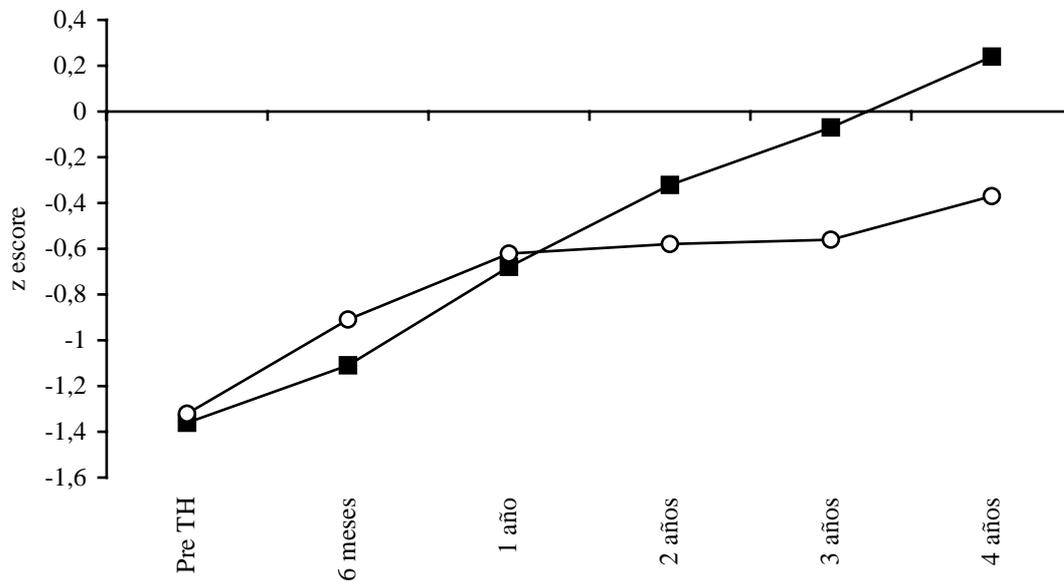
Con respecto al peso, no hubo diferencias significativas ni al primer año ni después. Gráfica 31. Con respecto a la talla, a los tres años hubo una diferencia de 0,97 Δ DE menor del grupo con complicaciones con respecto a los que no presentaron complicaciones (-1,16 versus -0,19 de z escore), aunque no fue estadísticamente significativa (p=0,195). Gráfica 32.

	TH	6 meses	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
Complicaciones y/o retrasplante							
Pacientes	22	22	22	19	17	15	13
Z score de peso	-1.36	-1.11	-0.68	-0.32	-0.07	0.24	0.36
Z score de talla	-2.1	-1.93	-1.58	-1.29	-1.16	-0.78	-0.74
Sin complicaciones							
Pacientes	58	58	58	51	46	38	36
Z score de peso	-1.32	-0.91	-0.62	-0.58	-0.56	-0.37	-0.29
Z score de talla	-1.91	-1.55	-1.21	-0.6	-0.19	-0.11	-0.12

Tabla 18. Valores de z escore de peso y z escore de talla de dos grupos de pacientes, expresados como Medias, dependiendo de la presencia o no de complicaciones y/o retrasplante.

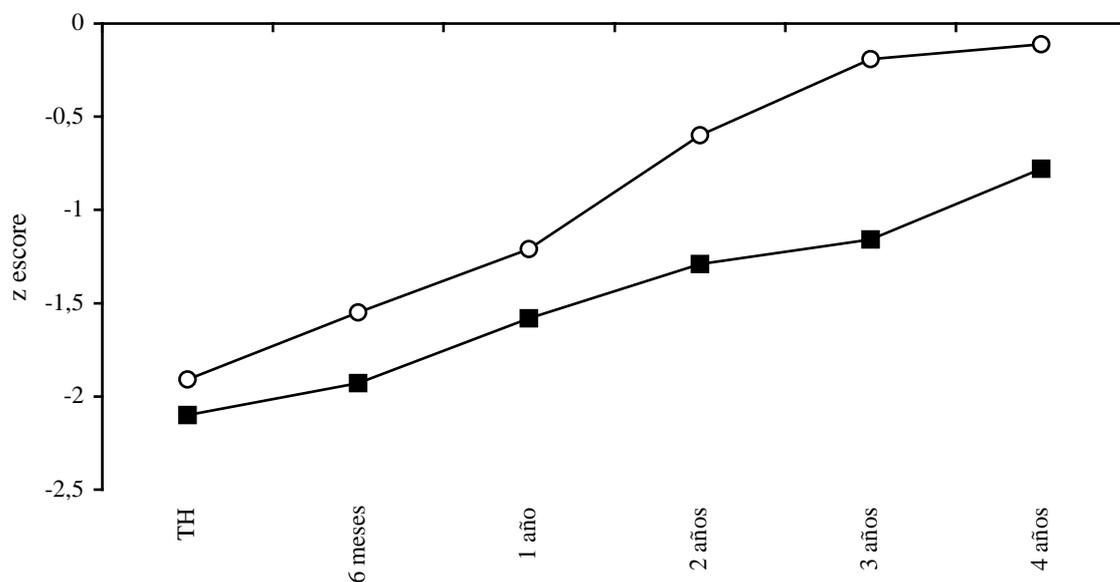
Gráfico 31. Z escore de peso de dos grupos, dependiendo de la presencia o no de complicaciones y/o trasplante.

- Complicaciones y/o trasplante: n=22, mujeres=11, hombres=11, edad media=6.39 años.
- Sin complicaciones ni trasplante: n=58, mujeres=32, hombres=26, edad media=5.59 años.



Gráfica 32. Z escore de talla de dos grupos, dependiendo de la presencia o no de complicaciones y/o trasplante.

- Complicaciones y/o trasplante: n=22, mujeres=11, hombres=11, edad media=6.39.
- Sin complicaciones ni trasplante: n=58, mujeres=32, hombres=26, edad media=5.59.



1.2.12. Tipo de trasplante

Se compararon el z escore de peso y z escore de talla de dos grupos, dependiendo del tipo de trasplante realizado. Aquellos pacientes que recibieron un trasplante hepático completo (n=67, edad promedio 6,25 años), y los pacientes que recibieron un trasplante hepático parcial, ya fuera segmentario, split o reducido (n=13, edad promedio 2,05 años). Tabla 19.

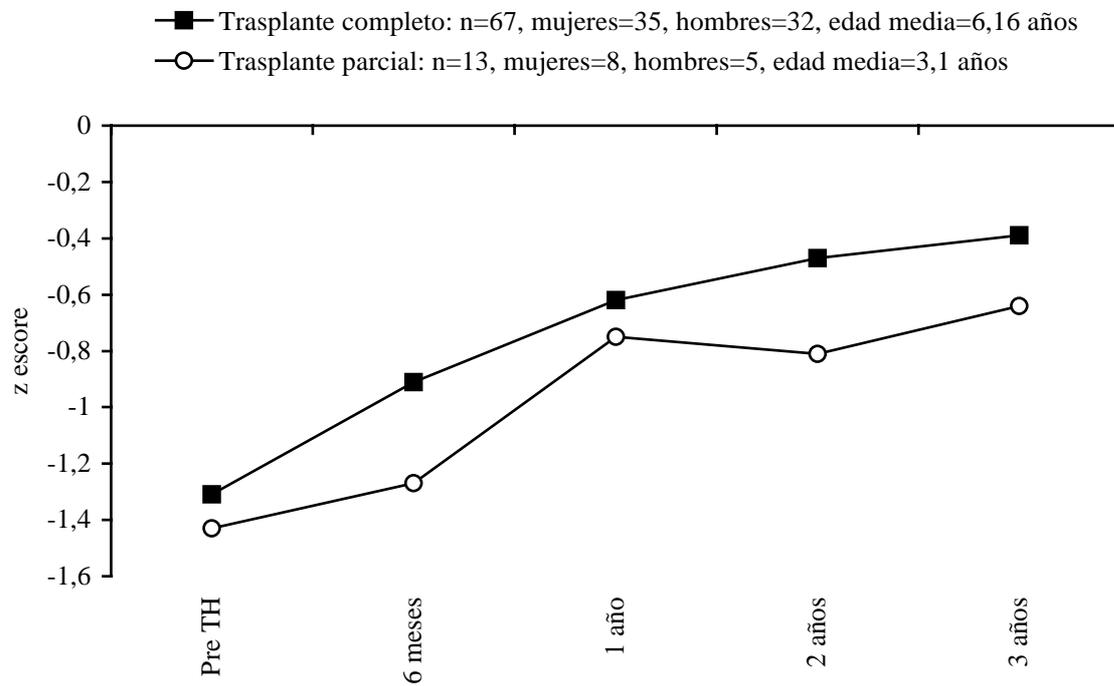
Con respecto al peso, al momento del trasplante son muy similares los valores del z escore entre los dos grupos (-1,31 versus -1,43). Sin embargo, hacia los 6 meses hay una diferencia de más de 0,3 Δ DE menor del grupo de trasplante parcial con respecto al grupo de trasplante completo. Esa diferencia disminuye a 0,1 Δ DE hacia el primer año, y vuelve a ser de más de 0,3 Δ DE a los dos años. En ningún momento es estadísticamente significativa (p=0,590 y 0,308 respectivamente). Gráfica 33.

Con respecto a la talla, al momento del trasplante los valores de z escore de talla son muy similares entre los dos grupos (-2,04 versus -2,05), pero hacia los 6 meses y el primer año hay una diferencia de 0.6 Δ DE menor del grupo de trasplante parcial con respecto al grupo de trasplante completo. Esa diferencia aumenta a más de 1 Δ DE a los dos años (-0,96 versus -2,05), y es marginalmente significativa (p=0,051). Gráfica 34.

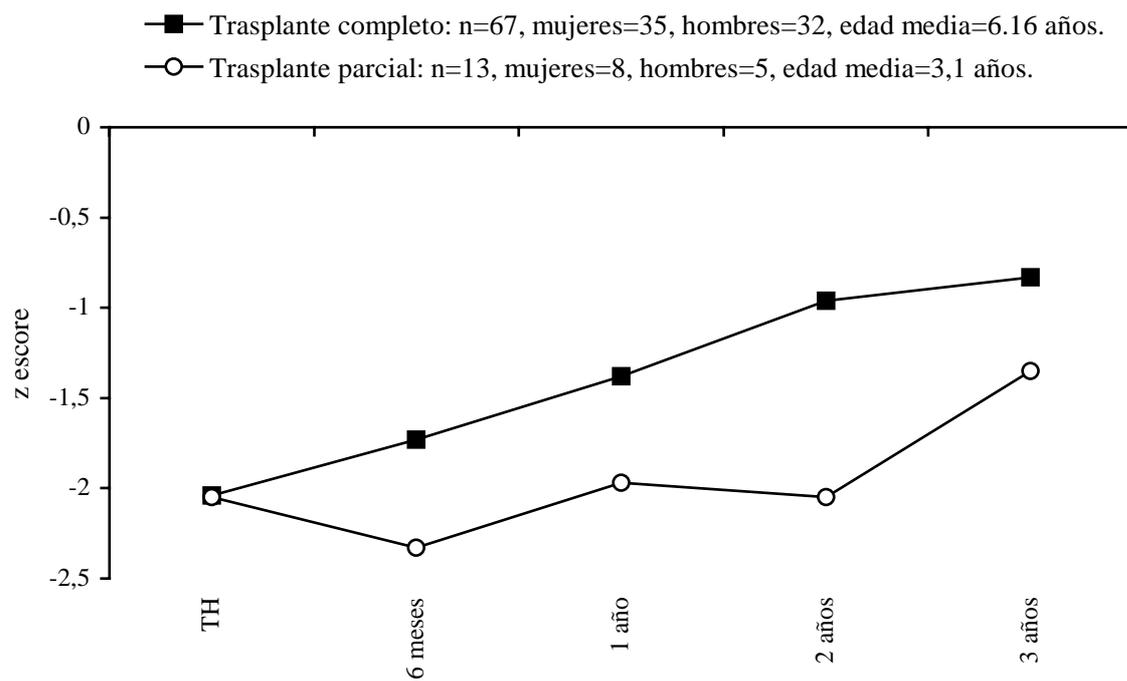
	TH	6 meses	1 año	2 años	3 años
Trasplante hepático completo					
Pacientes	67	67	67	61	55
Z escore de peso	-1.31	-0.91	-0.62	-0.47	-0.39
Z escore de talla	-2.04	-1.73	-1.38	-0.96	-0.83
Trasplante hepático parcial					
Pacientes	13	13	13	9	8
Z escore de peso	-1.43	-1.27	-0.75	-0.81	-0.64
Z escore de talla	-2.05	-2.33	-1.98	-2.05	-1.35

Tabla 19. Z escore de peso y z escore de talla de dos grupos de pacientes, expresado como Medias, dependiendo del tipo de trasplante hepático; completo o parcial.

Gráfica 33. Z escore de peso en los primeros 3 años según tipo de trasplante



Gráfica 34. Z escore de talla de dos grupos dependiendo del tipo de trasplante hepático.



1.3. Comparación de nuestros resultados con los resultados obtenidos por otros autores.

Comparamos nuestros resultados de z escore de talla (valor expresado como media del grupo estudiado), con los resultados de los diversos trabajos en que se estudió el crecimiento postrasplante de niños receptores de trasplante hepático, mostrando el número de pacientes con los que inició cada estudio, el tiempo de seguimiento (en años), el z escore medio del grupo estudiado en cada año de seguimiento y el número de pacientes al final del seguimiento. Tabla 19 a.

Solamente los primeros autores (McDiarmid et al.) realizaron el análisis del crecimiento de un grupo de niños receptores de trasplante hepático por más de 5 años (total 7 años), y con una población mayor a la nuestra durante los primeros 5 años postrasplante.

Todos los demás estudios realizados, fueron durante un período promedio de 3,45 años (rango: 1 a 5 años), menor al nuestro (promedio de duración 6,08 años; rango: 1 a 10 años).

El número promedio de pacientes con los que se terminaron dichos estudios fue de 20 (rango: 7 a 35 pacientes), mientras a los siete años en nuestro estudio, la población era de 41 niños, y a los diez años esta era de 23 niños.

Al momento del trasplante, la media del z escore de talla de los estudios comparados es -1.32 (rango: -0.4 a -1.77) mientras en nuestro grupo fue -2.04 . A los dos años del trasplante, la media del z escore de talla es -0.78 (rango: -0.12 a -1.37) y en nuestro grupo -1.09 , siendo el promedio de ganancia de z escore $0.54 \Delta DE$, mientras en nuestro estudio $0.95 \Delta DE$.

Autor	N	PT	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años
McDiarmid ²³	236	-1.72	-1.41	-1.37	-1.25	-1.2	-1.4 ⁹³
Renz ¹⁴⁸	96	-1.66	-0.86	-0.96	-1.23	-1.03	-1.13 ³²
Viner ¹³⁴	83	-1.22	-1.34	-1.16	-1.2	-1.09	-0.95 ²³
Peeters ¹³⁹	45	-1.1	-1.2	-1.1	-1.7	-1.81	-0.9 ¹⁰
Holt ¹³	61	-0.98	-0.47	-0.86	-1.01	-1.61	-0.23 ¹³
Codoner F ³³	119	-1.3	-1.22	-0.8	-0.7	-0.99 ²⁶	
Bartosh ¹²	94	-1.6	-0.3	-0.4	-0.42	0.7 ³⁵	
Asonuma ¹³⁷	21	-1.77	-1.38	-0.5	-0.41 ²¹		
Sarna S ⁴	18	-1.3	-0.77	-0.12	0.18 ⁸		
Orii ¹	23	-1.58	-0.4	-0.61 ⁷			
Spolidoro ¹⁴	29	-1.26	-0.98 ²⁹				
Stewart ⁸	29	-0.4	-0.4 ²⁵				
López J*	80	-2.04	-1.47 ⁸⁰	-1.09 ⁷⁰	-0.89 ⁶³	-0.59 ⁵³	-0.57 ⁴⁹

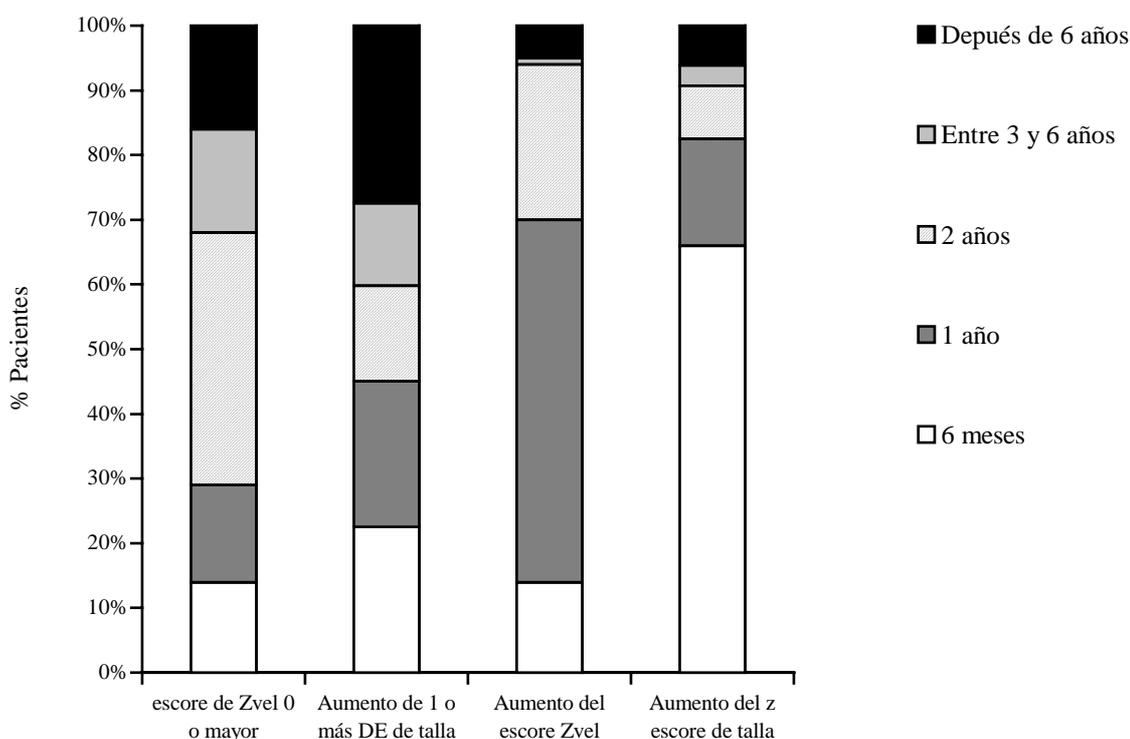
Tabla 19 a. Comparación de resultados de z escore de talla, de diferentes trabajos.

1.4. Resultados del crecimiento de recuperación.

Los parámetros utilizados generalmente para determinar el crecimiento de recuperación (catch-up growth) son varios. Algunos autores han utilizado el z escore de velocidad de crecimiento ($Z_{vel} \geq 0$) como un indicador de crecimiento de recuperación^{21, 23, 29, 82, 83}, otros como una ganancia de 1 DE o más en el escore de talla^{10, 84-87}, algunos como un incremento en el Z_{vel} ^{33, 88, 89}, mientras otros han utilizado un aumento de el z escore de talla como parámetro de crecimiento de recuperación.^{30, 90, 91}

Primero analizamos el crecimiento de recuperación del grupo estudiado (n=80), aplicando los cuatro parámetros descritos. Gráfica 35. Cuando el crecimiento de recuperación se considera como un escore de $Z_{vel} \geq 0$, el 14% de los pacientes lo presenta en los primeros 6 meses, 15% al año, 39% a los dos años, y 16% después de los 6 años postrasplante. Si consideramos la ganancia de 1 DE o más de escore de talla como crecimiento de recuperación, entonces el 23% lo presenta en los primeros 6 meses, 23% al año, 15% a los 2 años, y 28% después de los 6 años. Al aplicar el criterio de que un aumento de Z_{vel} es crecimiento de recuperación, el 14% lo presenta a los 6 meses, 56% al año, 24% a los 2 años, y solamente el 5% después de los 6 años. Finalmente, si crecimiento de recuperación es un aumento del z escore de talla, entonces el 64% lo presenta en los primeros 6 meses postrasplante, 16% al año, 8% a los dos años, y 6% después de los 6 años.

Gráfica 35. Crecimiento de recuperación según cuatro diferentes criterios para evaluarlo.



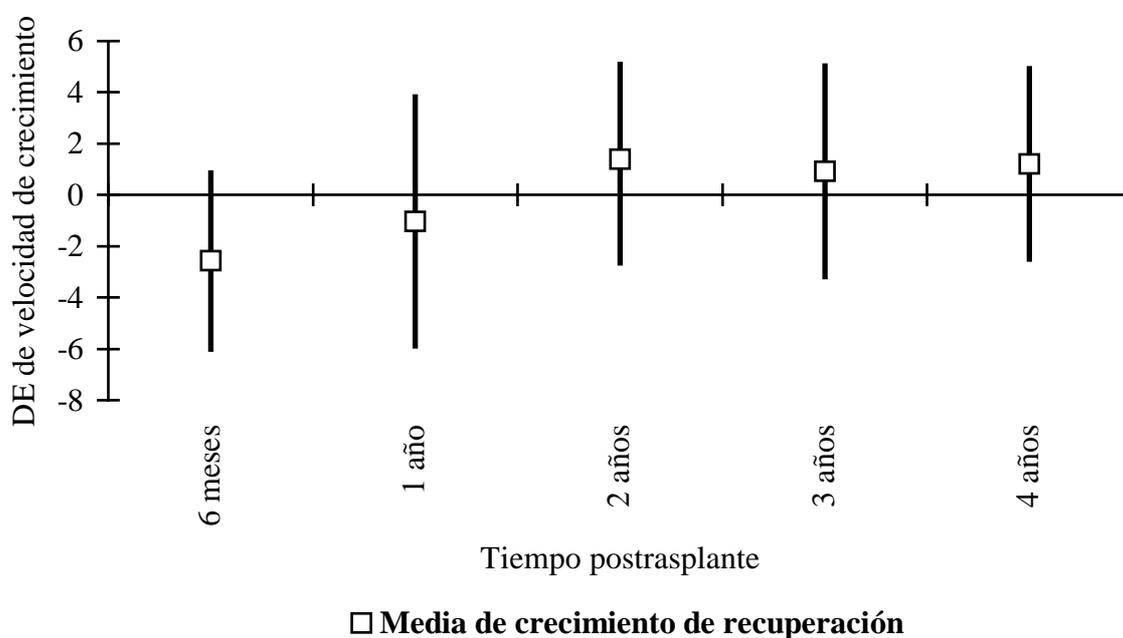
Para analizar el efecto de los diferentes factores estudiados, consideramos crecimiento de recuperación como un escore de $Z_{vel} \geq 0$, pues encontramos que los resultados del grupo estaban más normalmente distribuidos con este criterio.

En primer lugar se muestran los valores (media, mediana y DE) de la velocidad de crecimiento de los 80 pacientes estudiados. El crecimiento de recuperación se presentó a partir de los 2 años del postrasplante, y se mantuvo durante los primeros 6 años. Tabla 20 y gráfica 36.

	6 meses	1 año	2 años	3 años	4 años	5 años	6 años
Pacientes	80	80	70	63	53	49	46
Media	-2.57	-1.03	1.4	0.92	1.21	0.82	1.01
Mediana	-3.06	-1.95	0.77	0.25	0.66	0.46	0.28
DE	3.43	4.85	4.04	4.1	3.72	2.93	3.56

Tabla 20. Valores del escore de Z_{vel} del grupo estudiado, expresados como Media, Mediana y DE.

Gráfica 36. Crecimiento de recuperación del grupo estudiado: $n=80$.
Valores expresados como Medias y DE.



Posteriormente se hizo un análisis de los valores expresados como Medias del escore de Z_{vel} , considerando cada uno de los factores evaluados, durante los primeros 36 meses postrasplante. Se ordenaron según la presencia de escore de Z_{vel} igual o mayor a 0, intentando encontrar

aquellos factores que propician un crecimiento de recuperación más temprano, y más tardío.

Tabla 21.

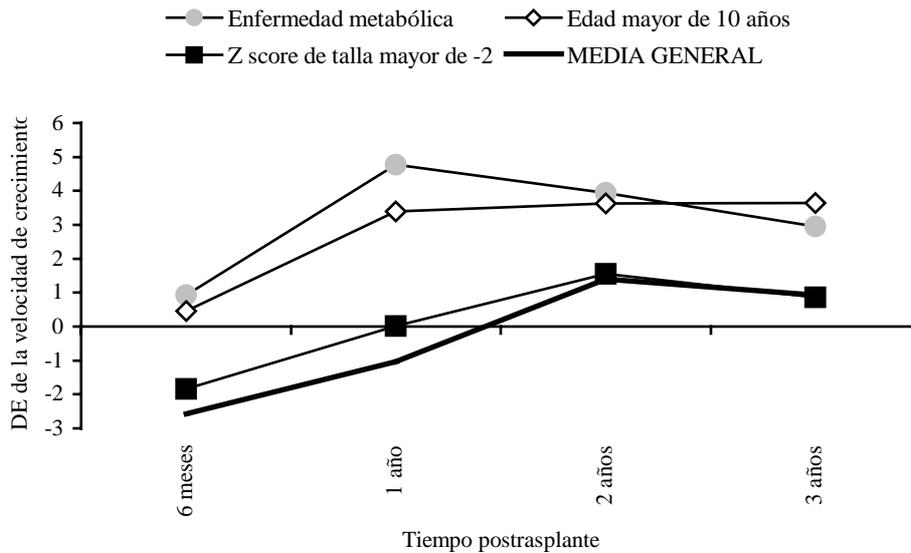
Factor evaluado	6 meses	1 año	2 años	3 años
Enfermedad Metabólica	0.93	4.77	3.94	2.96
Edad mayor a 10 años	0.46	3.4	3.63	3.65
Z escore de talla menor a -2	-1.83	0.01	1.56	0.87
0 ó 1 episodio de rechazo	-1.83	-0.66	2.21	1.2
Función hepática normal	-2.18	-0.72	1.99	1.52
Sin esteroides al año	-2.22	-0.49	1.9	1.25
Mujer	-2.21	-0.57	1.82	1.81
Z escore de talla entre -1 y -2	-2.25	-1.65	1.76	1.34
Complicación y/o trasplante	-2.4	-1.61	1.66	0.94
Ciclosporina	-2.04	-0.18	1.56	1.3
Colesterol y triglic. normales	-2.45	-0.83	1.54	1.18
Trasplante hepático completo	-2.13	-0.83	1.5	1.07
MEDIA GENERAL	-2.57	-1.03	1.4	0.92
Sin complicación	-2.64	-0.82	1.3	0.92
Tacrolimus	-3.37	-2.32	1.09	0.06
Edad entre 2-10 años	-2.83	-1.4	1.03	0.78
Creatinina normal	-3.2	-1.97	1.01	0.44
Hombre	-2.99	-1.59	0.93	-0.12
Creatinina anormal	-3.18	-1.9	0.92	0.44
Edad menor a 2 años	-3.81	-2.87	0.9	-0.25
Enfermedad colostática	-3.35	-2.34	0.87	0.33
Z escore de talla mayor a -1	-4.18	-2.22	0.74	0.59
Trasplante hepático parcial	-4.85	-2.1	0.73	-0.06
Colesterol y/o triglic. anormales	-3.23	-2.33	0.64	-0.31
Función hepática anormal	-3.41	-1.78	0.40	-0.19
2 ó más episodios de rechazo	-3.9	-1.75	0.13	0.74
Con esteroides por más de 1 año	-3.44	-2.38	0.07	0.04
Diagnóstico Hepatitis-cirrosis	-3.13	-1.92	0.01	0.44

Tabla 21. Valores del escore de Zvel para cada uno de los factores estudiados. Se expresan como Medias; ordenados según el tiempo que tardó en aparecer un valor de $Z_{vel} \geq 0$ (marcado en negrita).

Según esta tabla de valores de escore de Z vel, aquellos factores en los que encontramos diferencias significativas o marginalmente significativas fueron:

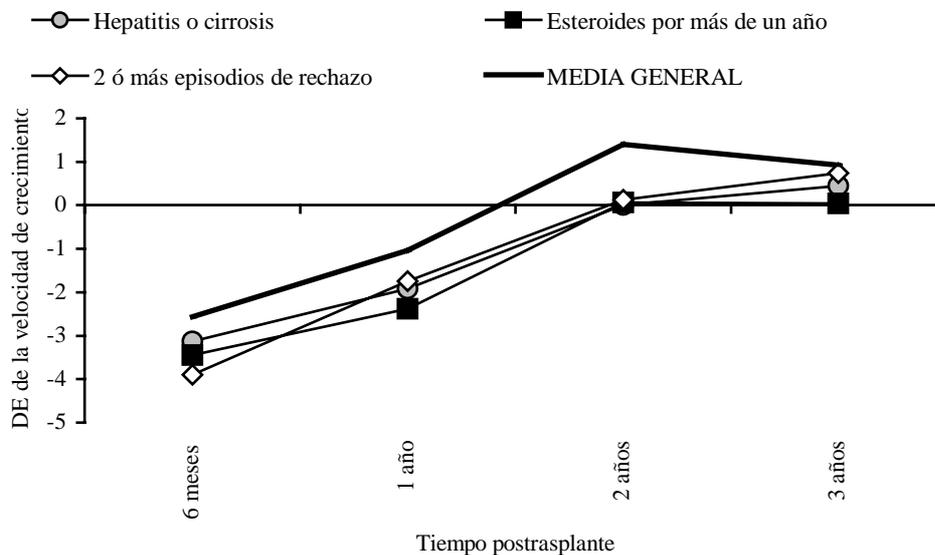
Crecimiento de recuperación más temprano (gráfica 37):

- 1) enfermedad origen metabólico (p=0,005)
- 2) edad mayor a 10 años (p=0,001)
- 3) z escore de talla menor de -2,0 (p=0,051)



Crecimiento de recuperación más tardío (gráfica 38):

- 1) diagnóstico de hepatitis o cirrosis (p=0,005)
- 2) tomar esteroide por más de un año (p=0,02)
- 3) 2 ó más episodios de rechazo en el 1º año (p=0,051)



1.5. Resultados del grupo con atresia de vías biliares y síndrome de poliesplenía.

De Junio de 1985 a Diciembre de 2002 se realizaron 165 trasplantes en 143 pacientes en el Hospital Universitario Vall d'Hebron, Barcelona. En 73 pacientes (51%) la atresia de vías biliares (AVB) fue la causa del TH; 10 de ellos (13%) con síndrome de poliesplenía (SP). Actualmente viven 55 (75%) de los cuales 48 acuden a la policlínica de TH (9 de ellos con SP); 7 regresaron a su país de origen. La sobrevida de injerto es de 84%. De los 18 exitus, uno tenía SP. Tabla 22. Se comparó el grupo de pacientes con AVB con el subgrupo de AVB con SP.

Sexo	Edad meses	Peso kg	P	MI	IVCI	SI	MC	VPPD	AHA	Estado Actual
F	24	8,5	+	+	-	-	+	+	-	Exitus
F	48	14,2	+	+	+	-	+	-	-	Vivo
F	27	7,4	+	+	+	-	-	-	+	Vivo
F	54	14,5	+	-	+	-	+	-	+	Vivo
M	80	22	+	+	+	-	-	-	-	Vivo
M	10	9,3	+	+	-	-	-	+	-	Vivo
F	14	8	+	+	-	-	+	-	-	Vivo
F	8	6,45	+	+	-	-	-	+	-	Vivo
M	14	8,2	+	+	-	+	-	-	-	Vivo
F	13	6,3	+	+	+	-	-	-	-	Vivo

Tabla 22. Hallazgos y resultados de trasplante hepático en 10 niños con atresia de vías biliares y síndrome de poliesplenía.

Abreviaciones. Poliesplenía; P. Malrotación intestinal; MI. Interrupción de vena cava inferior; IVCI. Situs inversus; SI. Malformación cardiovascular; MC. Vena porta preduodenal; VPPD. Arteria hepática anómala; AHA.

En el grupo con diagnóstico de AVB (n=39) la edad media fue 3 años 3 meses (rango: 5 meses a 17 años), 22 mujeres y 12 hombres. En 38 de ellos se había realizado el procedimiento de Kasai. Recibieron 43 trasplantes (11 parciales y 32 completos), con 4 retrasplantes en 4 pacientes; dos por trombosis de arteria hepática (TAH), 1 por rechazo crónico y 1 por colangitis esclerosante. Como inmunosupresor 11 reciben ciclosporina y 27 tacrolimus; 12 (30%) con mofetil micofenolato como inmunosupresor secundario, y uno con rapamicina y tacrolimus. Se realizó hepatectomía derecha a un paciente con trombosis parcial de arteria hepática. El tiempo promedio de seguimiento fue 74.7 meses (rango 3 a 156 meses).

En el grupo con diagnóstico de AVB y SP (n=9) la edad media fue 2 años 5 meses (rango: 8 meses a 6 años 8 meses), 6 mujeres y 3 hombres.(Tabla 22) En todos se había realizado el procedimiento de Kasai. Recibieron 10 trasplantes completos, con un retrasplante por TAH. La

inmunosupresión actual es con tacrolimus en 8 y con rapamicina en 1; 2 (22%) con mofetil micofenolato como inmunosupresor secundario. El tiempo promedio de seguimiento fue de 62,7 meses (rango 2 a 136 meses).

En la tabla 23 se describen las complicaciones que presentaron y en la tabla 24 las analíticas de función hepática, función renal y lípidos de ambos grupos. No existen diferencias significativas.

Complicación	AVB (n=39)		AVB + SP (n=9)	
	Episodios	Pacientes (%)	Episodios	Pacientes (%)
Rechazo agudo	36	18 (46%)	14	6 (67%)
Alt. Hematológica	11	11 (28%)	3	3 (33%)
TAH	4	3 (7.6%)	1	1 (11%)
IRA	2	2 (2.5%)	1	1 (11%)
Rechazo crónico	2	2 (5%)	1	1 (11%)
TVP	2	2 (5%)	1	1 (11%)
Infección CMV	2	2 (5%)	1	1 (11%)
Infección EBV	2	2 (5%)	-	-
ELPT	1	1 (2.5%)	1	1 (11%)
Colangitis repetición	1	1 (2.5%)	-	-
Colecistitis crónica	1	1 (2.5%)	-	-
Diabetes mellitus	1	1 (2.5%)	-	-
Hepatitis	1	1 (2.5%)	-	-
SHU	1	1 (2.5%)	-	-

Tabla 23. Complicaciones en los pacientes con atresia de vías biliares (AVB) y síndrome de poliesplenía (SP).

Abreviaciones. Trombosis de arteria hepática; TAH. Insuficiencia renal aguda; IRA. Trombosis de vena porta; TVP. Enfermedad linfoproliferativa postrasplante; ELPT. Síndrome hemolítico urémico; SHU. Alteración hematológica; Alt. Hematológica.

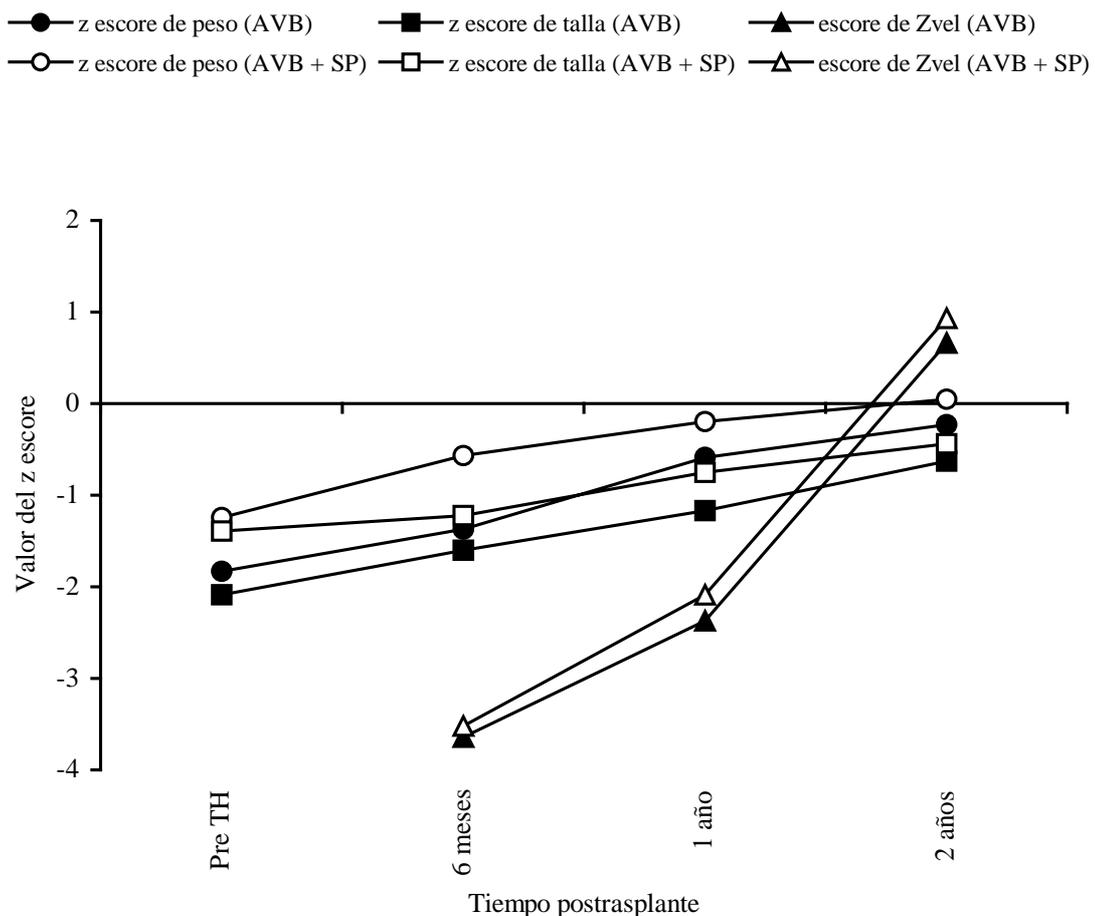
	Bilirrubina mg/dL	AST U/L	ALT U/L	GGT U/L	Colesterol mg/dL	Triglicéridos mg/dL	Urea mg/dL	Creatinina Mg/dL
AVB. Media	0.94	68.4	66.8	108	149	93.8	47.8	0.48
DE	± 0.8	± 55.7	± 49.3	± 153	± 52.5	± 41.6	± 15	± 0.16
AVB + SP. Media	0.81	85.1	86.4	100	153	93.1	39.2	0.43
DE	± 0.79	± 77.1	± 66.6	± 150	± 27.7	± 43.1	± 13.4	± 0.12

Tabla 24. Analíticas de función hepática, función renal, colesterol y triglicéridos al primer año postrasplante, de dos grupos (AVB y AVB con SP). Valores expresados como Media y DE.

Con respecto a las medidas antropométricas encontramos lo siguiente: en el grupo con AVB, 19 pacientes (48%) tenían un z score de peso menor de -2 DE (media $-2,34$), y 20 (51%) tenían un z score de talla menor de -2 DE (media $-2,19$) al momento del trasplante. El crecimiento de recuperación lo presentaron 6 pacientes (15%) en los primeros 6 meses, 6 (15%) al primer año, 16 (41%) al segundo año y 9 (23%) después del segundo año. Dos pacientes aun no cumplían los primeros 6 meses postrasplante.

En el grupo con AVB y SP, 2 pacientes (22%) tenían un z score de peso menor de -2 DE y 3 (33%) tenían un z score de talla menor de -2 DE al momento del trasplante. El crecimiento de recuperación lo presentaron 2 pacientes (22%) en los primeros 6 meses, 5 (56%) a los 2 años y 1 (11%) después del segundo año. Un paciente aun no cumplía los primeros 6 meses postrasplante. No existen diferencias significativas entre ambos grupos. Figura 39.

Figura 39. Evolución del z score de peso y talla, además la recuperación del crecimiento ($Z \text{ vel} \geq 0$) de dos grupos: AVB y AVB con SP. Valores expresados como Medias.

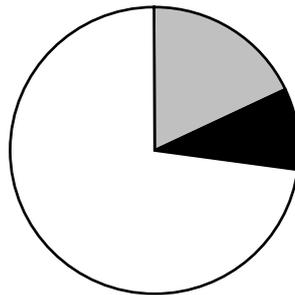


2.- EVALUACIÓN DE LA MASA ÓSEA.

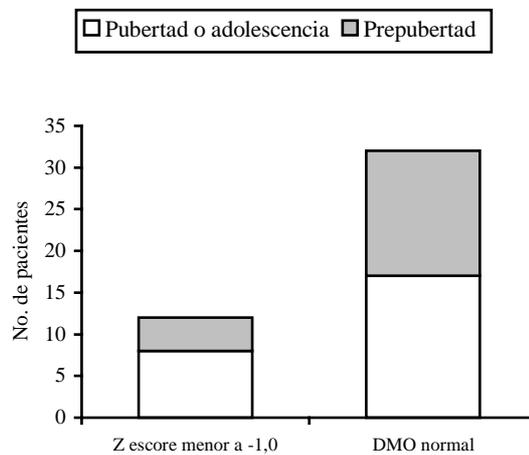
2.1. Resultados de las DMO lumbar y CMO corporal total.

Encontramos valores del z score menores a $-1,0$ DE en 8 pacientes (18%) y menores a $-2,5$ DE en 4 (9%); es decir que el 27% de la población presentó una masa ósea (DMO) anormal.

■ Z score menor a $-1,0$ ■ Z score menor a $-2,5$ □ DMO normal



De estos 12 pacientes, 8 (75%) tienen edad que los sitúa en la etapa puberal o adolescencia, mientras que en el resto del grupo, es decir, aquellos sin alteración de la masa ósea, 17 (53%) pacientes tienen edad que los sitúa en etapa puberal o adolescencia.



En las siguientes figuras se muestran la distribución de z score de DMO lumbar y CMO corporal total por edades, por sexo y posteriormente según el tiempo postrasplante en que se realizó el estudio. Figuras 1 a la 8.

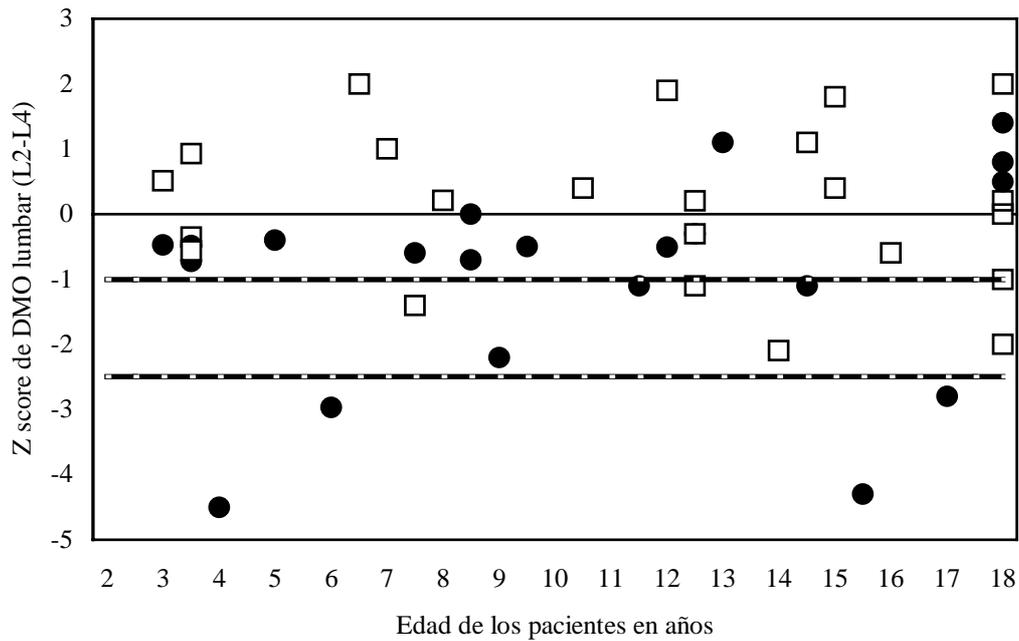


Figura 1. Valores de la DMO lumbar (L2-L4) expresados como Z escore, de la población estudiada (n=44: ● Hombres, □ Mujeres). Ocho pacientes (18%) presentaron valores de z escore menor a $-1,0$ DE; cuatro pacientes (9%) presentaron valores de z escore menor a $-2,5$ DE. La edad de dichos pacientes fue variable (desde 4 años hasta 18 años).

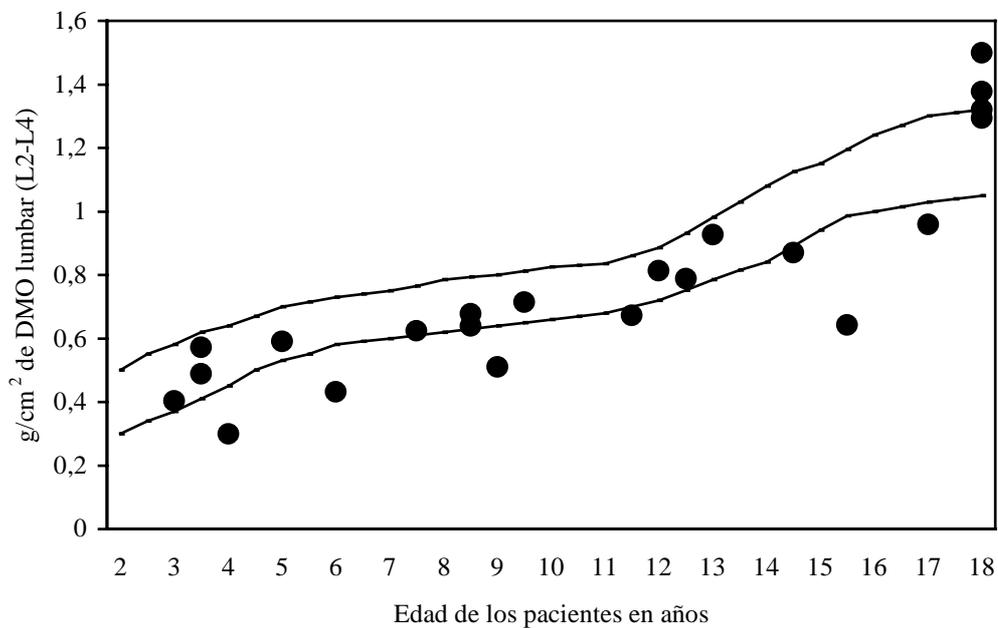


Figura 2. DMO lumbar (L2-L4) de los pacientes masculinos (n=21), expresados como g/cm^2 . Se muestra los rangos normales (franja entre las rayas continuas).

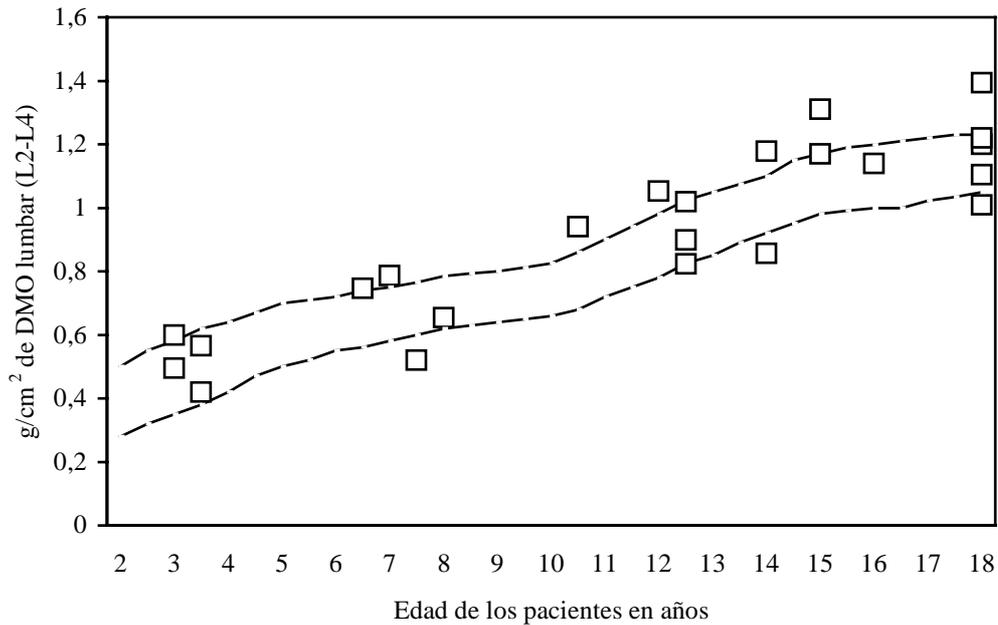


Figura 3. DMO lumbar (L2-L4) de las pacientes femeninas (n=23), expresados como g/cm^2 . Se muestra los rangos normales (franja entre las rayas discontinuas).

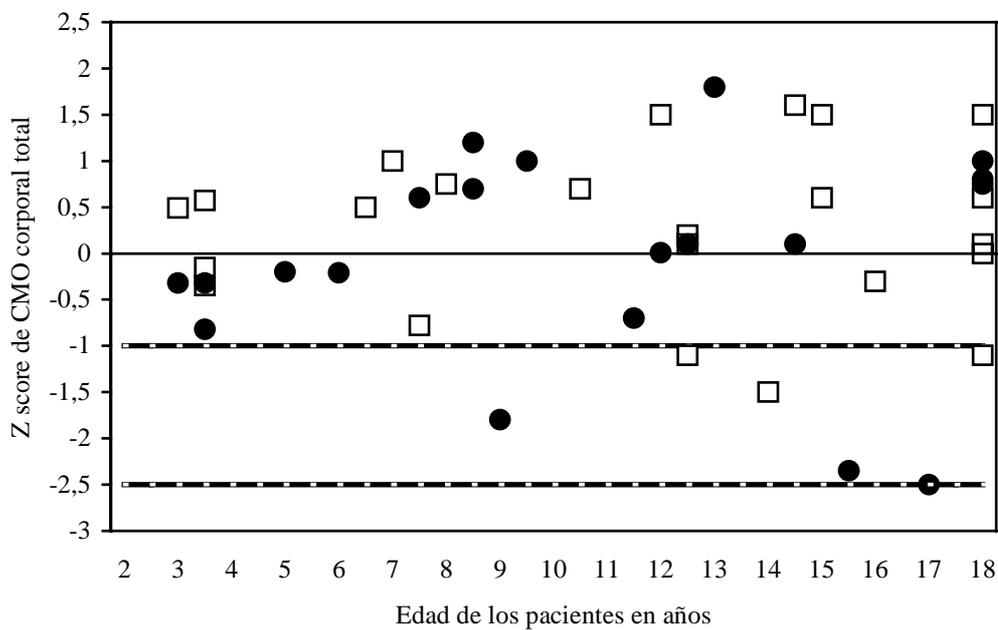


Figura 4. Valores del CMO corporal total expresados como Z score, de la población estudiada (n=44: ● Hombres, □ Mujeres). Cinco pacientes (11%) presentaron valores de z score menor a $-1,0$ DE; un paciente (2%) presentó valor de z score menor a $-2,5$ DE. La edad de los pacientes fue variable (desde los 9 años hasta los 18 años).

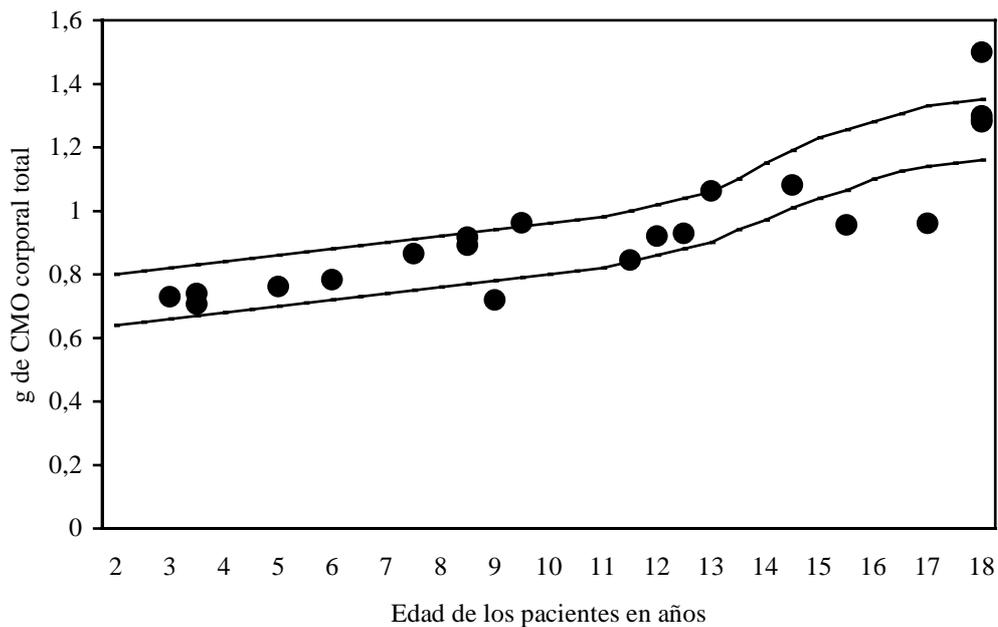


Figura 5. CMO corporal total de los pacientes masculinos (n=21), expresados como g. Se muestra los rangos normales (franja entre las rayas continuas).

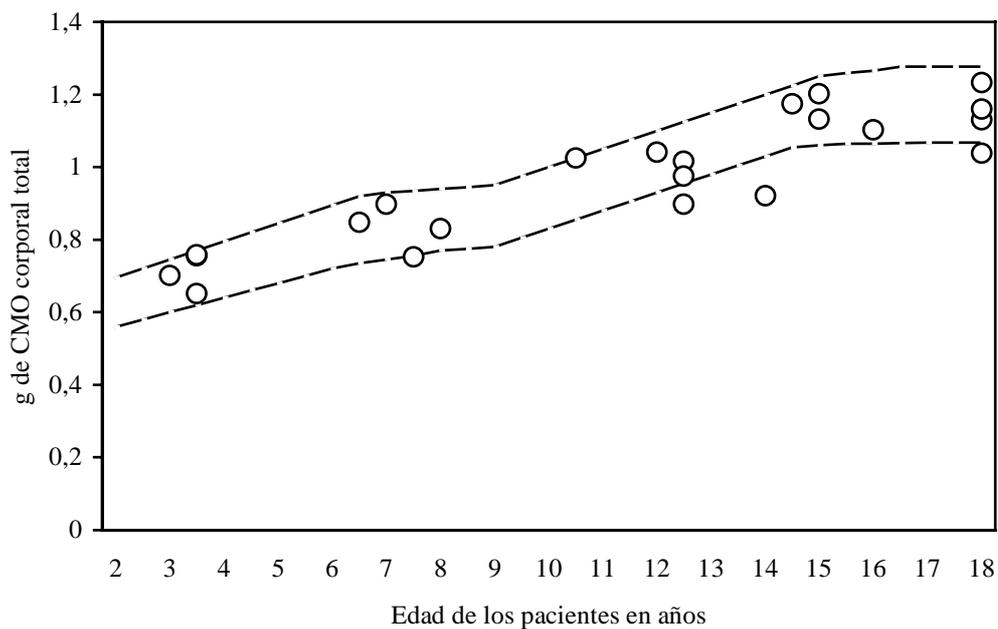


Figura 6. CMO corporal total de las pacientes femeninas (n=23), expresados como g. Se muestra los rangos normales (franja entre las rayas discontinuas).

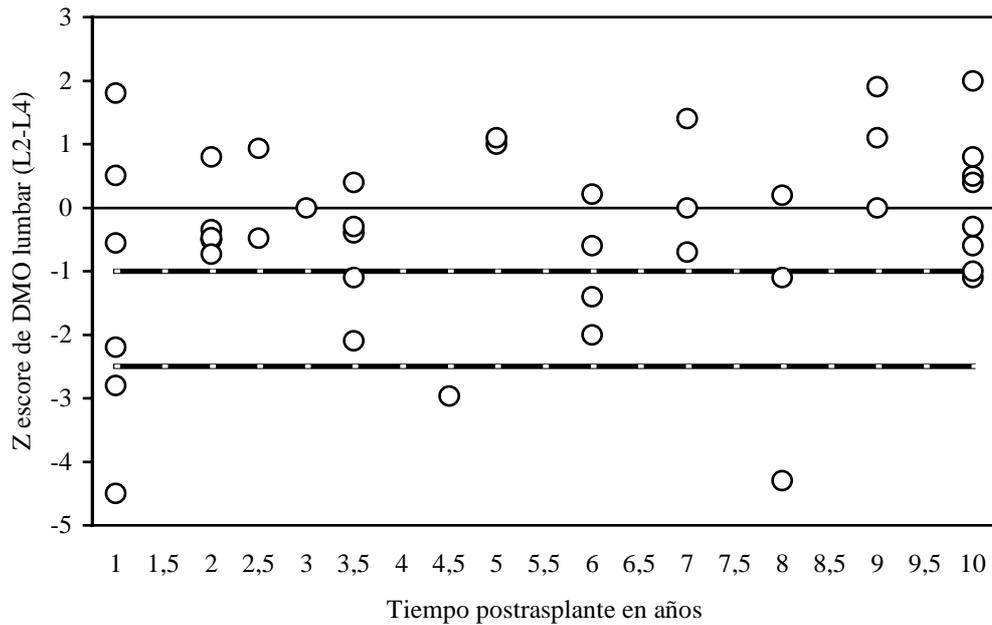


Figura 7. Se muestra el Z escore de DMO lumbar (L2-L4) de la población estudiada (n=44), dependiendo del tiempo postrasplante en que se realizó el estudio. Al primer año postrasplante el 50% de los pacientes presentó valores de z escore menores a $-1,0$ DE. Sin embargo, en los años posteriores este porcentaje disminuyó a un promedio de 24%.

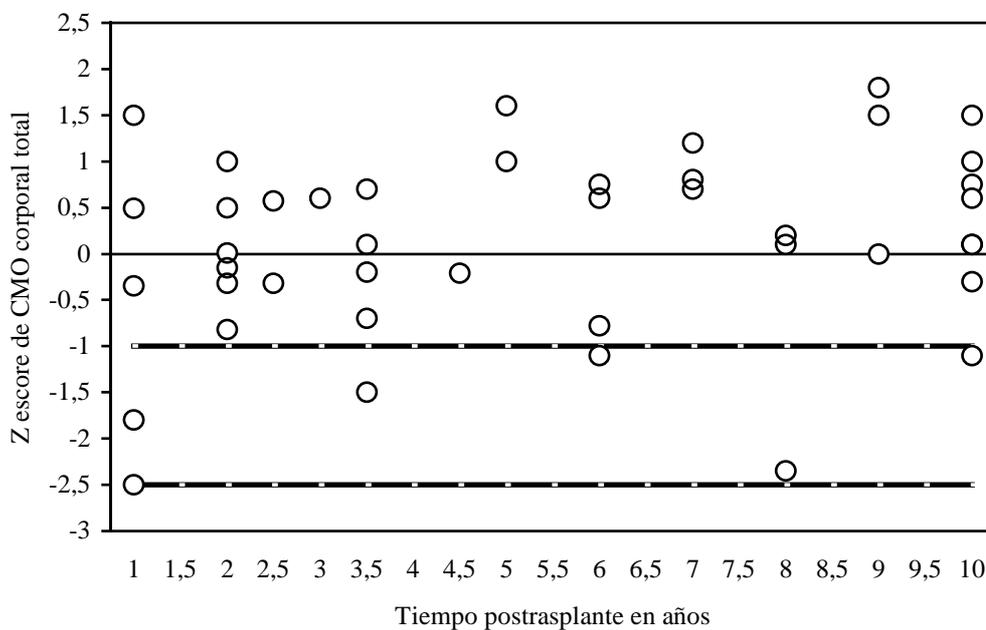


Figura 8. Se muestra el Z escore de CMO corporal total de la población estudiada (n=44), dependiendo del tiempo postrasplante en que se realizó el estudio. En el primer año postrasplante el 40% de los pacientes presentó valores de z escore menores a $-1,0$ DE. Sin embargo en los años posteriores este porcentaje disminuyó a un promedio de 8%.

Edad	Tiempo PT	DMO lumbar (L2-L4)		CMO corporal total	
		g / cm ²	Z escore	g	Z escore
4	1	0.299	-4.5		
9	1	0.511	-2.2	0.719	-1.8
17	1	0.959	-2.8	0.961	-2.5
3	2	0.404	-0.47	0.729	-0.32
3.5	2	0.488	-0.73	0.706	-0.82
9.5	2	0.714	-0.5	0.962	1
12	2	0.814	-0.51	0.921	0.01
3.5	2.5	0.572	-0.48	0.739	-0.32
5	3.5	0.59	-0.4	0.761	-0.2
11.5	3.5	0.673	-1.1	0.846	-0.7
12.5	3.5	0.789	-0.3	0.929	0.1
6	4.5	0.432	-2.97	0.783	-0.21
7.5	6	0.625	-0.6	0.865	0.6
8.5	7	0.678	0	0.917	1.2
8.5	7	0.64	-0.7	0.892	0.7
18	7	1.377	1.4	1.287	0.8
14.5	8	0.957	-1.1	1.082	0.1
15.5	8	0.643	-4.3	0.956	-2.35
13	9	0.928	1.1	1.063	1.8
18	10	1.321	0.8	1.281	0.75
18	10	1.293	0.5	1.298	1

Tabla 1. Se muestran los valores de la DMO lumbar (L2-L4) y CMO corporal total de los pacientes masculinos (n=21), expresados como g / cm², g y Z escore. Se marcan en cursiva aquellos valores de z escore menores a -1 DE.

Siete pacientes masculinos (33%) presentaron valores de z escore de DMO lumbar menores a -1,0 DE; 3 (14%) al cumplir el primer año postrasplante, con edades variables (4, 9 y 17 años respectivamente); 4 (19%) en años posteriores (entre los 3 y 8 años postrasplante), con edades variables (6, 11.5, 14.5 y 15.5 años respectivamente).

Edad	Tiempo PT	DMO lumbar (L2-L4)		CMO corporal total	
		g / cm ²	Z escore	g	Z escore
3	1	0.495	0.51	0.702	0.49
3.5	1	0.392	-0.56	0.651	-0.35
15	1	1.316	1.8	1.202	1.5
3.5	2	0.565	-0.35	0.758	-0.15
6.5	2	0.747	0.8	0.848	0.5
3.5	2.5	0.599	0.93	0.755	0.57
18	3	1.22	0	1.16	0.6
10.5	3.5	0.941	0.4	1.025	0.7
14	3.5	0.857	-2.1	0.921	-1.5
7	5	0.786	1	0.897	1
14.5	5	1.178	1.1	1.174	1.6
7.5	6	0.52	-1.4	0.735	-0.78
8	6	0.655	0.21	0.831	0.75
18	6	1.03	-2	1.038	-1.1
12.5	8	1.019	0.2	1.017	0.2
12	9	1.052	1.9	1.041	1.5
18	9	1.2	0	1.121	0
12.5	10	0.823	-1.1	0.878	-1.1
12.5	10	0.899	-0.3	0.976	0.1
15	10	1.17	0.4	1.132	0.6
16	10	1.139	-0.6	1.103	-0.3
18	10	1.104	-1.1	1.131	0.1
18	10	1.394	2	1.233	1.5

Tabla 2. Se muestran los valores de la DMO lumbar (L2-L4) y corporal total de las pacientes femeninas (n=23), expresados como g / cm², y Z escore. Se marcan en cursiva aquellos valores de z escore menor a -1,0 DE.

Cinco pacientes femeninas (21%) presentaron valores de z escore de DMO lumbar menor a -1,0 DE. El tiempo postrasplante en el que los presentaron fue variable (entre 3.5 y 10 años), y con edades variables (7.5, 12.5, 14, 18 y 18 años respectivamente).

2.1.1.- Resultados de los pacientes que presentaron valores de z escore de DMO lumbar menores a $-1,0$ DE.

n	Sexo	Diagnóstico	Edad actual	Tiempo PTH	DMO lumbar (L2-L4)		CMO corporal total	
					Z escore	g/cm ²	Z escore	g
1	m	BC	4	1	-4.5	0.299		
2	m	AVB	15.5	8	-4.3	0.643	-2.35	0.956
3	m	AVB	6	4.5	-2.97	0.432	-0.21	0.783
4	m	AVB	17	1	-2.8	0.959	-2.5	0.961
5	m	DOTC	9	1	-2.2	0.511	-1.8	0.719
6	f	SB	14	3.5	-2.1	0.857	-1.5	0.921
7	f	D α -1-AT	18	6	-2	1.03	-1.1	1.038
8	f	AVB	7.5	6	-1.4	0.52	-0.78	0.735
9	m	AVB	14.5	8	-1.1	0.957	0.1	1.082
10	f	AVB	12.5	10	-1.1	0.823	-1.1	0.878
11	m	FHF	11.5	3.5	-1.1	0.673	-0.7	0.846
12	f	AVB	18	10	-1	1.104	0.1	1.131
PROMEDIO			12.3	5.2	-2.21		-1.45	

Tabla 3. Muestra los datos de los 12 pacientes (27% del total de población estudiada) en que se encontraron valores de z escore de DMO lumbar menores a $-1,0$ DE. El 33% (4 de 12 pacientes) de hecho presentaron valores de z escore menores a $-2,5$ DE.

Nota: En el paciente No. 1, no se tienen los datos de la CMO corporal total.

El 67% (8 de 12 pacientes) con diagnóstico de enfermedad colostática; en el 75% (9 de 12 pacientes) el hallazgo de valores de z escore de DMO lumbar menores a $1-0$ DE se hace después del primer año postrasplante, con un tiempo promedio de 5,2 años postrasplante. El 67% (8 de 12 pacientes) con edad puberal o mayor.

Los diagnósticos son:

AVB (atresia de vías biliares)

BC (Sd. Budd-Chiari)

D α -1-AT (déficit de alfa-1-antitripsina)

DOTC (déficit de ornitina transcarbamilasa)

FHF (fallo hepático fulminante)

SB (síndrome de Byler)

2.2. Influencia del estatus alimentario de vitamina D en la masa ósea.

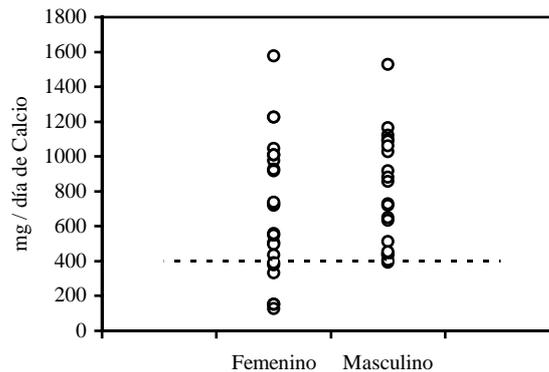


Figura 9. Se muestra el aporte de Calcio en la dieta de la población estudiada (n=44). La línea punteada marca el límite entre el aporte bajo de Calcio (< de 400 mg/día), y el aporte medio-alto de Calcio (>400 mg/día). El 26% de las pacientes femeninas (6 de 23 pacientes) y el 5% de los pacientes masculinos (1 de 21 pacientes) tienen aportes bajos de Calcio en sus dietas.

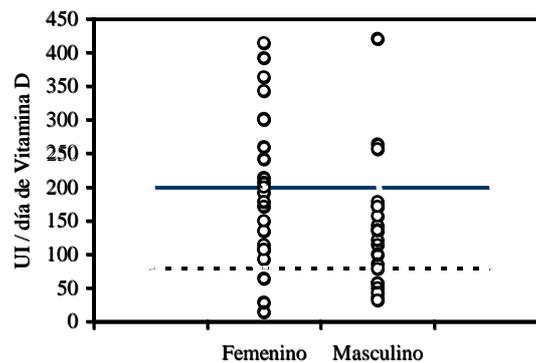


Figura 10. Se muestra el aporte de vitamina D (UI / día) de la población estudiada (n=44).

La línea punteada es el límite de un aporte bajo de vitamina D (< de 80 UI / día); un aporte medio es entre 80 y 200 UI / día de vitamina D. La línea continua es el límite de un aporte alto de vitamina D (>200 UI / día).

Se encontró un aporte bajo de vitamina D en la dieta del 21% (9 de 44 pacientes) de la población estudiada (3 mujeres y 6 hombres); un aporte alto de vitamina D en el 30% (13 de 44 pacientes) de la población (3 hombres y 10 mujeres).

Aplicando el escore alimentario de vitamina D propuesto por Garabédian et al.⁹⁰ a los resultados del cuestionario, encontramos que el 23% (10 de 44 pacientes) tiene un escore alimentario de vitamina D bajo. De los pacientes con valores de z escore de DMO lumbar menores a $-1,0$ DE, 3 (25%) tienen un escore bajo, 5 (42%) un escore medio pobre, 1 (8%) un escore medio satisfactorio y 3 (25%) un escore óptimo; hay diferencia significativa ($p=0,01$). Figura 11.

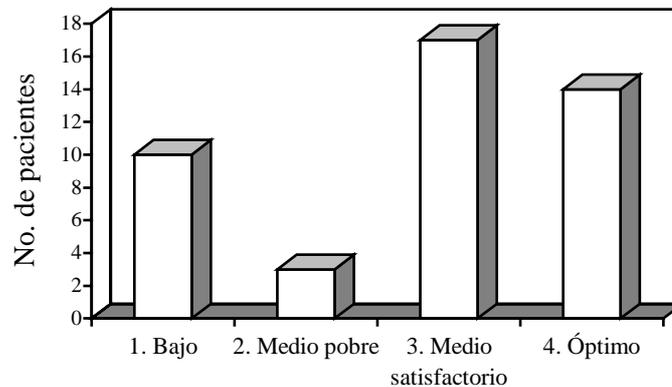


Figura 11. Escore alimentario de vitamina D, de la población estudiada (n=44).

Posteriormente se aplicó la escala para evaluar el estatus alimentario de vitamina D para niños, propuesto por Garabédian et al.⁹⁰, encontrando los siguientes resultados (figura 12).

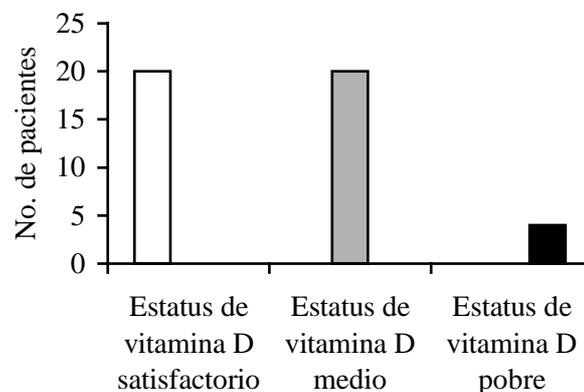


Figura 12. Estatus de vitamina D, de la población estudiada (n=44).

Hubo cuatro pacientes (9%) con un estatus pobre de vitamina D. De los pacientes con valores de z escore de DMO lumbar menores a $-1,0$ DE, 3 (25%) tienen un estatus pobre de vitamina D, 6 (50%) tienen un estatus medio, y 3 (25%) tienen un estatus satisfactorio de vitamina D. Encontramos diferencia significativa ($p=0,048$) al comparar la presencia de estatus pobre de vitamina D entre este subgrupo versus el resto de la población. Ver anexos 1a, 1 b.

2.3. Influencia de la circunferencia de la mitad del brazo, y de los pliegues cutáneos tricipital y subescapular en la masa ósea.

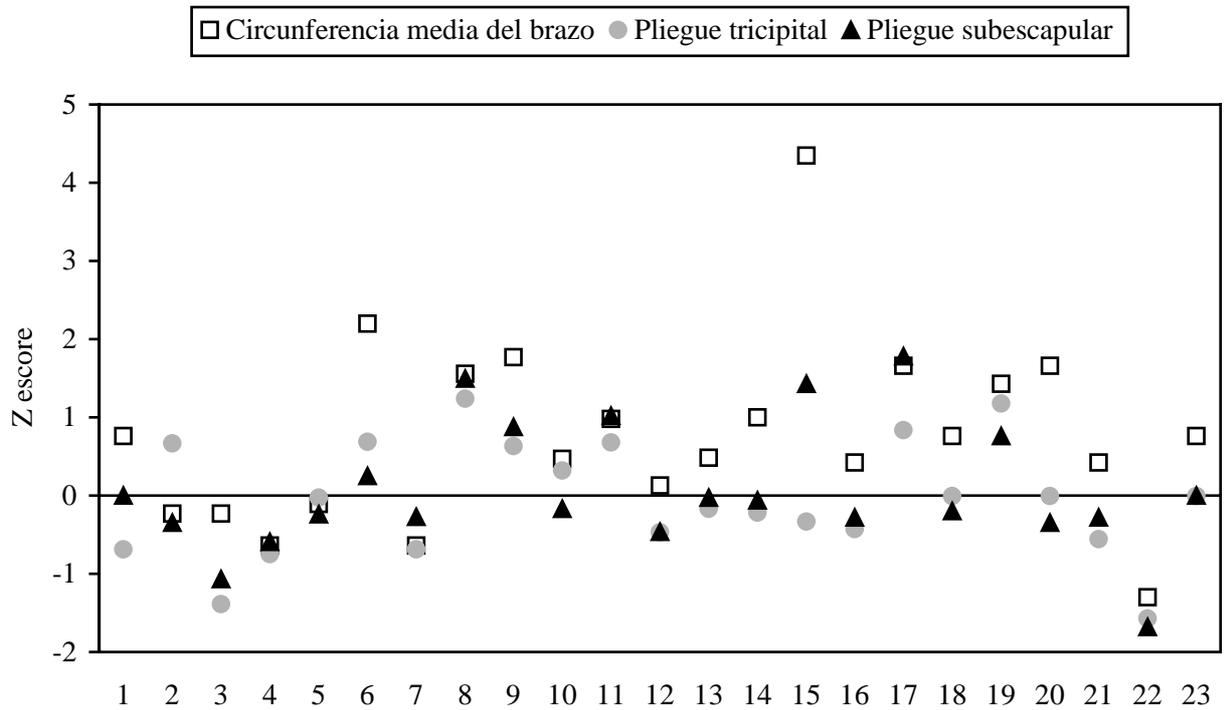


Figura 13. Z score de la circunferencia media del brazo, del pliegue cutáneo tricipital y subescapular de las niñas (n=23).

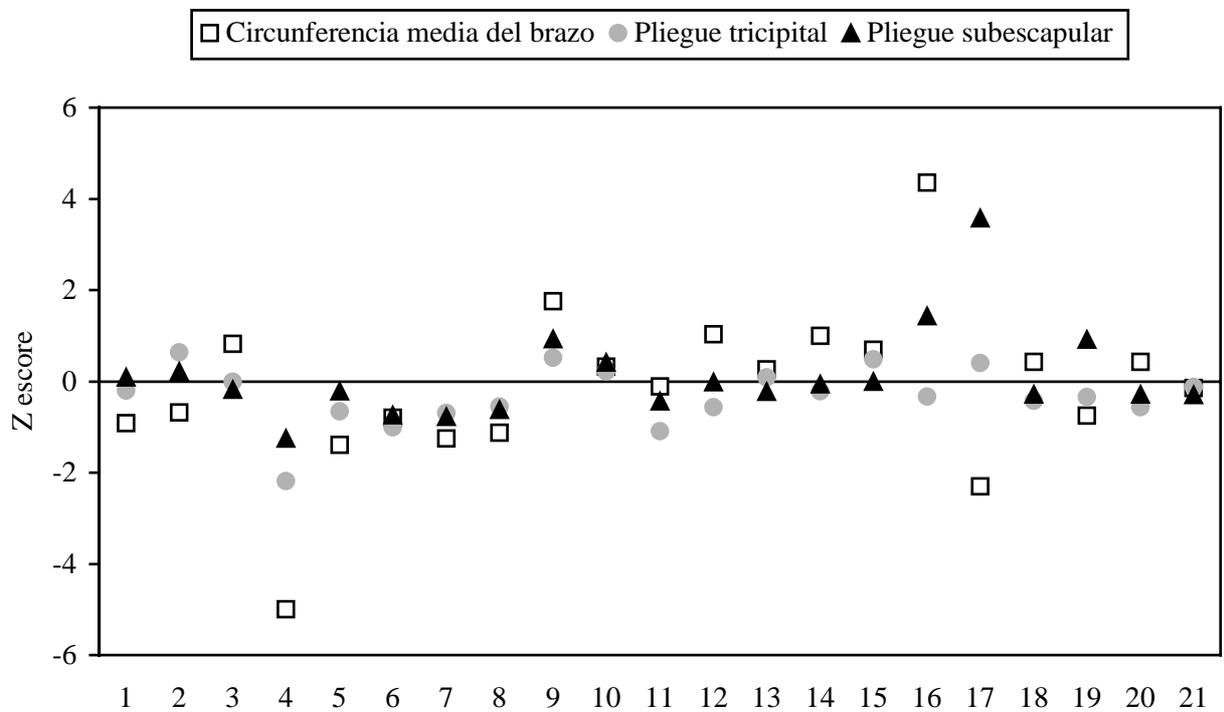


Figura 14. Z score de la circunferencia media del brazo, pliegue cutáneo tricipital y subescapular de los niños (n=21).

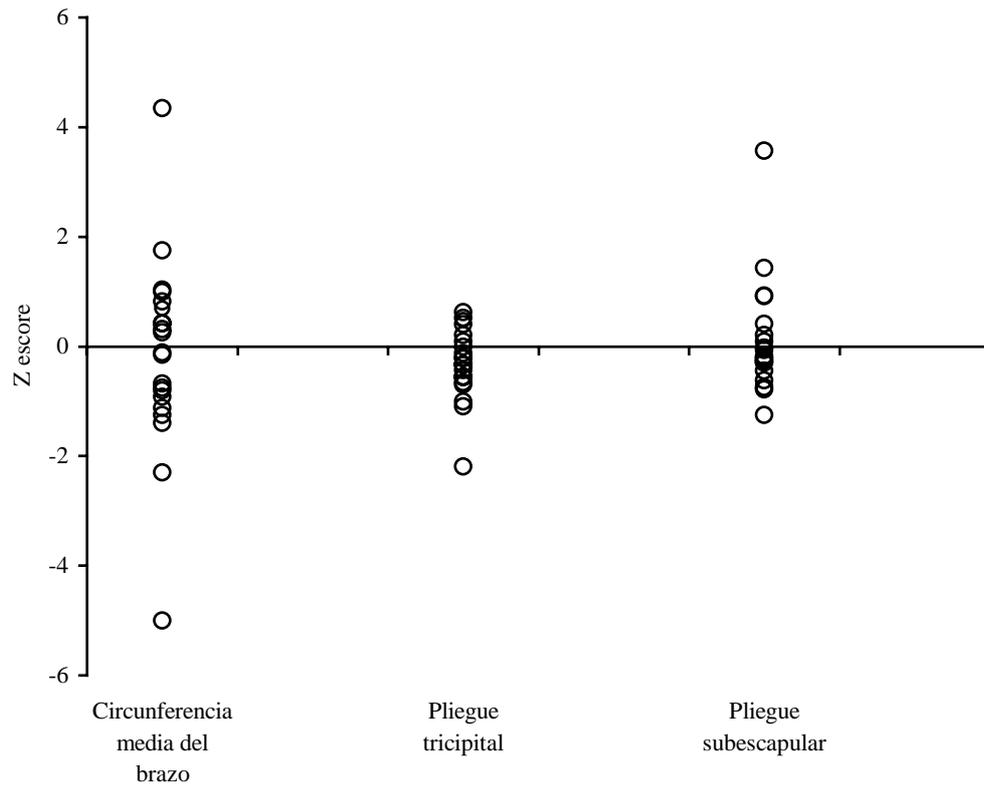


Figura 15. Z escore de la circunferencia media del brazo, del pliegue cutáneo tricpital y subescapular en los niños (n=21).

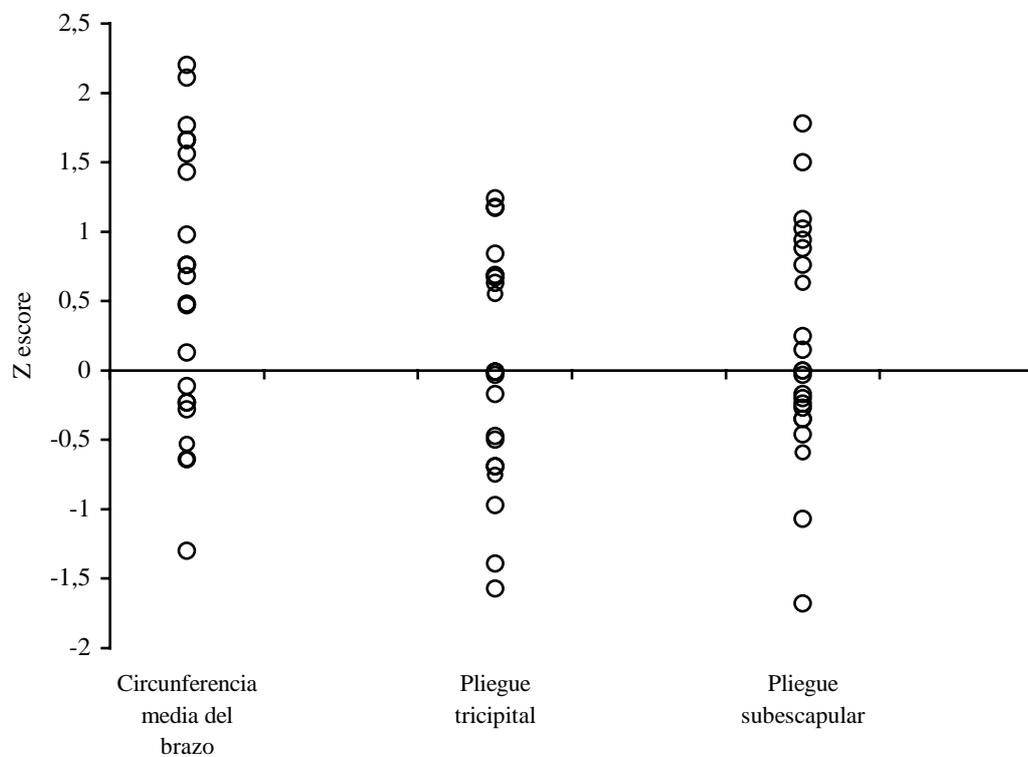


Figura 16. Z escore de la circunferencia media del brazo, del pliegue cutáneo tricpital y subescapular en las niñas (n=23).

El resultados generales del grupo estudiado (n=44): en la circunferencia media del brazo, la media del z score 0,23 (mediana $0,37 \pm 1,45$); del pliegue cutáneo tricipital, la media de z score de $-0,14$ (mediana $-0,14 \pm 0,75$); y del pliegue cutáneo subescapular, la media de z score de $0,13$ (mediana $-0,04 \pm 0,9$). Figuras 13 a 16.

Con respecto al sexo, encontramos en las niñas una media de z score en la circunferencia media del brazo de $0,58$ (mediana $0,68 \pm 0,98$), y en los niños $-0,05$ (mediana $0,7 \pm 1,8$); en el pliegue cutáneo tricipital la media de z score en las niñas fue $0,02$ (mediana $-0,01 \pm 0,82$) y en los niños $-0,27$ (mediana $-0,27 \pm 0,66$); en el pliegue cutáneo subescapular en las niñas la media del z score fue $0,15$ (mediana $0 \pm 0,82$), y en los niños $0,11$ (mediana $-0,12 \pm 0,98$). No se encontraron diferencias significativas ($p=0,201, 0,674$ y $0,884$ respectivamente).

Al comparar al subgrupo de pacientes con valores de z score de DMO lumbar menores a $-1,0$ DE (n=12) con el resto del grupo (n=32), encontramos lo siguiente: en la circunferencia media del brazo la media de z score fue $-0,80 \pm 1,49$ versus $0,62 \pm 1,24$ ($1,42 \Delta$ DE de diferencia); en el pliegue cutáneo tricipital la media de z score fue $-0,52 \pm 0,81$ versus $0 \pm 0,68$ ($0,52 \Delta$ DE de diferencia); y en el pliegue cutáneo subescapular la media de z score fue $-0,43 \pm 0,46$ versus $0,33 \pm 0,94$ ($0,76 \Delta$ DE de diferencia). Encontramos diferencias significativas solamente en la circunferencia media del brazo y en el pliegue cutáneo subescapular ($p=0,013$ y $0,038$ respectivamente). Figura 17.

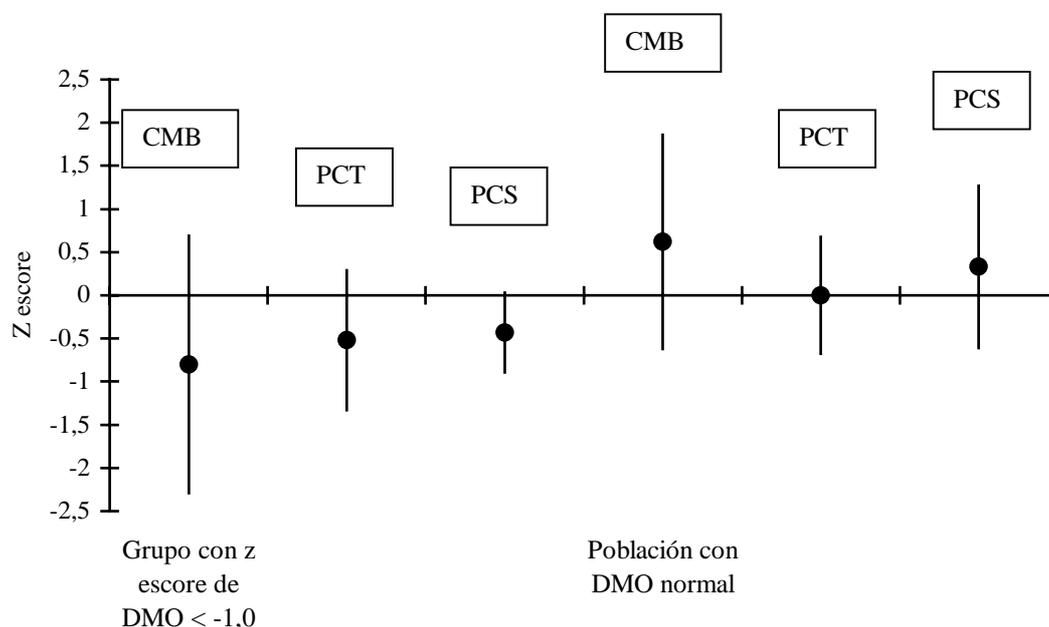


Figura 17. Comparación de la Media y DE del z score de la circunferencia media del brazo (CMB), pliegue cutáneo tricipital (PCT) y subescapular (PCS) de dos grupos; con z score de DMO $< -1,0$ (n=12) versus la población con DMO normal (n=32).

Los resultados del cálculo de masa grasa total corporal, índice de nutrición y área muscular del brazo se muestran en las figuras 17 a, 17 b, y 17 c.

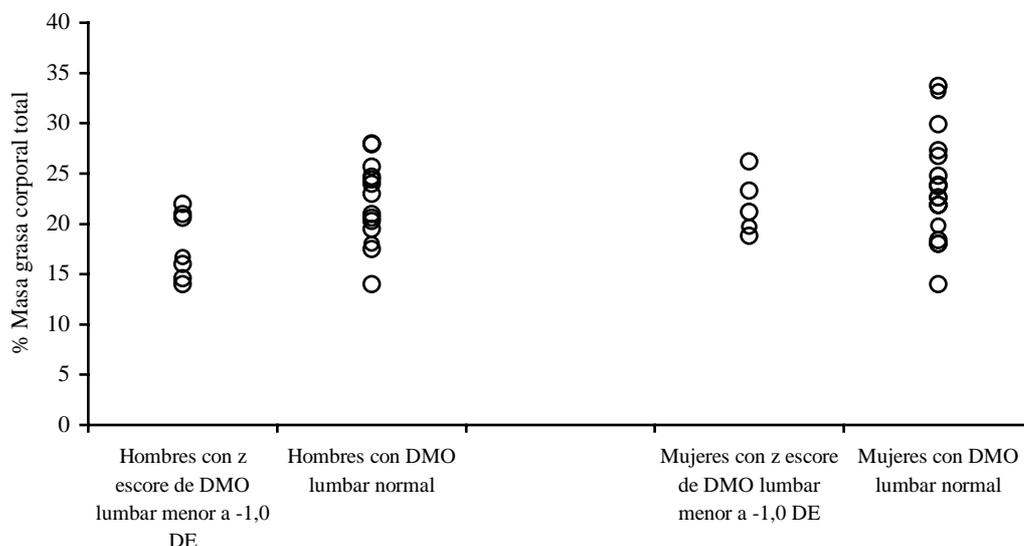


Figura 17 a. Valores de % masa grasa corporal total comparando sexo y valores de z escore de DMO lumbar (normal o anormal).

En la figura 17 a, se muestran los valores del % de masa grasa corporal total; con respecto a los hombres con valores de z escore de DMO lumbar menores a $-1,0$ DE (edad promedio de 11 años), la mediana del % de masa grasa corporal total fue de 16,7%, mientras que en los hombres con DMO lumbar normal (edad promedio 10 años) la mediana fue 22%. Esta diferencia no fue significativa ($p=0,271$). Al comparar a las mujeres con valores de z escore de DMO lumbar menores a $-1,0$ DE (edad promedio de 14 años), la mediana del % de masa grasa corporal total fue de 21,2%, mientras que en las mujeres con DMO lumbar normal (edad promedio de 12,5 años) la mediana fue 22,6%. No hubo diferencia significativa ($p=0,458$).

Observamos que el subgrupo de hombres con valores de z escore de DMO lumbar menores a $-1,0$ DE presentaron una mediana de 88,5% de índice nutricional, mientras que los hombres con DMO lumbar normal tenían una mediana de 104%. Sin embargo la diferencia no fue significativa ($p=0,101$). Al comparar el subgrupo de mujeres con valores de z escore de DMO lumbar menores a $-1,0$ DE (mediana de 89% de índice nutricional), con las mujeres con DMO lumbar normal (mediana de 102,5% de índice nutricional), encontramos diferencias significativas ($p=0,02$). También la comparación del total del subgrupo con valores de z escore de DMO lumbar menores a $-1,0$ DE con el resto de la población estudiada, mostró diferencias significativas ($p=0,029$), pues en dicho subgrupo el 58% de los pacientes presentaron valores de % de índice nutricional menores a 90% (malnutrición), mientras que en el resto de la población estudiada solamente el 12%. Figura 17 b.

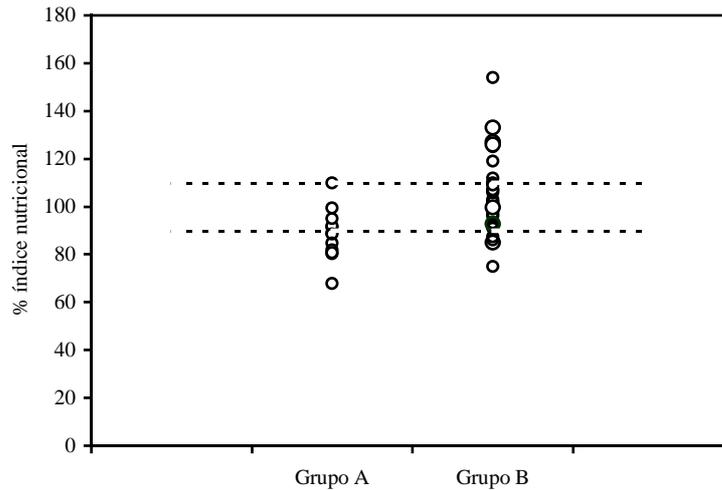


Figura 17 b. Se comparan los % del índice nutricional de dos grupos: A (pacientes con valores de z escore de DMO lumbar menores a $-1,0$ DE), y B (pacientes con valores de z escore de DMO lumbar normales). Las líneas punteadas marcan los límites de la normalidad. Por arriba de 110% se considera sobrepeso; por debajo de 90% se considera malnutrición.

Con respecto al área muscular del brazo, encontramos que el subgrupo de pacientes con valores de z escore de DMO lumbar menores a $-1,0$, presentaron una mediana de 19,5 cm (los hombres) y 24 cm (las mujeres), mientras que el resto de la población estudiada, con valores de z escore de DMO lumbar normales, presentaron una mediana de 23 cm (los hombres) y 26,5 cm (las mujeres). No encontramos diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,487$). Figura 17 c.

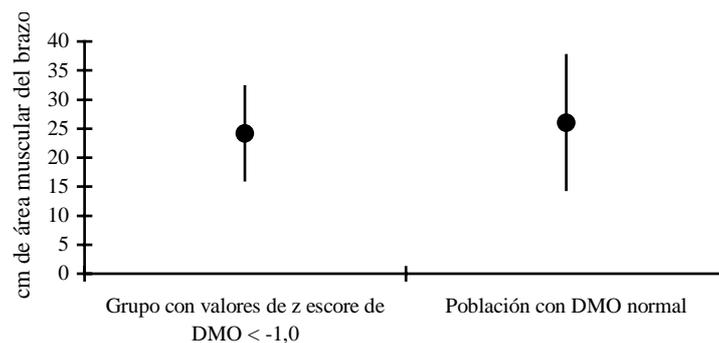


Figura 17 c. Comparación del área muscular del brazo entre dos subgrupos; con z escore de DMO < $-1,0$ versus la población con DMO normal. Media y DE.

Los pliegues cutáneos bicipital y suprailíaco solamente se utilizaron para calcular la masa grasa corporal total, motivo por el que no se muestran los resultados de dichas mediciones, además, no contamos con tablas comparativas para la conversión de los valores a z escore.

2.4. Influencia de los diferentes parámetros bioquímicos sanguíneos sobre la masa ósea.

2.4.1. IGF-I

En la figura 18 se muestra la comparación de los niveles de IGF-I (aunque estos varían con la edad; ver anexo 2) entre los hombres (n=21) y las mujeres (n=23). No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,562$). El valor medio del grupo estudiado fue de 207,8 ng/ml.

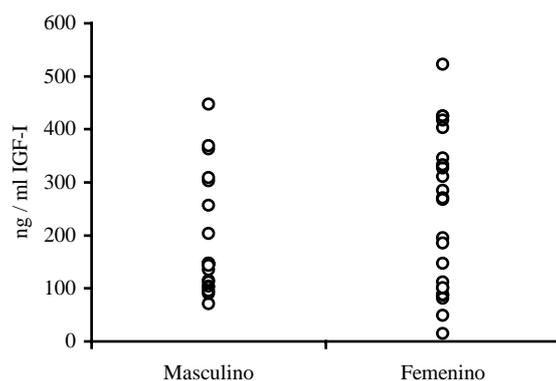


Figura 18. Comparación de los niveles de IGF-I entre hombres (n=21) y mujeres (n=23).

Al comparar el subgrupo de pacientes con valores de z escore de DMO lumbar menores a $-1,0$ DE (n=12) versus el resto de la población (n=32), no encontramos diferencias significativas ($p=0,704$). Figura 19.

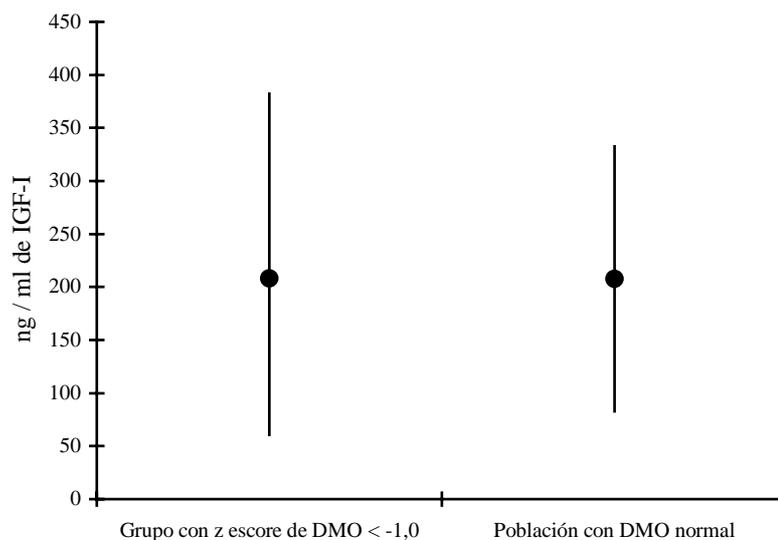


Figura 19. Comparación de los niveles de IGF-I entre dos subgrupos; con z escore de DMO < $-1,0$ versus el resto de la población. Se representan Media y DE.

2.4.2. PTH

En la figura 20 se muestra la comparación de los niveles de PTH entre los hombres (n=21) y las mujeres (n=23). No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,822$). El valor medio del grupo estudiado fue de 49,3 pg/ml.

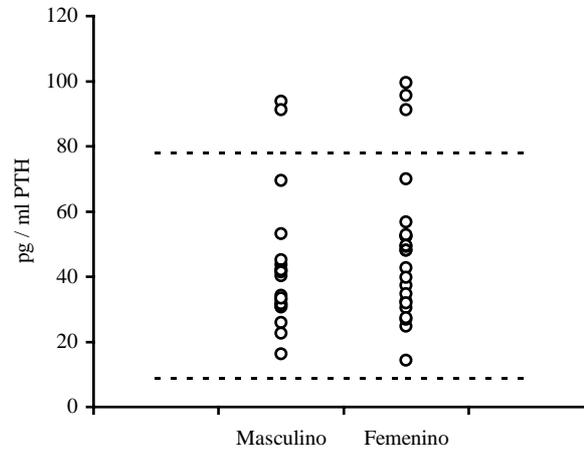


Figura 20. Comparación de los niveles de PTH entre hombres (n=21) y mujeres (n=23). Las líneas punteadas representan los rangos normales de PTH.

Al comparar el subgrupo de pacientes con valores de z score de DMO lumbar menores a $-1,0$ DE (n=12) versus el resto de la población (n=32), no encontramos diferencias significativas ($p=0,852$). Figura 21. Del subgrupo con valores de z score de DMO lumbar menores a $-1,0$ DE solamente 1 (8%) de los pacientes presentaba niveles superiores a lo normal de PTH; del resto de la población, 4 (12%) pacientes tenían niveles de PTH altos.

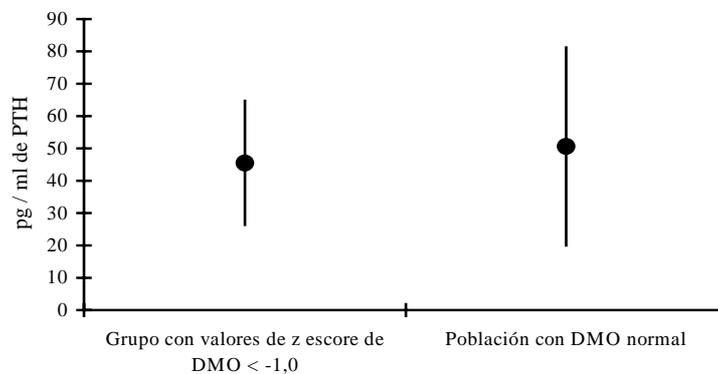


Figura 21. Comparación de los niveles de PTH entre dos subgrupos; con z score de DMO < $-1,0$ versus la población con DMO normal. Media y DE.

2.4.3. 1-25 Dihidroxitamina D.

En la figura 22 se muestra la comparación de los niveles de 1-25 Dihidroxitamina D entre los hombres (n=21) y las mujeres (n=23). No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,601$). El valor medio del grupo estudiado fue de 40,6 pg/ml.

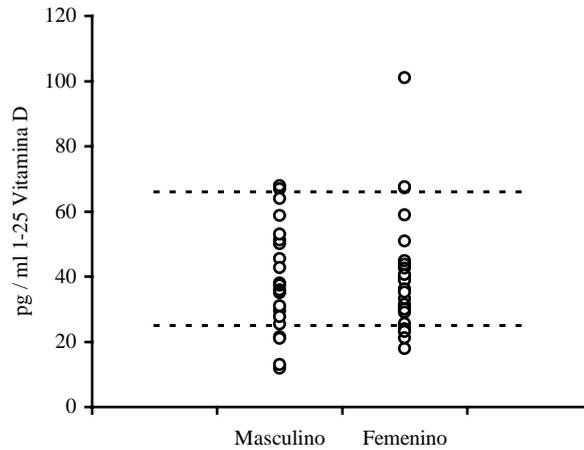


Figura 22. Comparación de los niveles de 1-25 Vitamina D entre hombres (n=21) y mujeres (n=23). Las líneas punteadas representan los rangos normales.

Al comparar los valores medios del subgrupo de pacientes con valores de z escore de DMO lumbar menores a $-1,0$ DE (n=12) versus el resto de la población (n=32), 27 versus 47,6 pg/ml, encontramos diferencias significativas ($p=0,045$). Figura 23. Del subgrupo con valores de z escore de DMO menores a $-1,0$ DE ningún paciente presentaba niveles superiores a lo normal de 1-25 Vitamina D; del resto de la población, 5 (15%) pacientes tenían niveles de 1-25 Vitamina D altos.

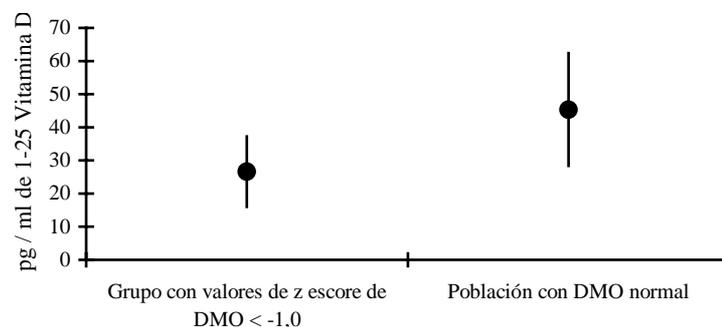


Figura 23. Comparación de los niveles de 1-25 Vitamina D entre dos subgrupos; con z escore de DMO $< -1,0$ versus la población con DMO normal. Media y DE

2.4.4. Vitamina D3

El nivel medio de Vitamina D 3 del grupo estudiado fue de 25,7 ng/ml. En la figura 24 se muestra la comparación de los niveles de Vitamina D 3 entre los hombres (n=21) y las mujeres (n=23). No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos (p=0,775).

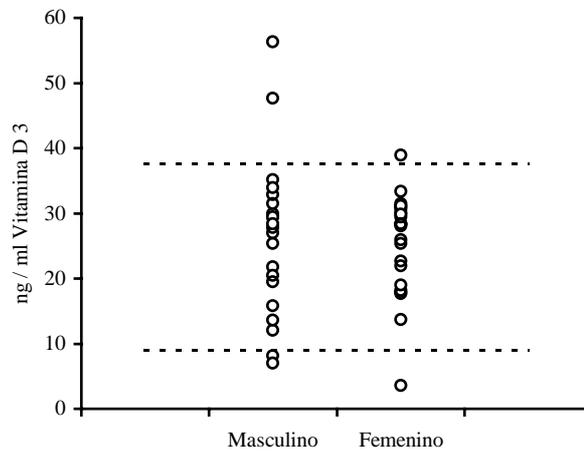


Figura 24. Comparación de los niveles de Vitamina D 3 entre hombres (n=21) y mujeres (n=23). Las líneas punteadas representan los rangos normales.

Al comparar el subgrupo de pacientes con valores de z score de DMO lumbar menores a $-1,0$ DE (n=12) versus el resto de la población (n=32), los valores medios fueron 23,5 vs 26,5 ng/ml, y no encontramos diferencias significativas (p=0,72). Figura 25. Del subgrupo con valores de z score de DMO lumbar menores a $-1,0$ DE, 2 (17%) pacientes presentaban niveles inferiores a lo normal de Vitamina D 3; del resto de la población 1 (3%) paciente tenía niveles de Vitamina D 3 por debajo de los niveles normales.

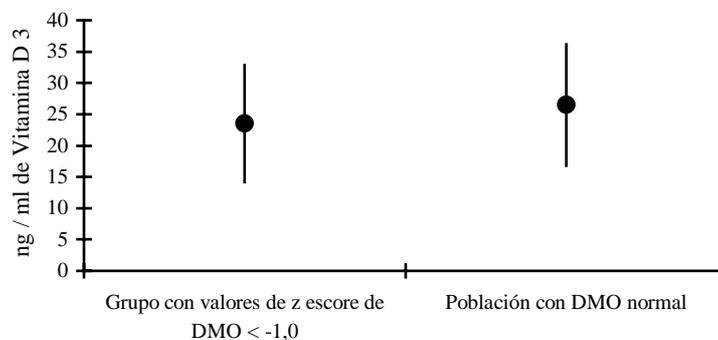


Figura 25. Comparación de los niveles de Vitamina D 3 entre dos subgrupos; con z score de DMO < $-1,0$ versus el resto de la población. Media y DE.

2.4.5. Fosfatasa alcalina ósea.

El nivel medio de fosfatasa alcalina ósea del grupo estudiado fue de 48,4 $\mu\text{g} / \text{L}$. En la figura 26 se muestra la comparación de los niveles de fosfatasa alcalina ósea entre los hombres ($n=21$) y las mujeres ($n=23$). Cuatro (17%) niñas presentaron niveles normales de fosfatasa alcalina ósea. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,881$).

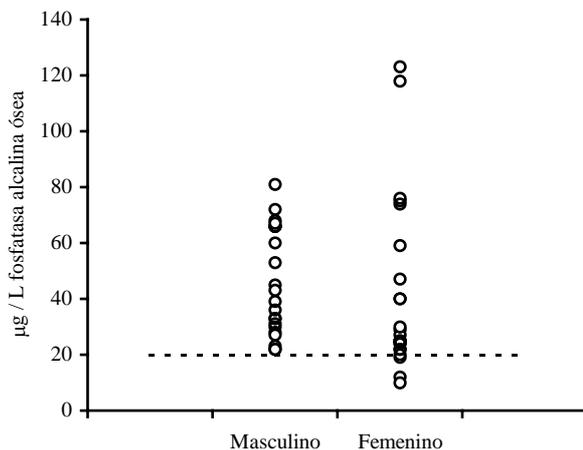


Figura 26. Comparación de los niveles de fosfatasa alcalina ósea entre hombres ($n=21$) y mujeres ($n=23$). Las líneas punteadas representan los rangos normales.

Al comparar el subgrupo de pacientes con valores de z escore de DMO lumbar menores a $-1,0$ DE ($n=12$) versus el resto de la población ($n=32$), no encontramos diferencias significativas ($p=0,706$). Figura 27. Del subgrupo con z escore de DMO $< -1,0$ DE, 1 (8%) paciente presentaba nivel normal de fosfatasa alcalina ósea, mientras del resto de la población solamente 3 (9%) pacientes. Las medias y DE fueron $50,5 \pm 28,9$ y $47,7 \pm 52,8$ $\mu\text{g} / \text{L}$ respectivamente.

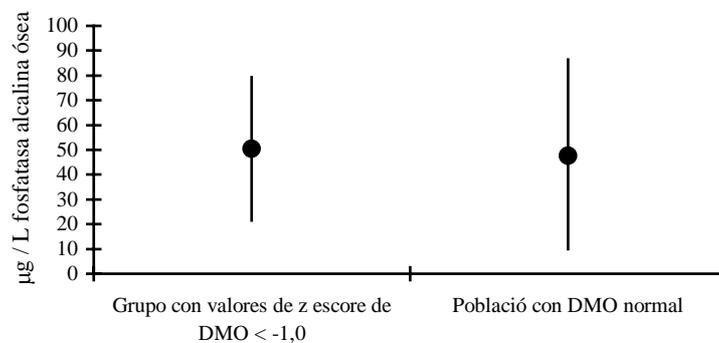


Figura 27. Comparación de los niveles de PA ósea entre dos subgrupos; con z escore de DMO $< -1,0$ versus el resto de la población. Media y DE.

2.4.6. Fosfatasa alcalina.

El nivel medio de fosfatasa alcalina del grupo estudiado fue de 220,3 UI/L (rango normal entre 50 y 300 UI/L). En la figura 28 se muestra la comparación de los niveles de fosfatasa alcalina entre los hombres (n=21) y las mujeres (n=23). Seis (26%) niñas presentaron niveles elevados de fosfatasa alcalina, mientras que solamente 2 (10%) niños tuvieron niveles elevados de fosfatasa alcalina. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,277$).

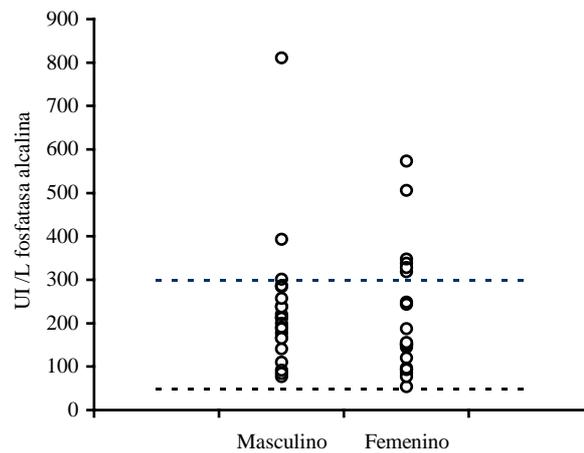


Figura 28. Comparación de los niveles de fosfatasa alcalina entre hombres (n=21) y mujeres (n=23). Las líneas punteadas representan los rangos normales.

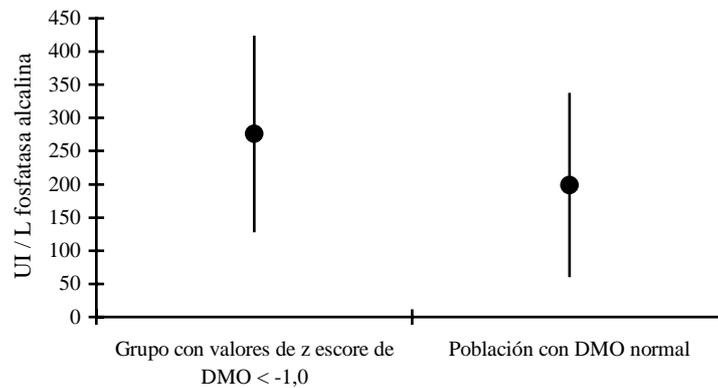


Figura 29. Comparación de los niveles de fosfatasa alcalina entre dos subgrupos; con z score de DMO < -1,0 versus el resto de la población. Media y DE.

Al comparar el subgrupo de pacientes con valores de z score de DMO lumbar menores a $-1,0$ DE (n=12) versus el resto de la población (n=32), no encontramos diferencias significativas ($p=0,375$). Figura 29. Del subgrupo con z score de DMO < $-1,0$ DE, 3 (25%) pacientes presentaban niveles elevados de fosfatasa alcalina, mientras en el resto de la población fueron 5 (16%) pacientes. Las medias y DE fueron 276 ± 146 y 199 ± 137 UI / L respectivamente.

2.4.7. Osteocalcina.

El nivel medio de osteocalcina del grupo estudiado fue de $13 (\pm 6.5)$ ng / ml. Solamente 3 (7%) pacientes presentaban niveles normales de osteocalcina. En la figura 30 se muestra la comparación de los niveles de osteocalcina entre los hombres (n=21) y las mujeres (n=23). No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos ($p=0,908$).

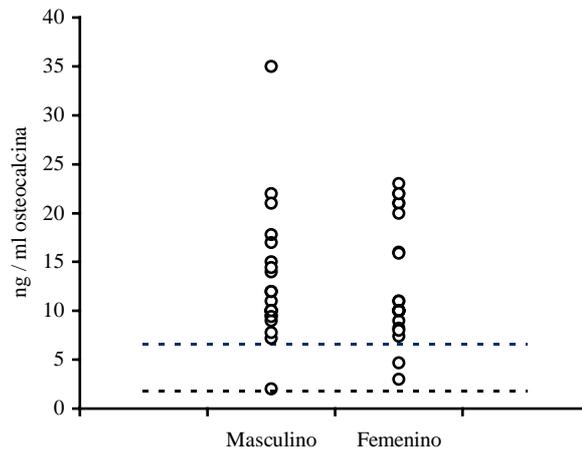


Figura 30. Comparación de los niveles de osteocalcina entre hombres (n=21) y mujeres (n=23). Las líneas punteadas representan los rangos normales.

Al comparar el subgrupo de pacientes con valores de z escore de DMO lumbar menores a $-1,0$ DE (n=12) versus el resto de la población (n=32), no encontramos diferencias significativas ($p=0,559$). Figura 31. Del subgrupo con z escore de DMO lumbar $< -1,0$ DE ningún paciente presentaba niveles normales de osteocalcina, mientras del resto de la población solamente 3 (9%) pacientes. Las Medias y DE fueron $15,2 \pm 5,8$ y $12,2 \pm 6,6$ ng / ml respectivamente.

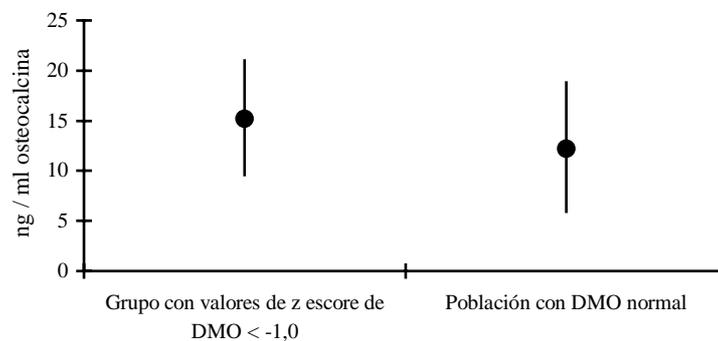


Figura 31. Comparación de los niveles de osteocalcina entre dos subgrupos; con z escore de DMO $< -1,0$ versus el resto de la población. Media y DE.

2.4.8. Resto de los parámetros bioquímicos estudiados.

Al comparar el subgrupo de pacientes con valores de z escore de DMO lumbar menores a $-1,0$ DE ($n=12$) versus el resto de la población ($n=32$), no encontramos diferencias significativas en la **relación calcio urinario/creatinina urinaria** ($p=0,755$). Los valores normales del cociente calcio/creatinina son: $0,14 \pm 0,06$ mg ó $0,30 \pm 0,15$ mmol.

Del subgrupo con z escore de DMO lumbar menor a $-1,0$ DE, cuatro pacientes (33%) tenían valores más bajos a $0,08$ mg, mientras del resto del grupo estudiado eran 16 pacientes (50%); por otro lado, en el subgrupo con z escore de DMO lumbar menor a $-1,0$ DE, sólo 2 pacientes (17%) tenían valores por arriba de $0,2$ mg, y 6 pacientes (19%) en el resto del grupo. No encontramos diferencias significativas entre ambos grupos.

Las Medias y DE fueron $0,14 \pm 0,11$ y $0,11 \pm 0,09$ mg respectivamente. Figura 32.

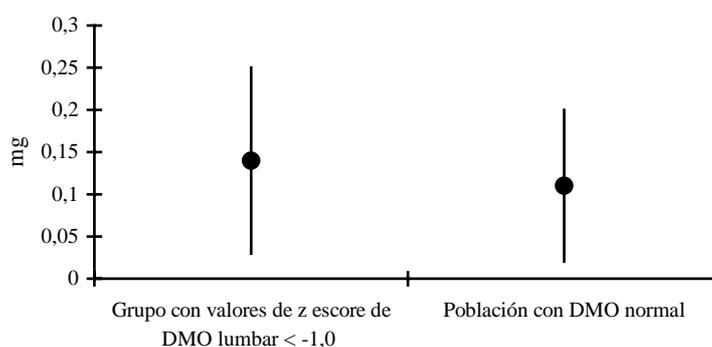


Figura 32. Comparación de los niveles de la relación calcio urinario / creatinina urinaria entre dos subgrupos.

En la tabla 4 se muestran los resultados (media y DE) de hemoglobina, ferritina, hierro, transferrina y saturación de transferrina. Se comparan los dos grupos de pacientes, aquellos con valores de z escore de DMO lumbar menores a $-1,0$ DE versus el resto de la población estudiada. No hay diferencias significativas en ninguno de los parámetros estudiados.

	Hb g/dL	Ferritina ng/mL	Hierro µg/dL	Transferrina mg/dL	Saturación de transferrina %
Valores normales	11.8 - 16	25 - 400	50 - 150	200 - 275	
DMO anormal	12.2 ± 1.8	44.6 ± 25.9	58 ± 24.2	278 ± 41.3	20.2 ± 8.9
DMO normal	12.4 ± 1.6	45.4 ± 32.8	60.9 ± 31.2	254 ± 35	26 ± 14.9

En la tabla 5 se muestran los resultados (Media y DE) de ácido fólico, vitamina B₁₂, vitamina A y vitamina E. Se comparan los dos grupos, aquellos pacientes con valores de z escore de DMO lumbar menores a -1,0 DE versus el resto de la población estudiada. No hay diferencias significativas en ninguno de los parámetros estudiados.

	Ac. Fólico Ng/mL	Vit. B ₁₂ pg/mL	Vit. A μmol/L	Vit. E μmol/L
Valores normales	3.2 - 18.4	362 - 1752	1.55 - 2.51	18.6 - 46.2
DMO anormal	6.7 ± 1.7	764 ± 407	2.12 ± 0.75	16.9 ± 3.34
DMO normal	7.3 ± 2.9	775 ± 433	2.29 ± 0.76	17.2 ± 3.93

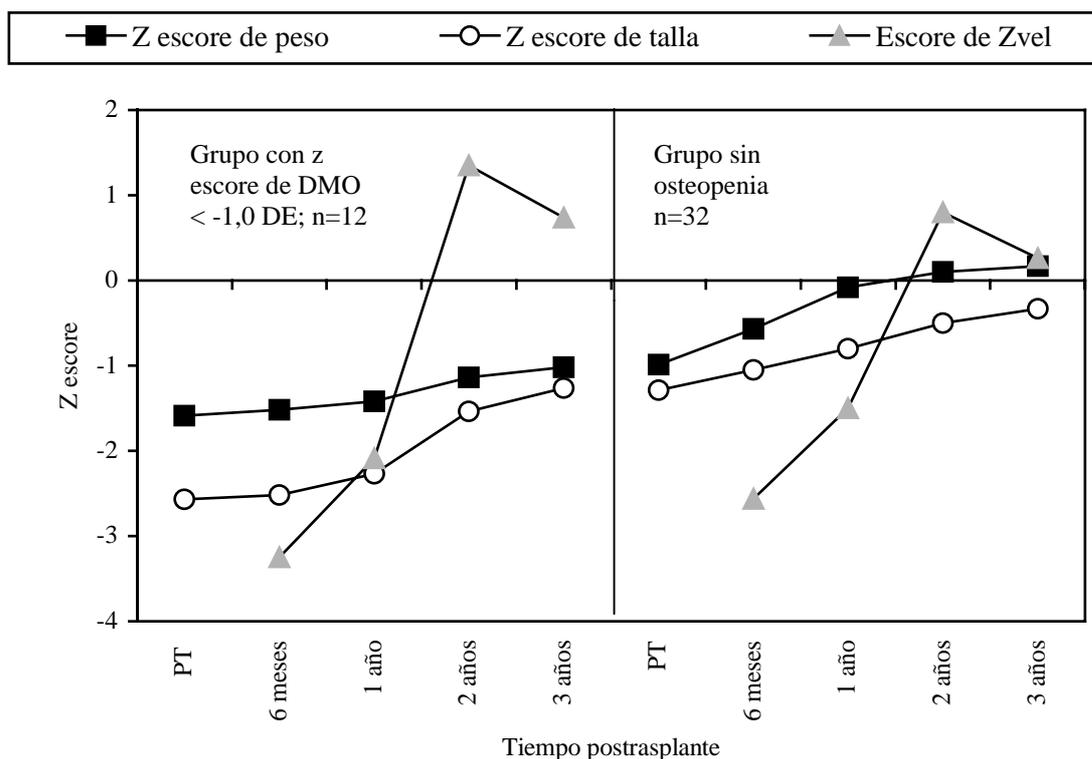
En la tabla 6 se muestran los resultados (Media y DE) de tiempo de protrombina (TP), bilirrubina total, AST, ALT, GGT y albúmina. Se comparan los dos grupos, aquellos pacientes con valores de z escore de DMO lumbar menores a -1,0 DE versus el resto de la población estudiada. No hay diferencias significativas en ninguno de los parámetros estudiados.

	TP %	Bilirrubina Total mg/dL	AST UI / L	ALT UI / L	GGT UI / L	Albúmina g/dL
Valores normales	78 - 110	0.29 - 1.02	12 - 40	8 - 44	9 - 44	3.4 - 4.8
DMO anormal	78.5 ± 15.2	0.73 ± 0.5	43.7 ± 38.7	30.4 ± 19.5	22.5 ± 14.1	4.11 ± 0.41
DMO normal	82.6 ± 12.8	0.62 ± 0.3	37.2 ± 20.9	35.9 ± 23.8	22.6 ± 16	4.17 ± 0.27

En la tabla 7 se muestran los resultados (Media y DE) de creatinina, urea, fósforo, calcio y magnesio séricos. Se comparan los dos grupos, aquellos pacientes con valores de z escore de DMO lumbar menores a -1,0 DE versus el resto de la población estudiada. No hay diferencias significativas en ninguno de los parámetros estudiados.

	Creatinina mg/dL	Urea mg/dL	Fósforo mg / dL	Calcio mg / dL	Magnesio mg / dL
Valores normales	0,66 - 1.1	16 - 47	2.6 - 4.6	8.9 - 10.3	1.6 - 2.5
DMO anormal	0.73 ± 0,19	39.8 ± 10.1	4.57 ± 0.78	9.21 ± 0.36	1.7 ± 0.17
DMO normal	0,67 ± 0,21	39.3 ± 13.2	4.41 ± 0.76	9.34 ± 0.38	1.66 ± 0.23

2.5. Influencia del Z score de peso, talla y Zvel en la masa ósea.



El análisis de los primeros 3 años del postrasplante de este grupo estudiado (n=44) muestra lo siguiente: el subgrupo en que encontramos valores de z escore de DMO lumbar menores a $-1,0$ DE (n=12), 6 (50%) pacientes tenían un z escore de peso menor de $-2,0$ DE al momento del trasplante, y 8 (67%) pacientes tenían un z escore de talla menor de $-2,0$ DE al momento del trasplante. En el resto de la población (n=32), 6 (19%) pacientes tenían un z escore de peso menor de $-2,0$ DE al momento del trasplante, y 12 (37%) pacientes tenían un z escore de talla menor de $-2,0$ DE al momento del trasplante. No se encontraron diferencias significativas ($p=0,126$ y $0,312$ respectivamente). Figura 33 y tabla 8.

Tabla 8. Se muestran los valores de z escore de peso, talla y Zvel de la población estudiada, subdividiendo en dos grupos: los que presentaron valores de z escore de DMO lumbar menores a $-1,0$ DE (n=12), y el resto de la población (n=32). Los valores se expresan como medias.

Z escore	GRUPO	Pre TH	6 meses	1 año	2 años	3 años
Peso	Z escore DMO < -1,0	-1.59	-1.52	-1.42	-1.14	-1.02
	Resto de población	-0.99	-0.57	-0.08	0.1	0.17
Talla	Z escore DMO < -1,0	-2.57	-2.52	-2.27	-1.54	-1.26
	Resto de población	-1.29	-1.05	-0.8	-0.5	-0.33
Zvel	Z escore DMO < -1,0		-3.25	-2.09	1.35	0.74
	Resto de población		-2.56	-1.5	0.8	0.26

Observamos con respecto al peso, el grupo con z score de DMO lumbar menor a $-1,0$ DE aumentó $0,57 \Delta$ DE (de $-1,59$ a $-1,02$), mientras el resto de la población aumentó $1,16 \Delta$ DE (de $-0,99$ a $0,17$); no encontramos diferencia significativa. Sin embargo, al comparar las medias del z score a los dos años, sí existe diferencia significativa, mostrando el grupo con z score de DMO menor a $-1,0$ DE un z score más bajo ($p=0,03$). En cuanto a la talla, desde el momento del trasplante existe diferencia significativa con $1,28 \Delta$ DE de diferencia entre ambos grupos, y persistiendo dicha diferencia hasta los tres años ($p=0,022$). Sin embargo, al comparar la ganancia de Δ DE, el grupo con z score de DMO menor a $-1,0$ DE ganó $1,31 \Delta$ DE, mientras el resto del grupo ganó $0,96 \Delta$ DE. No hay diferencia significativa entre los grupos ($p=0,451$). Al comparar el score de Zvel de ambos grupos, no encontramos diferencias significativas en los valores medios de Zvel a los seis meses postrasplante ni a los 3 años ($p=0,334$), sin embargo, en cuanto a la ganancia de Δ DE, el grupo con z score de DMO lumbar menor a $-1,0$ DE ganó $4,6 \Delta$ DE versus $3,36 \Delta$ DE del resto del grupo, siendo claramente más importante el crecimiento de recuperación del primer grupo.

En la figura 34 y 35, se muestran los valores (representados como medias) de z score de peso y de talla, de los doce pacientes en los que se encontró z score de DMO lumbar menor a $-1,0$ DE. Además se muestra en cada figura la tendencia lineal en el aumento del z score a lo largo del tiempo; es importante observar que en ambos (tanto el peso como la talla), la tendencia es mantener valores por debajo de $-1,0$ de z score a los 5 años postrasplante, es decir son niños de crecimiento pondoestatural lento.

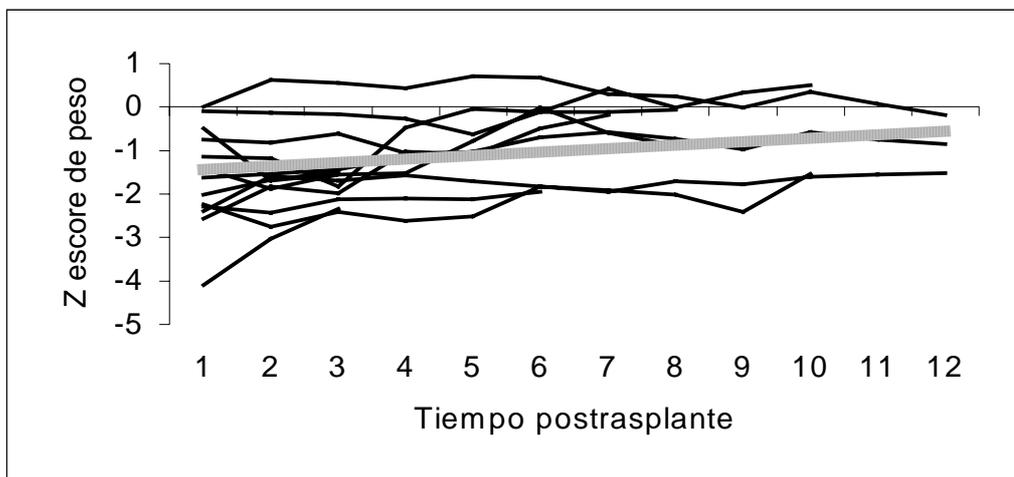
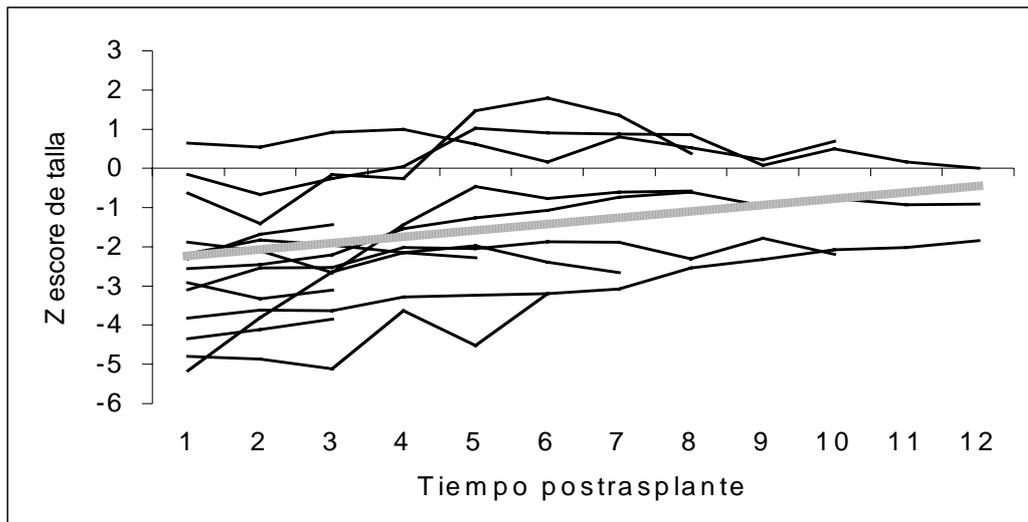


Figura 34. Se representan los valores medios del z score de peso de los doce pacientes que actualmente presentan z score de DMO lumbar menor a $-1,0$ DE. Se inicia la representación con el número 1 al momento del trasplante; el número 7 corresponde a los 5 años postrasplante; el número 12 corresponde a los 10 años postrasplante. Los valores de cada paciente se representan hasta el momento en que se realizó la densitometría ósea lumbar y el resto de los estudios de este protocolo. La línea ■ corresponde a la tendencia lineal del grupo.

Figura 35. Se representan los valores medios del z score de talla de los doce pacientes que actualmente presentan z score de DMO lumbar menor a $-1,0$ DE. Se inicia la representación con el número 1 al momento del trasplante; el número 7 corresponde a los 5 años postrasplante; el número 12 corresponde a los 10 años postrasplante. Los valores de cada paciente se representan hasta el momento en que se realizó la densitometría ósea lumbar y el resto de los estudios de este protocolo. La línea ■ corresponde a la tendencia lineal del grupo.



Con respecto al valor de z score de la talla al momento de realizar la densitometría ósea, 8 (75%) de los pacientes con z score de DMO lumbar menor a $-1,0$ DE tienen valores de z score menores a $-1,0$ DE; con respecto al peso, 7 (58%) pacientes tienen z score menor de $-1,0$ DE. Siete pacientes con ambos valores de z score por debajo de $-1,0$. Figura 36.

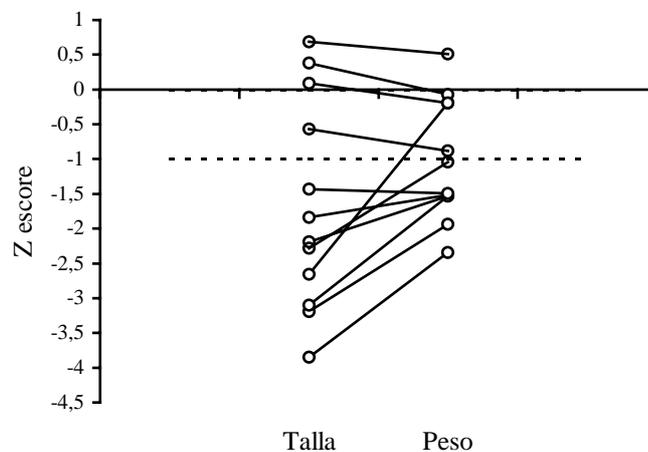


Figura 36. Se muestran los valores medios de z score de talla y peso que presentan los doce pacientes con Z score de DMO lumbar $< -1,0$ DE al momento del estudio.

2.6. Influencia de la presencia de complicaciones y episodios de rechazo en la masa ósea.

Del subgrupo de pacientes con valores de z escore de DMO lumbar menores a $-1,0$ DE, siete (58%) presentaron complicaciones y episodios de rechazo; y al comparar la aparición de complicaciones con las del resto de población con DMO normal (5 pacientes [15%]), encontramos diferencia significativa ($p=0,008$). Esas complicaciones que causaron su ingreso hospitalario de mediana (semanas) o larga (meses) duración fueron las siguientes:

Paciente No. 1: fístula biliar y biloma suprahepático; reestenosis de injerto de safena (vena suprahepática) con colocación de 2 stent (en diferentes momentos). Posteriormente inestabilidad hemodinámica e hipoglicemia que causa ingreso a UCIP; varios episodios de rechazo agudo del injerto.

Paciente No. 3: rechazo agudo del injerto a los 20 días del trasplante; insuficiencia renal aguda en el primer mes del postrasplante, presencia de mioclonías, necesidad de intubación endotraqueal con ingreso a UCIP; hemorragia cerebral y hemiparesia.

Paciente No. 6: episodios de rechazo agudo del injerto durante los primeros 3 meses del postrasplante, y al cumplir los 2 años del postrasplante.

Paciente No. 8: presencia de varios episodios de rechazo agudo del injerto; motivo por el cual después de 4 años de tomar ciclosporina se cambia a tacrolimus; episodios de rechazo crónico del injerto, motivo por el que un año después de inicia rapamicina y continua con tacrolimus. Además presentó episodios de colangitis, y padeció varicela.

Paciente No. 9: trombosis de arteria hepática por lo que necesitó retrasplante a los 3 años del primer trasplante hepático; posteriormente presentó episodios de rechazo agudo del injerto por lo que cambia de inmunosupresor (de ciclosporina hacia tacrolimus).

Paciente No. 10: presencia de varios episodios de rechazo agudo del injerto, a los 6, 12 meses y a los 9 años del trasplante hepático. Cambio de inmunosupresor después de 7 años del trasplante, por presencia de complicaciones estéticas y alteración de función renal.

Paciente No. 12: varios episodios de rechazo agudo del injerto, a los 3 y 6 meses, y 7 años del trasplante.

Con respecto a la presencia de **función renal anormal al cumplir el primer año postrasplante**, no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos; 1 paciente (8%) versus 4 pacientes (12%) respectivamente ($p=0,729$).

Con respecto a la presencia de **función hepática anormal al cumplir el primer año postrasplante**, no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos; 4 pacientes (33%) versus 9 pacientes (28%) respectivamente ($p=0,806$).

2.7. Influencia de la inmunosupresión y los esteroides en la masa ósea.

En el grupo de pacientes con valores de z escore de DMO lumbar menores a $-1,0$ DE, 4 (33%) toman ciclosporina como inmunosupresor primario, 3 tomaban ciclosporina y cambiaron a tacrolimus (25%), y 5 pacientes (42%) toman tacrolimus, mientras en el resto de la población, 14 pacientes (44%) toman ciclosporina, y 18 pacientes (56%) toman tacrolimus. No hay diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto al tipo de inmunosupresor primario utilizado ($p=0.759$).

Con respecto al uso de esteroides, en el grupo de pacientes con valores de z escore de DMO lumbar menores a $-1,0$ DE, 6 (50%) tomaron esteroides por más de un año después del trasplante (por un lapso promedio de 1,83 años, rango: 1 a 3 años) a una dosis media de 0,47 mg/kg/día ($\pm 0,25$ mg/kg/día), mientras en el resto de la población, 5 pacientes (15%) tomaron esteroides por más del primer año postrasplante, con una dosis media de 0,46 mg/kg/día ($\pm 0,49$ mg/kg/día).

Se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de pacientes que tomaron esteroides por más del primer año del postrasplante ($p=0,028$).

En la tabla No. 9 se muestran las dosis utilizadas (mg/kg/día) por los 6 pacientes del grupo con valores de z escore de DMO lumbar menores a $-1,0$ DE, y se relaciona con el tiempo postrasplante durante el que se utilizaron.

No. paciente	> 1 año	> 2 años	> 3 años
1	0.17		
3	0.3	0.05	
6	0.31	0.27	
8	0.11	0.23	0.05
9	1.78		
12	0.34	0.18	0.04

* Seis (50%) pacientes del grupo con valores de z escore de DMO lumbar menores a $-1,0$ DE presentaron complicaciones y además tomaron esteroides por más de un año, mientras en el resto de la población esta asociación se dio solamente en uno (3%) paciente, habiendo diferencia significativa en la presencia de esta asociación de eventos ($p=0,0007$).

2.8. Relación de resultados más importantes del grupo de pacientes con valores de z score de DMO lumbar menores a $-1,0$ DE.

En las siguientes tablas (10 a 12) se resumen los datos de los factores evaluados, sobre todo los que mostraron influencia negativa de forma estadísticamente significativa sobre la masa ósea, en los 12 pacientes en que se encontraron valores de z score de DMO lumbar menores de $-1,0$ DE.

n	Sexo	Diagnóstico	Edad actual	Tiempo PTH	Z score del		DMO lumbar (L2-L4)		CMO corporal total	
					CMB	PCS	Z score	g/cm ²	Z score	g
1	M	BC	4	1	-5	-1.25	-4.5	0.299		
2	M	AVB	15.5	8	-1.25	-0.78	-4.3	0.643	-2.35	0.956
3	M	AVB	6	4.5	-0.8	-0.74	-2.97	0.432	-0.21	0.783
4	M	AVB	17	1	-0.68	0.21	-2.8	0.959	-2.5	0.961
5	M	DOTC	9	1	-1.39	-0.22	-2.2	0.511	-1.8	0.719
6	F	SB	14	3.5	-0.11	-0.24	-2.1	0.857	-1.5	0.921
7	F	D α -1-AT	18	6	-0.23	-0.35	-2	1.03	-1.1	1.038
8	F	AVB	7.5	6	-0.64	-0.59	-1.4	0.52	-0.78	0.735
9	M	AVB	14.5	8	0.82	-0.18	-1.1	0.957	0.1	1.082
10	F	AVB	12.5	10	0.76	0	-1.1	0.823	-1.1	0.878
11	M	FHF	11.5	3.5	-0.92	0.09	-1.1	0.673	-0.7	0.846
12	F	AVB	18	10	-0.23	-1.07	-1	1.104	0.1	1.131

En la tabla 10 se muestran el sexo, diagnóstico, la edad actual, tiempo postrasplante en que se realiza el estudio, el z score del CMB (circunferencia media del brazo) y del PCS (pliegue cutáneo subescapular), CMO corporal total y DMO lumbar (expresadas como z score g y g/cm² de hidroxapatita).

En el paciente No. 1, no se tienen los datos de la CMO corporal total.

Los diagnósticos son: BC (Sd. Budd-Chiari), AVB (atresia de vías biliares), DOTC (déficit de ornitina transcarbamilasa), SB (síndrome de Byler), D α -1-AT (déficit de alfa-1-antitripsina), FHF (fallo hepático fulminante).

Es importante notar que 8 (75%) de estos pacientes están en edad puberal, 2 de ellos con valores de z score de DMO lumbar menores a $-2,5$ DE.

En la tabla 11 se muestra el z escore al momento del trasplante y el actual (de peso y talla; expresados como medias), además el inmunosupresor primario utilizado, la presencia de complicaciones y episodios de rechazo, y si utilizaron esteroides por más de un año del postrasplante.

La media del z escore de peso de este grupo fue menor a los dos años postrasplante, que la del resto del grupo estudiado, siendo la diferencia significativa ($p=0,03$).

En cuanto a la talla, desde el momento del trasplante existe diferencia significativa con $1,28 \Delta$ DE de diferencia entre ambos grupos, siendo menor en este grupo, y persistiendo dicha diferencia hasta los tres años ($p=0,022$).

Seis (50%) de los pacientes tomaron esteroides por más de un año postrasplante, habiendo diferencia significativa al compararlo con el resto de la población ($p=0,028$).

Seis (50%) pacientes presentaron complicaciones y además tomaron esteroides por más de un año, mientras en el resto de la población esta asociación se dio solamente en uno (3%) paciente, habiendo diferencia significativa en la presencia de esta asociación de eventos ($p=0,0007$).

No.	Z escore PESO inicial	Z escore PESO Actual	Z escore TALLA inicial	Z escore TALLA actual	Inmunosupresor	Complicación y/o Re-TH	Esteroides > 1 año
1	-4.1	-2.34	-4.34	-3.85	Tacrolimus	Si	Si
2	-2.4	0.51	-3.09	0.69	Ciclosporina	No	No
3	-0.09	-0.88	0.64	-0.57	Ciclosporina	Si	Si
4	-0.49	-1.53	-2.92	-3.1	Tacrolimus	No	No
5	-2.01	-1.49	-2.31	-1.43	Tacrolimus	No	No
6	-2.29	-1.94	-3.82	-3.19	Tacrolimus	Si	Si
7	-1.42	-0.07	-1.88	0.38	Ciclosporina	No	No
8	-1.14	-0.19	-0.63	-2.66	Ciclos/Tacro	Si	Si
9	0	-1.52	-0.15	-1.84	Ciclos/Tacro	Si	Si
10	-2.57	-0.19	-5.16	0.01	Ciclos/ Tacro	Si	No
11	-0.74	-1.04	-2.18	-2.28	Tacrolimus	No	No
12	-2.24	-1.53	-4.8	-2.19	Ciclosporina	Si	Si

En la tabla 12 se muestran los resultados del estatus alimentario de vitamina D, los niveles séricos de vitamina D3, IGF-I, PTH, 1,2 (OH)₂ vitamina D, fosfatasa alcalina ósea, osteocalcina y la relación de calcio urinario/creatinina urinaria.

En relación con el estatus alimentario de vitamina D, 3 (25%) pacientes tuvieron un nivel pobre y hubo diferencia significativa al compararlo con la población con DMO normal (p=0.048).

En relación al nivel de 1,25 (OH)₂ vitamina D, 5 (42%) pacientes presentaron niveles bajos de esta hormona, y al compararlo con el de la población con DMO normal, hubo diferencia significativa (p=0,045).

Con respecto a los niveles de vitamina D3, PTH, IGF-I, fosfatasa alcalina y el índice calcio urinario/creatinina urinario, las medias estuvieron dentro de los límites normales, y no hubo diferencias significativas al compararlos con el resto de la población estudiada.

La media de los niveles de fosfatasa alcalina ósea y osteocalcina, estuvieron por arriba de los límites normales, sin embargo, no hubo diferencias significativas al compararlos con el resto de la población estudiada.

No.	Estatus vit. D	Vit. D3 ng/ml	IGF.I ng/ml	PTH pg/ml	1,25 (OH) ₂ Vit D pg/ml	FA UI/L	FA ósea µg/L	Osteocalcina ng/ml	Ca U/Cr U mg
Valor normal		9 – 37.6	Variable Anexo 2	11 - 62	25 – 66	50-300	< 20	1.8 – 6.6	0.08 – 0.2
1	Pobre	8,2	257,1	42	12	237	30	10	0,35
2	Medio	7	145	45,3	38,1	284	28	12	0,14
3	Medio	29,5	203,6	43,7	13	165	53	11	0,38
4	Medio	30	447,9	33	21,5	393	39	15	0,11
5	Óptimo	35,2	115,5	30,7	46,6	257	81	10	0,19
6	Pobre	30,1	425	52,4	24	506	118	10	0,09
7	Óptimo	17,9	112,8	91,3	17,9	97	19	21	0,02
8	Óptimo	13,7	15	70	25,7	573	75	21	0,03
9	Medio	27	102	31	21	301	33	21	0,05
10	Medio	28,3	101,8	32,5	39,8	187	59	23	0,17
11	Pobre	29,5	147,1	22,7	29,5	167	45	22	0,12
12	Medio	26	425	52,4	30,1	155	25	7,38	0,06

2.9. Comparación de nuestros resultados con los resultados obtenidos por otros autores.

En la tabla 13 se resumen nuestros resultados y se comparan con los resultados obtenidos en los 5 artículos publicados que estudiaron la presencia de masa ósea disminuida en niños portadores de trasplante hepático.

Autor	Argao ¹⁰⁰	Ulivieri ¹⁰²	D'Antiga ¹⁰³	Okajima ¹⁸⁷	Guthery ¹⁸⁸	López Espinoza
Pacientes	9	9	6	30	109	44
Edad media	11,2 meses	15,4 meses	8,8 años	2,8 años	10,5 años	11 años
Niñas	5	5	4	15	67	23
Niños	4	4	2	15	42	21
Diagnósticos	AVB (8) Def α -1-AT (1)	AVB (5) Sd Byler (2) CE (1) Tirosinemia (1)	AVB (3) HFH (3)	AVB (30)	AVB (61) Def α -1-AT (11) HFH (10) HA (5) Sd Alagille (3) Hepatoblasto (3) CE (2) Otros (14)	AVB (28) Sd Byler (3) Def α -1-AT (2) FHF (2) HA (2) HFH (2) Def OTC (1) Intox. Aman pha (1) Sd Alagille (1) Sd BC (1) Tirosinemia (1)
Inmunosupreso	Ciclosporina (9) Azatioprina	Ciclosporina (4) Azatioprina Tacrolimus (5)	Ciclosporina (6) Azatioprina	Tacrolimus (30)	No descrito	Ciclosporina (22) Tacrolimus (22)
Dosis Acumulada Esteroides/año	36,5 mg/kg/año	36,5 mg /kg /año	25,5 mg/kg/año	Ninguna	26,2 mg/kg/año	29,2 mg/kg/año
Tiempo de estudio postrasplante	19 meses	6 meses	12 meses	2 años	6,2 años	5,31 años (rango: 1 a 10 años)
Normalización del CMO	11,2 \pm 4,5 meses 100% normal	6 meses 100% normal	12 meses 100% normal	2 años 100% normal	Variable 7,3% <u>anormal</u>	Variable 28,2% <u>anormal</u>
Medición del CMO	SPA Lunar	DXA Hologic QDR	DXA Lunar DPX-L	DXA Hologic QDR 2000	DXA Hologic 4500 A	DXA Lunar DPX-L

AVB (atresia de vías biliares), Def α -1-AT (déficit de alpha 1 antitripsina), CE (colangitis esclerosante), HFH (hipercolesterolemia familiar homocigota), FHF (fallo hepático fulminante), HA (hepatitis autoinmune), Def OTC (déficit de ornitina transcarbamilasa), Intox Aman pha (intoxicación con Amanita phalloides), Sd BC (síndrome de Budd Chiari).

DISCUSIÓN

1.- EVALUACIÓN DEL CRECIMIENTO.

El grado de recuperación del crecimiento (peso y talla) después del trasplante hepático, aún permanece definido de manera incompleta en la literatura. Urbach et al.³⁷ fueron los primeros en describir un 62% de incidencia de incremento de crecimiento en una serie de 29 niños portadores de trasplante hepático al año postrasplante, mientras que Stewart et al.¹³⁰ fueron los primeros en incorporar los marcadores de DE de velocidad de crecimiento y talla dentro de sus análisis de niños trasplantados de hígado.

Los mecanismos que conducen a malnutrición proteico-energética en los niños con enfermedad hepática incluyen anorexia y mala digestión de grasas, especialmente en niños con colestasis; también el metabolismo intermedio está profundamente alterado; gluconeogénesis anormal que produce depósitos de glucógeno hepático disminuidos, hipoglicemia, utilización pronta de las grasas, con aumento de la lipólisis y oxidación de lípidos (como sustratos de energía); hay alteración del metabolismo del nitrógeno con importante oxidación periférica de las proteínas, secundario al metabolismo anormal de los carbohidratos, resultando aumento del gasto de energía en reposo.^{13, 14}

Está claro que varios factores influyen simultáneamente sobre el crecimiento después del trasplante hepático.⁷⁶ Algunos índices de crecimiento y desarrollo muestran aumento después del trasplante^{14, 37, 131 - 133}, sin embargo, se ha descrito fallo en el crecimiento postrasplante entre los 6 y 12 meses posteriores al trasplante.^{4, 6, 33, 36, 134 - 136} Posteriormente hay un incremento importante del crecimiento tanto de peso como de talla durante los primeros 2 a 3 años después del trasplante.^{3, 133, 136, 137}

Algunos autores describen que los factores que causan un crecimiento menor al óptimo después del trasplante son múltiples, e incluyen la edad al momento del trasplante, diagnóstico, función hepática, episodios de rechazo del injerto, grado de retraso del crecimiento al momento del trasplante [z score menor a -2,0], momento en que se suspenden los esteroides, presencia de complicaciones e infecciones^{2, 4, 37, 130, 138 - 143}, maduración ósea al momento del trasplante¹, alteración en la producción y acción de las hormonas promotoras de crecimiento¹², retraso en el

desarrollo^{11, 13}, fallo renal¹³⁴, trasplante debido a tumor hepático, aparición de enfermedad linfoproliferativa postrasplante⁵⁰ y los inmunosupresores.^{144, 145}

Comparar nuestros resultados con los de otros estudios es difícil, pues los criterios de inclusión son diferentes. Por ejemplo, la distribución de los receptores por edades al momento del trasplante, la forma de comprobar el buen funcionamiento del injerto, el tiempo de seguimiento postrasplante, la distribución de los diagnósticos, incluso los protocolos de inmunosupresión son en ocasiones diferentes.

El IMC al momento del trasplante puede servir como indicador del estado nutricional del paciente, y relacionarse positivamente con el crecimiento postrasplante. Tanto la talla como el IMC al momento del trasplante, pueden predecir el crecimiento principalmente durante el primer año postrasplante.^{4, 135} Algunos autores describen que entre un 31% a 45% de los niños, se encuentran por debajo del percentil 50 de talla al cumplir el primer año postrasplante.^{37, 143} Sin embargo, como grupo, al comparar la talla media para la edad y sexo de los niños trasplantados con la de los niños normales (del mismo sexo y edad), se ha encontrado que esta es 1 DE menor que el promedio normal.^{1, 14, 31, 34, 130} Algunos autores describen que entre 15% y 78% de los niños trasplantados, continúan por debajo del promedio normal de talla a los 3 años postrasplante.^{37, 144, 146}

1.2.- Influencia de los factores evaluados sobre el crecimiento.

1.2.1.- Edad.

El modelo de crecimiento del niño divide el proceso de crecimiento humano en tres fases aditivas y sobrepuestas.¹⁴⁷ Un período inicial de crecimiento rápido (gran velocidad de crecimiento) que ocurre desde el nacimiento hasta aproximadamente los 24 meses de edad. Esta fase temprana es seguida por un período variable de crecimiento sostenido con una velocidad de crecimiento relativamente constante, antes de alcanzar la aceleración de crecimiento prepuberal.¹⁴⁸

Los lactantes son relativamente más pequeños y malnutridos al momento del trasplante que aquellos niños que se trasplantan a edades mayores. Al trasplantar al niño durante el período de crecimiento acelerado (edad menor a 24 meses) se le da la oportunidad de lograr rápidamente el restablecimiento del potencial de crecimiento.^{134, 148} Esto es contrario a la recomendación de algunos autores de que el trasplante hepático en los menores de 2 años debe evitarse, pues se asocia con una mala evolución en el crecimiento pondoestatural.^{33, 139} En cambio, otros autores

describen que los niños que se trasplantan entre las edades de 2 a 7 años, son los que muestran el crecimiento pondoestatural más pobre.¹⁴⁸

Se ha descrito que la magnitud del retraso del crecimiento es más severa en el grupo de pacientes menores de 5 años, que también son los que muestran el mayor aumento de talla a los 18 meses después del trasplante³⁵, al compararlos con los niños mayores de 5 años, con diferencias significativas.¹ También se ha descrito que el trasplante en los mayores de 7 años propicia una gran recuperación del crecimiento, quizá atribuida a la aceleración de crecimiento puberal. Los pacientes prepúberes que se trasplantan, logran un desarrollo puberal normal.^{14, 33}

Sin embargo, contrario a lo que han concluido varios autores, algunos describen que durante los primeros 2 años postrasplante no hay diferencias significativas entre grupos de diferentes edades, ni en el z score de peso ni en el z score de talla.¹³

Nosotros encontramos diferencia negativa marginalmente significativa en el z score de peso de los mayores de 10 años con respecto a los otros grupos etarios.

1.2.2.- Sexo.

Algunos autores describen que los pacientes que muestran el mayor retraso del crecimiento al momento del trasplante (z score de talla menor de -2.0) son generalmente hombres.¹² Otros autores describen que los hombres muestran menor retraso del crecimiento al momento del trasplante, además una mejor recuperación del crecimiento postrasplante que las mujeres.¹⁴⁸ Por el contrario, hay autores que describen un mejor crecimiento pondoestatural postrasplante en las mujeres.³³ También hay quien describe que no hay diferencias significativas debidas al sexo en el crecimiento postrasplante.^{13, 34, 139} Esto último también lo confirmamos en nuestro estudio.

1.2.3.- Z score de talla y peso al momento del trasplante.

Nuestros resultados confirman el efecto del z score de talla en el crecimiento postrasplante, que algunos autores han descrito como el factor más importante que influye en la evolución de la talla.^{33, 134}

El z score de peso y z score de talla descritos por algunos autores son -0,69 (rango: -1,28 a 0,07) y -1,34 (rango: -2,35 a 0,98) respectivamente al momento del trasplante.^{1-3, 12-14, 31, 33, 34, 134, 135, 137, 139, 148, 149} El z score de talla aumenta a -0,78 (rango: -1,7 a -0,1) al primer año, a -0,97 (rango: -1,76 a -0,2) a los 2 años, a -0,87 (rango: -1,01 a 0,18) a los 3 años, a -1,11 (rango -2,0 a -0,5) a los 4 años, y a -1,0 (rango: -2,4 a -0,23) a los 5 años.^{13, 33, 34, 130, 135, 148}

Se ha descrito que al momento del trasplante, los niños que presentan un retraso de crecimiento importante con z escore de talla menor a $-2,0$ son un 17%¹⁴, 35%¹⁵⁰ y 38%¹². En el estudio de Moukarzel et al.¹⁴³, el 31% de los niños estaban por debajo de 0 del z escore de talla, tanto antes del trasplante como un año después del trasplante. Urbach et al.³⁷ describen que un 45% de los niños están por debajo de 0 del z escore de talla tanto antes como después del trasplante. Solamente un 13% de los pacientes presentan un z escore de talla mayor a 0 a los 6 años postrasplante, y el porcentaje de niños que continúan con z escore de talla menor a $-2,0$ es solamente un 4%.¹⁵⁰ McDiarmid et al.³⁴ describen que se pierde el potencial de crecimiento después del trasplante en aquellos niños con z escores de talla cercanos a los valores normales, es decir entre -1 y $+1$ al momento del trasplante.

Algunos autores describen que el promedio de sobrevida puede variar en función al estado nutricional al momento del trasplante, sobre todo cuando en z escore de peso es menor a $-1,0$.³

1.2.4.- Episodios de rechazo del injerto durante el primer año postrasplante.

Se ha descrito que los niños que presentan dos o más episodios de rechazo son significativamente más bajos que aquellos pacientes que no tienen episodios de rechazo.^{2, 13, 138} En nuestro estudio encontramos diferencias marginalmente significativas tanto en el z escore de peso como de talla, siendo estos menores en los pacientes con dos o más episodios de rechazo durante el primer año postrasplante.

1.2.5.- Función hepática al primer año postrasplante.

Los niños que tienen la función hepática anormal al cumplir el primer año postrasplante, muestran z escores de peso y talla más pobres que aquellos pacientes que tienen función hepática normal.^{13, 139, 143} De hecho, algunos autores describen que los factores más importantes que inhiben el crecimiento a mediano plazo en los niños trasplantados son la función hepática anormal y los cambios provocados por el uso de esteroides en el eje GH-IGF-I.^{4, 37, 135, 145} El efecto que produce la función hepática anormal se observa durante los primeros cuatro años postrasplante, sobre todo si se relaciona con la dosis acumulada de esteroide en el primer año postrasplante.²

Sin embargo, otros autores describen que la función hepática anormal no tiene ninguna influencia en la ganancia o pérdida de DE de peso y talla.^{1, 14, 34}

Nosotros encontramos diferencia marginalmente significativa solamente en el z score de peso, siendo éste menor en aquellos pacientes con función hepática anormal.

1.2.6.- Terapia con esteroides.

La mayoría de los médicos intentan suspender la administración de esteroides tan pronto como sea posible, no solamente para evitar la influencia negativa que éstos tienen sobre el crecimiento, sino también para prevenir la aparición de hipertensión arterial, infecciones, intolerancia a la glucosa, efectos colaterales cosméticos, hiperlipidemia y osteoporosis.¹⁵¹

Los riesgos de suspender el uso de esteroides después del trasplante incluyen rechazo agudo y crónico del injerto, que potencialmente pueden llevar a la necesidad de retrasplante o la muerte del paciente.^{1, 152}

En los niños, el principal efecto negativo es la inhibición del crecimiento longitudinal, lo que puede causar problemas psicosociales a largo plazo. Dicho efecto negativo posiblemente mediante diferentes mecanismos que incluyen la alteración del eje hipotálamo-hipófisis-IGF-I y los receptores tisulares periféricos, particularmente cuando la administración de los esteroides es en régimen diario.^{12, 142}

Nuestros resultados demuestran el importante efecto negativo en el crecimiento pondoestatural que tienen los esteroides durante el período de 6 a 12 meses postrasplante, y al igual que algunos autores, lo atribuimos sobre todo a las altas dosis utilizadas.^{3, 14, 37, 130, 134, 142, 150, 153, 154}

Este efecto negativo de los esteroides sobre el crecimiento pondoestatural, disminuye al reducir la dosis utilizada, al cambiar a régimen de días alternos o al suspenderlos;^{14, 32 - 36, 145, 150, 155, 156} sin embargo, si la dosis utilizada en días alternos sigue siendo alta, el efecto negativo sobre el crecimiento pondoestatural persiste.^{139, 150} Dunn et al.¹⁵⁷ sugieren cambiar a régimen de días alternos al cumplir el primer año postrasplante, y suspenderlos definitivamente al 1 ½ años.

El aumento importante del crecimiento pondoestatural ocurre hasta el segundo año postrasplante, cuando la mayoría de los pacientes ya no utilizan esteroides o bien éstos se manejan a dosis bajas (menos de 0,1 mg/kg/día).¹⁴⁵ Sin embargo, algunos autores describen que el efecto negativo de los esteroides sobre el crecimiento pondoestatural persiste más allá de los dos², tres³³ o cinco años.¹³⁴

Existen autores que piensan que la exposición a esteroides más que la dosis utilizada, predice la magnitud de la supresión de la función adrenal y la inhibición del crecimiento en aquellos niños con administración prolongada de esteroides.¹⁵¹ Pero también algunos autores describen que el uso de esteroides no produce efectos significativos sobre el crecimiento.^{34, 139}

Algunos autores describen que en los niños menores de 5 años es más fácil suspender el uso de esteroides, comparados con los mayores de esta edad.^{145, 150} Sin embargo, en nuestro estudio no encontramos diferencias al respecto.

1.2.7.- Función renal al primer año postrasplante.

La función renal alterada se ha asociado con crecimiento menor al óptimo después del trasplante hepático.^{13, 24} En nuestro estudio encontramos diferencias marginalmente significativas solamente en el z score de peso, siendo el grupo de pacientes con función renal alterada al cumplir el primer año postrasplante los que mostraban menor incremento.

1.2.8.- Inmunosupresor primario.

Aunque algunos autores han descrito que no existe influencia negativa de los inmunosupresores (tacrolimus y ciclosporina) sobre el crecimiento pondoestatural^{13, 34, 135, 139, 148}, nosotros encontramos diferencias marginalmente significativas en el grupo que recibía ciclosporina, quienes crecían más lentamente que aquellos con tacrolimus.

1.2.9.- Diagnóstico primario.

Aunque se ha descrito que los pacientes con AVB presentan el mayor retraso de crecimiento y grado de malnutrición al compararlos con los niños con fallo hepático fulminante y otras causas de enfermedad hepática crónica^{12, 13, 34}, algunos autores describen que el diagnóstico primario no influye en el crecimiento pondoestatural durante los primeros 2 años.^{134, 139} Sin embargo, se ha descrito que los niños con AVB son los que muestran el crecimiento pondoestatural más importante después del trasplante, al compararlos con aquellos con hepatitis crónica, fallo hepático fulminante o cirrosis criptogénica.^{34, 143, 148} De hecho, algunos autores afirman que el crecimiento de los niños con fallo hepático fulminante es muy pobre.³³

En nuestro estudio el grupo diagnóstico que mostró el crecimiento pondoestatural más pobre fue el de enfermedades metabólicas, con diferencias significativas al compararlos con los otros grupos diagnósticos.

1.2.10.- Nivel de colesterol y triglicéridos al primer año postrasplante.

Se ha descrito que los esteroides y los inmunosupresores pueden tener como efecto colateral la presencia de hiperlipidemia.^{18, 158} Ambos se han asociado con pobre crecimiento postrasplante. No encontramos diferencias significativas en el crecimiento pondoestatural de los pacientes, tanto con niveles normales como anormales de colesterol y/o triglicéridos.

1.2.11.- Presencia de complicaciones y/o retrasplante.

Algunos autores han descrito que la combinación de función hepática anormal, la presencia de episodios de rechazo, episodios recurrentes de hepatitis u otras infecciones, complicaciones de la vía biliar y otras complicaciones quirúrgicas, además del tiempo de recuperación postoperatorio prolongado, provocan que el incremento pondoestatural sea muy pobre.^{3, 13, 14, 37, 130} Se ha descrito que la necesidad de retrasplante provoca fallo en el crecimiento durante los primeros seis meses.^{34, 134}

Sin embargo, otros autores describen que no hay diferencias significativas en el crecimiento pondoestatural de aquellos pacientes con complicaciones y/o retrasplante, cuando se comparan con pacientes que no las presentan.¹² En nuestro estudio tampoco hubo diferencias significativas.

1.2.12.- Tipo de trasplante.

Algunos autores han descrito que el tipo de trasplante (completo versus parcial) no tiene influencia alguna sobre el crecimiento.¹⁴⁸ Sin embargo, en nuestro estudio encontramos una diferencia marginalmente significativa al comparar el z score de talla de ambos grupos, siendo ésta menor en el grupo de pacientes que recibieron trasplante hepático parcial.

1.2.13. Comentario sobre eje GH/IGF.

Algunos autores han descrito que el estado de resistencia a la GH que presentan aquellos niños con hepatopatía crónica, revierte después del trasplante.^{159, 160} Se han estudiado las alteraciones en el eje GH/IGF por Sarna et al.¹³⁵ entre otros, para determinar el impacto potencial que puedan tener en el crecimiento postrasplante de los niños. No se encontró relación alguna entre los niveles de GH, IGF-I o IGFBP-3 y el crecimiento postrasplante. Sin embargo, algunos autores describen que dichas alteraciones en el eje persisten, lo que puede explicar el fallo del crecimiento postrasplante.⁵⁸

Los niños receptores de trasplante hepático que tienen estatura prepuberal baja, que no muestran incremento suficiente del crecimiento después del trasplante, se podrían beneficiar utilizando el tratamiento con hormona del crecimiento humana recombinante. Dicho tratamiento es seguro, sin efectos colaterales.¹⁶¹ Sin embargo, la respuesta de crecimiento es variable y muy difícil de predecir.¹⁶²

Aunque en esta primera parte de nuestro estudio no se evaluó el eje GH/IGF-I, consideramos importante hacer estos comentarios.

1.3.- Crecimiento de recuperación.

Crecimiento de recuperación se puede definir como la velocidad de crecimiento pondoestatural por arriba de los límites estadísticos normales para la edad y sexo, durante un período definido de tiempo que sigue a otro período transitorio y variable de inhibición del crecimiento.¹⁶³

Algunos autores describen que existe un importante crecimiento de recuperación de peso entre los 6 y 18 meses postrasplante, mientras el crecimiento de recuperación de talla es más lento, incluso en ocasiones disminuye notablemente durante los primeros 6 meses postrasplante.^{3, 130, 135} Otros autores describen que el crecimiento de peso y talla es continuo después del trasplante, sin presentarse el crecimiento de recuperación.¹³⁹

Se ha descrito que la incidencia de crecimiento de recuperación después del trasplante hepático varía ampliamente, desde 0% a 97%, con la mayoría de los estudios describiendo la normalización del crecimiento pondoestatural en el 33% a 50% de los pacientes.^{12 - 14} Sin embargo, a pesar del trasplante hepático, persiste el fallo del crecimiento en un 20% a 25% de los niños.

Nosotros preferimos utilizar la talla para evaluar el crecimiento de recuperación postrasplante, ya que el aumento de peso puede estar influenciado por el uso de esteroides, sin que haya cambio en el crecimiento estatural. Algunos autores han descrito que el aumento del crecimiento de recuperación de peso, sin el correspondiente aumento de talla, puede ser causa de una mala estimación del crecimiento postrasplante.^{12, 14, 34, 163}

Barret et al.¹⁶⁴ definieron el crecimiento de recuperación como un z score de $Z_{vel} > 0$. Utilizando este parámetro, algunos autores describen que entre 45% y 64% de los pacientes

logran el crecimiento de recuperación en algún momento entre los 6 meses y los 5 años postrasplante.^{12, 33} Nosotros observamos crecimiento de recuperación en 84% de nuestros pacientes durante los primeros 6 años postrasplante.

Algunos autores describen que el cambio en el escore de DE de talla es más apropiado para definir el crecimiento de recuperación.^{1, 130, 136, 164, 165} Ellos argumentan que utilizar la velocidad de crecimiento tiene varias desventajas que limitan el uso de este parámetro como crecimiento de recuperación. Primero, la velocidad de crecimiento es altamente variable, y mediciones subsecuentes de velocidad de crecimiento tienden a mostrar relación negativa más que positiva con el aumento del z escore de talla. Segundo, el promedio de velocidad de crecimiento para determinada edad es completamente dependiente del percentil de talla del niño.¹⁶³

Sin embargo, cuando utilizamos este parámetro en nuestro estudio, 28% de los niños no mostró crecimiento de recuperación en los primeros 6 años postrasplante, algo que no se encontró con los otros parámetros.

Algunos autores consideran que la definición de crecimiento de recuperación como un escore de $Z_{vel} \geq 0$ es inadecuada, ya que en la población de niños sanos con una velocidad de crecimiento estable (que no demuestran crecimiento de recuperación), el 50% de los niños mostrará z escore de $Z_{vel} \geq 0$, y el otro 50% tendrá escore de Z_{vel} menor a 0. Por otra parte, cuando un niño se recupera de un padecimiento crónico puede ir aumentando progresivamente los percentiles de talla, sin mostrar necesariamente crecimiento de recuperación, pues la velocidad de crecimiento puede ser menor a la esperada para el promedio correspondiente a la edad y sexo, con valores de escore de Z_{vel} menores a 0. El escore de Z_{vel} normal para cualquier individuo está determinado genéticamente, y el hecho de que esté por arriba o por debajo de 0, no tiene relación con su crecimiento de recuperación. Proponen una mejor definición de crecimiento de recuperación, que sería el incremento del escore de Z_{vel} durante el tiempo.^{37, 130,}
¹⁵⁰ Aplicando este criterio, se ha descrito un período de 6 a 12 meses postrasplante de pobre crecimiento, seguido de un aumento progresivo durante los primeros 6 años postrasplante. En nuestro estudio, 70% de los niños mostró crecimiento de recuperación durante el primer año postrasplante al aplicar este parámetro.

Otros autores consideran que utilizar el cambio positivo del z escore de talla como parámetro de crecimiento de recuperación es útil solamente en aquellos pacientes con retraso del crecimiento, ya que aquellos pacientes con z escore de talla ≥ 0 pueden no mostrar ningún crecimiento de recuperación después del trasplante, sino solamente continuar su crecimiento

adecuado para la edad y sexo.^{34, 134, 166} En nuestro grupo solamente 16 (20%) pacientes mostraron z score de talla ≥ 0 al momento del trasplante (media 0,73; DE 0,45).

El efecto de varios factores sobre el crecimiento de recuperación es bien conocido. Los niños que están más severamente malnutridos y con fallo en el crecimiento al momento del trasplante, con z score de talla entre $-1,0$ y $-3,0$, muestran el mayor crecimiento de recuperación postrasplante.^{3, 12, 13, 34} Sin embargo, algunos autores consideran que el fallo de crecimiento al momento del trasplante no se corrige después de éste¹³⁹, por lo que tendrán mayor incidencia de complicaciones o serán receptores de un segundo o tercer trasplante.^{12, 35, 37}

No se han observado diferencias significativas en el crecimiento postrasplante según el tipo de inmunosupresor utilizado (ciclosporina versus tacrolimus) ni el tipo de trasplante (completo versus parcial).^{13, 148} Algunos autores describen que el crecimiento de recuperación está casi inhibido durante el primer año postrasplante, a pesar de existir función hepática normal¹⁶¹, y que el mayor crecimiento de recuperación se da a los dos años, disminuyendo hacia el tercer y cuarto años.² Otros autores consideran que la función hepática normal es un factor importante para el crecimiento^{1, 14, 37, 162}, ya que la función hepática anormal y los episodios de rechazo del injerto tratados con esteroides se asocian a los peores scores de Zvel de talla.^{13, 35, 139}

El efecto negativo de los esteroides sobre el crecimiento de recuperación disminuye al suspenderlos¹ o al disminuir la dosis (menos de 0,2 mg/kg/día) antes de los 2 años postrasplante^{12, 14, 138}, ya que dosis diarias mayores,³³ incluso en régimen de días alternos,^{35, 139} afectan de manera importante el crecimiento de recuperación. La duración en meses de la administración diaria de esteroides, se correlaciona inversamente con el promedio de score de Zvel que presentan los pacientes durante los primeros 3 años.¹⁵⁰

El efecto de otros factores sobre el crecimiento de recuperación es variable. Se ha sugerido que al trasplantar a niños antes de los 2, 5 ó 10 años de edad, se producen los promedios de recuperación de crecimiento más pobres, comparándolos con los de los niños de mayor edad.^{1, 33, 167} Sin embargo, otros autores describen que al trasplantar a los niños antes de los 2 ó 5 años de edad, se obtienen los promedios de crecimiento de recuperación más importantes durante el primer año postrasplante.^{3, 13, 35, 148, 150}

El diagnóstico primario puede tener una influencia importante ya que se ha descrito el crecimiento de recuperación más rápido en los niños con AVB, déficit de α -1-antitripsina y cirrosis criptogénica, pero no en los niños con síndrome de Alagille, enfermedades metabólicas o cirrosis familiar.^{35, 134} Por otra parte, existen autores que afirman que los niños con diagnóstico de enfermedad metabólica tienen el crecimiento de recuperación más grande durante los

primeros dos años del postrasplante ³³, mientras aquellos niños con fallo hepático fulminante o hepatitis crónica tienen el crecimiento de recuperación más pobre.¹⁴⁸ Otros autores describen que no hay influencia alguna de los diferentes diagnósticos sobre el crecimiento de recuperación.¹³⁹

Aunque no se ha observado diferencia en la magnitud del crecimiento de recuperación postrasplante de los niños y las niñas ¹³, algunos autores describen un crecimiento de recuperación mejor en las niñas ³³, mientras otros aseguran que es mayor el crecimiento de recuperación de los niños durante los primeros 2 años postrasplante.¹⁴⁸

1.4.- Atresia de vías biliares y síndrome de poliesplenía.

La AVB es la causa más importante de trasplante hepático en los niños, variando entre 50 y 75 % ^{168, 169}, en nuestro centro es 51%. Sin el procedimiento de Kasai, los niños evolucionarían hacia el fallo hepático crónico con cirrosis, hipertensión portal y malnutrición severa, culminando en la muerte durante los primeros dos años de edad. Sin embargo, aunque se realice el procedimiento de Kasai antes de los tres meses de edad, cerca de un 75% de los niños con AVB necesitarán el trasplante hepático.^{169 - 171}

Generalmente la AVB se considera como una lesión aislada, cuya incidencia es de 1 por cada 10,000 a 15,000 nacimientos, pero se asocia a malformaciones congénitas en un 10 a 27% de los casos.^{172, 173} El síndrome de poliesplenía es el más comunmente asociado a la AVB, presentándose en un 7 a 10% de los casos.^{170, 173} Se caracteriza por poliesplenía, situs inversus, anomalías cardiovasculares, malrotación intestinal, ausencia de vena cava inferior, vena porta preduodenal, drenaje de venas suprahepáticas a la aurícula derecha, origen anómalo de la arteria hepática y pulmón derecho bilobulado.^{171, 174, 175} Dichas anomalías probablemente resulten de un insulto teratogénico alrededor de la quinta semana de gestación, cuando el bazo y los conductos biliares extrahepáticos empiezan a desarrollarse.¹⁷² El síndrome de poliesplenía es más frecuente en las mujeres.¹⁷⁶ En nuestro grupo 7 pacientes (70%) eran mujeres.

Al principio de la década de los setenta, la asociación de AVB y síndrome de poliesplenía se consideraba como contraindicación para el procedimiento de Kasai y para el trasplante hepático, debido a las complicaciones técnicas fatales, como la trombosis de arteria hepática.^{177, 178} A finales de los ochenta algunos autores consideraron que era técnicamente posible realizar el trasplante hepático, aun en presencia de AVB y síndrome de poliesplenía.^{176, 179, 180} Actualmente la evolución en el postrasplante de niños con AVB y síndrome de poliesplenía es similar a la de los niños con AVB sin síndrome de poliesplenía. Sin embargo la

morbi-mortalidad aún se relaciona con las complicaciones técnicas^{171, 181 - 183}, por lo que algunos autores consideran que el pronóstico de los niños con AVB y síndrome de poliesplenía es más pobre que el de los niños con AVB.^{184, 185}

La ciclosporina y el tacrolimus, tienen el riesgo de causar toxicidad renal, reversible y relacionada con la dosis y la concentración.¹⁵⁸ Encontramos insuficiencia renal aguda en 3 pacientes; 2 de ellos con ciclosporina como inmunosupresor primario, que se cambió hacia tacrolimus, y 1 con tacrolimus que se cambió hacia rapamicina más mofetil micofenolato.

En la AVB el retardo del crecimiento es un factor prominente que disminuye la calidad de vida, causado por la malabsorción de grasa y vitaminas liposolubles (A, D, E), además del deterioro en la síntesis de proteínas en el hígado enfermo.¹ Antes del trasplante hepático, los niños con AVB crecen menos que los niños con otras formas de enfermedad hepática.¹² Se han descrito valores medios de escore de talla entre -1,22 y -1,58 DE al momento del trasplante para otras etiologías^{1, 134}, sin embargo en nuestro grupo éste fue de -2,33 DE.

La función hepática anormal al año del trasplante se ha asociado con un pobre aumento de peso y talla¹³, de ahí la importancia de evaluarla en nuestro grupo. El crecimiento de recuperación se ha descrito como rápido en la AVB, comparada con otras etiologías como el Sd. de Alagille, la cirrosis familiar, etc.¹³⁴, presentándose entre los 6 y 24 meses³³. En nuestro estudio el 71% y 78% de los pacientes (grupo AVB y AVB con síndrome de poliesplenía respectivamente) presentaron crecimiento de recuperación entre los 6 y 24 meses.¹⁸⁶

2.- EVALUACIÓN DE LA MASA ÓSEA.

La osteopenia es una complicación común en las enfermedades hepáticas colestásicas crónicas. El trasplante hepático es, en muchos casos, la única oportunidad para su recuperación. Se ha visto en adultos que el trasplante hepático, causa una reducción de la masa ósea, presentándose dicha disminución durante los primeros 6 meses del postrasplante, y posteriormente aumenta lentamente después del primer año postrasplante. La causa de esta disminución de masa ósea es multifactorial^{54, 71 - 78}

Con respecto al efecto que tiene el trasplante hepático sobre la masa ósea en lactantes y niños, se sabe muy poco.

2.1.- DMO lumbar y CMO corporal total.

Hill et al¹⁰¹ en 1993 realizaron un estudio retrospectivo sobre la incidencia y distribución de fracturas en 117 niños con enfermedad hepática terminal que llegaron al trasplante hepático, durante un período de 6 años. De esos niños, 19 presentaron un total de 69 fracturas, sin haber antecedente documentado de traumatismo en 14 de ellos. La enfermedad metabólica ósea, evidenciada mediante radiografías, estaba presente en 17 de los 19 niños.

Concluyeron que los factores potenciales de riesgo incluían la preexistencia de enfermedad metabólica ósea, los medicamentos utilizados en el postrasplante y la inmovilización. En este estudio el 14% de la población estudiada presentaba enfermedad metabólica ósea, lo que implica que la recuperación de la masa ósea después del trasplante hepático requiere desde meses hasta algunos años.

En cuanto al efecto del trasplante hepático sobre la masa ósea y los metabolitos de la vitamina D en lactantes y niños con colestasis crónica, Argao et al¹⁰⁰ en 1994 estudiaron lo anteriormente dicho en 9 lactantes (de 6 a 12 meses de edad) durante un mínimo de 3 meses; solamente 7 pacientes se estudiaron por más de 4 meses, y sólo dos pacientes se estudiaron por más de un año (16 y 19 meses respectivamente). Todos tenían una masa ósea subnormal previo al trasplante, y durante un seguimiento de más de 4 meses (en 7 de ellos) la masa ósea se normalizó en todos en un rango de 6 ½ y 19 meses después del trasplante (promedio $11,2 \pm 4,5$ meses). Seis pacientes tenían niveles séricos normales de 25 (OH) vitamina D antes del trasplante, y aunque dichos niveles descendieron de forma importante durante los primeros 2 meses del postrasplante, volvieron a niveles normales entre el 3º y 6º mes. Los otros 3 pacientes tenían niveles bajos (< 15 ng/ml) antes del trasplante, y se normalizaron después del trasplante.

Aunque no se encontró correlación entre la masa ósea y los niveles séricos de 25 (OH) vitamina D antes del trasplante, la presencia de niveles normales de 25 (OH) vitamina D precedió o acompañó la normalización de la masa ósea en los 7 pacientes en los que se hizo el seguimiento a mediano plazo. En este estudio, todos los niños normalizaron su masa ósea.

Olivieri et al ¹⁰² en 1999 estudió a 9 niños con colestasis crónica (antes y después del trasplante) y fue el primero en utilizar la absorciometría de fotones de doble energía de rayos X (DXA). Sin embargo, su estudio se extendió solamente hasta los 6 primeros meses postrasplante. Encontró a los 6 meses un aumento significativo en los niveles de osteocalcina y PTH, y una disminución de los marcadores de resorción ósea (telopéptidos de colágeno tipo I). Además no encontraron correlación alguna con la dosis total acumulada de esteroides y las variaciones en los hallazgos del DXA.

Encontraron que la masa ósea aumentó un 25% en 6 meses en todos los niños estudiados, siendo este cambio significativo ($p=0,019$).

D'Antiga et al ¹⁰³ en 2002, estudiaron a 6 niños (mayores de 3 años, con antecedente de enfermedad hepática crónica colestásica que recibieron trasplante hepático), durante un lapso de 1 año. Encontraron que la masa ósea disminuyó en los primeros 3 meses postrasplante (posiblemente debido a las altas dosis de esteroides utilizadas en las primeras semanas postrasplante), pero se normalizó al final del primer año en los 6 niños estudiados.

Concluyeron que el trasplante hepático realizado exitosamente favorece el anabolismo proteico, con mejor absorción de nutrientes resolviéndose la colestasis y disminuyendo la hipertensión portal y las complicaciones gastrointestinales, mejorando la calidad de vida del paciente, lo que se acompaña de actividad física normal; todo esto desempeña un papel importante en la reconstitución de la masa ósea. Además encontraron correlación entre el aumento de la masa ósea y el crecimiento estatural. Aquellos pacientes que crecieron más, tenían también los aumentos más importantes de la masa ósea.

Okajima et al ¹⁸⁷, en 2003 evaluaron el efecto del trasplante hepático en la masa ósea y otros parámetros del metabolismo óseo en 30 niños con antecedente de atresia de vías biliares e intervención de Kasai fallida. Antes del trasplante, los valores de z score de DMO lumbar eran $-3,4 \pm 0,34$, los valores de z score de talla y peso eran $-2,0 \pm 0,28$ y $-1,67 \pm 0,16$ respectivamente. Los niveles bajos de DMO lumbar se asociaron a niveles bajos de 25 hidroxivitamina D y de IGF-I.

Para evaluar el metabolismo óseo estudiaron los niveles séricos de 25 hidroxivitamina D3, 1,25 dihidroxivitamina D, fosfatasa alcalina ósea, IGF-I y PTH.

Dos años después del trasplante, la recuperación de la DMO lumbar fue a un z score de $0,16 \pm 0,30$, la talla y el peso a un z score de $-0,29 \pm 0,0$, y $0,42 \pm 0,18$ respectivamente. La recuperación de la DMO lumbar inició desde los 3 meses postrasplante, acompañada de aumento de los niveles de 25 hidroxivitamina D (que se normalizaron hacia los 12 meses postrasplante), y de la IGF-I (normalizada al año postrasplante). La PTH alcanzó los niveles más altos a los 3 meses postrasplante, la 1-25 dihidroxivitamina D alcanzó un nivel meseta entre los 3 y 6 meses.

Describen además en 3 pacientes fracturas espontáneas múltiples antes del trasplante, sin embargo ninguno de los 30 niños evaluados presentó fracturas atraumáticas.

Concluyen que no existe correlación positiva entre la administración de esteroides y la recuperación de la masa ósea, es decir, que los esteroides a dosis bajas utilizados durante los primeros 6 meses no afectan la recuperación ósea. En cambio, la normalización de los niveles de 25 hidroxivitamina D3 y IGF-I si tuvieron relación con la recuperación de la masa ósea.

Guthery et al ¹⁸⁸ también en 2003 realizaron un estudio transversal en 109 niños receptores de trasplante hepático, para determinar la prevalencia de valores bajos de DMO lumbar. Evaluaron además las siguientes variables independientes: edad al momento del trasplante, edad al momento del estudio, z score de talla y peso, terapia con esteroides, raza, antecedente de retrasplante, diagnóstico de base, y antecedente de episodios de rechazo.

El valor medio del z score de DMO lumbar fue $-0,27 \pm 1,27$, sin embargo 8 (7,3%) niños presentaron valores de z score menores a $-2,0$, encontrando que eran pacientes que habían recibido tratamiento al menos para un episodio de rechazo (aunque la diferencia no fue significativa al compararlos con los niños con valores de z score mayores a $-2,0$). La terapia con esteroides fue el factor más importante que incrementó el riesgo de encontrar valores de z score de DMO lumbar menores a $-2,0$. Con respecto a las otras variables estudiadas, no encontraron influencia alguna.

Concluyeron que los pacientes que presentaban valores de z score de DMO lumbar menores a $-2,0$ eran aquellos que habían presentado episodios de rechazo del injerto, y aquellos que tenían las mayores dosis acumuladas al año de esteroides.

En nuestro estudio encontramos que 12 (27%) de los pacientes presentaban valores de z score de DMO lumbar menores a $-1,0$ DE. Además este hallazgo se dio en nueve de esos pacientes, después del primer año postrasplante, con lo que el porcentaje de pacientes que

presentaron esta alteración de la masa ósea disminuyó a un promedio de 24% (mediana 0%) después del primer año postrasplante. También nosotros encontramos correlación entre el crecimiento estatural y la masa ósea, ya que los pacientes con masa ósea disminuida tenían valores de z escore de talla y peso menores que aquellos pacientes con masa ósea normal.

Al incluir en este estudio a los pacientes que acuden con regularidad a la Policlínica de Trasplante Hepático, es obvio que estamos describiendo la prevalencia de la disminución de la masa ósea en niños receptores de trasplante hepático, pero no consideramos a los pacientes vivos que rechazaron incluirse en este protocolo de estudio, ni a los exitus, por lo que posiblemente estemos subestimando la prevalencia de dicho problema en los pacientes pediátricos trasplantados de hígado, algo que también comentan algunos autores.¹⁸⁸

El único estudio en que se describe la presencia de disminución de la masa ósea (valores de z escore de DMO lumbar menores a $-2,0$ DE) es del de Guthery et al ¹⁸⁸, en 8 (7,3%) pacientes de 109, mientras en el nuestro son 4 (9%) de 44 pacientes.

2.2.- Influencia del estatus alimentario de vitamina D sobre la masa ósea.

Una dieta pobre en vitamina D y una exposición a la luz solar baja, pueden llevar a bajos niveles de vitamina D, y en consecuencia al impedimento de la absorción de calcio.^{82, 83}

Existen autores que describen que la absorción de calcio y vitamina D en los niños con enfermedad hepática colestásica crónica no están alteradas⁴⁰, mientras otros autores describen que la absorción intestinal de calcio y vitamina D disminuye^{13, 17, 39}, al igual que los niveles séricos de 25 (OH) vitamina D, 1,25 (OH)₂ vitamina D y de osteocalcina.¹⁸⁹

La masa ósea disminuye rápidamente en el curso de una enfermedad colestásica crónica, y no se correlaciona con los niveles séricos de 25 (OH) vitamina D ni de 1,25 (OH)₂ vitamina D.⁷² A pesar de la normalización de los niveles séricos de 25 (OH) vitamina D en pacientes que previamente tenían deficiencia de vitamina D, con el uso de compuestos hidrosolubles con vitamina E como vehículo, no mejora la masa ósea, es decir, que la malabsorción de vitamina D no es la causa de la masa ósea disminuida.^{70, 81}

Algunos autores han descrito que la deficiencia de la vitamina D se asocia con niveles normales de osteocalcina.^{70, 104}

En nuestro estudio encontramos que aunque el aporte de calcio en la dieta era adecuado solamente en el 74% de las niñas y 95% de los niños, este se encontraba en niveles normales en todos los pacientes estudiados, tanto aquellos con DMO lumbar normal como los que

presentaban valores de z score menores a $-1,0$ DE. Es decir que la absorción de calcio es adecuada después del trasplante hepático.

Nosotros encontramos el aporte de vitamina D en la dieta de nuestros pacientes era bajo en 9 de ellos (21%). El estatus alimentario de vitamina D pobre lo encontramos solamente en el 25% de los pacientes que presentaban valores de z score de DMO lumbar menores a $-1,0$ DE; es decir que el 75% de esos pacientes y el 94% del resto de la población estudiada, presentaban un estatus alimentario de vitamina D medio o satisfactorio.

2.3.- Influencia de la circunferencia de la mitad del brazo y de los pliegues cutáneos tricipital y subescapular sobre la masa ósea.

La circunferencia media del brazo (CMB) refleja principalmente el estado nutricional calórico y proteico actual o reciente a través de las reservas de proteína (músculo) y calorías (grasa), haciendo de esta medición corporal, una de las que más fielmente reflejan el estado nutricional.¹²¹ Con respecto a las mediciones de la CMB y de los pliegues cutáneos tricipital (PCT) y subescapular (PCS), Kaufman et al ¹⁹⁰, fueron los primeros en utilizarlos en un grupo de niños con hepatopatía colostásica en 1987. RIG Holt et al ¹³, estudiaron un grupo de 61 niños receptores de trasplante hepático, y encontraron que, al momento del trasplante, la CMB y PCT eran las medidas antropométricas más severamente afectadas (z score de CMB $-1,77$ y de PCT $-1,27$), comparadas con el peso y la talla. La recuperación más importante y consistente después del trasplante fue precisamente en la CMB y pliegues cutáneos. A los tres meses postrasplante la CMB aumentó a $-0,73$; el PCT aumentó a $-0,47$ y el PCS a $-0,50$ (en los tres casos el aumento fue significativo). Ellos describen que la recuperación de estas medidas antropométricas fue sostenida durante los primeros 5 años postrasplante (aunque para ese tiempo postrasplante la población que estudiaron fue solamente de 13 pacientes). Concluyen que la CMB y los pliegues cutáneos son más sensibles que el peso y la talla como índices de estado de malnutrición de las hepatopatías.

En un segundo estudio, también de RIG Holt et al ⁵⁸, encontraron en una población de 26 pacientes receptores de trasplante hepático, que la CMB y el PCT de tener valores de z score al momento del trasplante de $-2,63$ y $-1,21$, aumentaban hacia el primer año hasta $-0,34$ y $-0,05$ respectivamente. Aunque no estudiaron más tiempo la evolución del z score de dichas medidas antropométricas, concluyen lo mismo que en su primer trabajo.

Algunos autores han descrito aumento del porcentaje de masa grasa después del trasplante hepático pediátrico, con normalización después de 6 meses, pero sin cambio en la masa

muscular.¹⁰³ Otros autores describen que la reducción de la masa muscular, es un factor que influye en la disminución de la masa ósea.¹⁹¹

En nuestro estudio, encontramos que el z score medio de la CMB era 0,23, el de PCT $-0,14$ y el de PCS 0,13. Aunque se ha descrito que el PCT y el PCS tienden a ser mayores en las mujeres que en los hombres¹²¹, en nuestro grupo el z score del PCT en las niñas fue 0,02 y $-0,27$ en los niños; el z score del PCS en las niñas fue 0,15 y 0,11 en los niños, aunque dichas diferencias no fueron significativas.

En cuanto al subgrupo con valores de z score de DMO lumbar menores a $-1,0$ DE, el z score de la CMB fue $-0,80$, el PCT $-0,52$ y el PCS $-0,43$, siendo significativamente menores los valores de la CMB y el PCS al compararlos con el resto de la población.

También fueron significativas las diferencias entre ambos grupos al comparar el índice nutricional, pues el 58% del subgrupo con valores de z score de DMO lumbar menores a $-1,0$ DE presentaba malnutrición, mientras en el grupo con valores normales de z score de DMO lumbar solamente el 12% presentaba malnutrición.

Por otro parte, al comparar el % masa grasa corporal total y el área muscular del brazo, no encontramos diferencias significativas entre ambos grupos.

2.4.- Influencia de los diferentes parámetros bioquímicos sanguíneos sobre la masa ósea.

2.4.1.- IGF-I.

Previo al trasplante hepático, los niños con hepatopatía crónica muestran niveles elevados de GH y disminuidos de IGF-I, sugiriendo la presencia de resistencia periférica para crecer con GH^{58, 161, 192, 193}, como lo describen Bucuvalas et al^{194, 195}, quienes encontraron que los niños con atresia de vías biliares y con síndrome de Alagille son insensibles al tratamiento con GH antes del trasplante hepático. Los niveles de IGF-I y la IGFBP3 pueden disminuir, no sólo por la pérdida de la masa de hepatocitos¹⁹⁶, sino también por la malnutrición¹⁶⁰, por la presencia de un inhibidor de la GH, disminución del número de receptores para la GH, por defectos postreceptor de GH, por aporte inadecuado de insulina al hígado cirrótico, e incluso porque las derivaciones portosistémicas de sangre de intestino y páncreas pueden generar un medio insulinopénico al hígado.^{193, 197 - 200}

El trasplante hepático conlleva muchos cambios en el eje IGF.¹⁵⁷ Se ha descrito que después del trasplante hepático (a los 3 a 6 meses) se encuentran niveles normales de GH, IGF-I, y normales o elevados de IGFBP3.^{135, 159, 161, 192, 201, 202} Esto debido a la regeneración hepática, aún en presencia de terapia con esteroides (régimen diario o de días alternos) que discrepa del poco aumento de los parámetros de crecimiento que presentan los niños entonces.¹⁴² Dicha normalización de los factores de crecimiento puede ser importante para la normalización de la masa ósea, que puede presentarse en algunos meses (o años) del postrasplante.¹⁰⁰

Aunque Sarna et al ¹³⁵, en un estudio no encontraron correlación de los niveles de la GH ni de la IGF-1 con el retardo del crecimiento postrasplante, en otro estudio piloto pequeño con tratamiento de GH recombinante, encontraron que el promedio de crecimiento de 8 niños aumentó desde 3,2 cm a 7,1 cm/año, y aumentaron los niveles de IGF-I y IGFBP3, manteniéndose la función hepática normal en todos ellos ¹⁴⁰, aunque estos autores no pudieron determinar cuáles factores previos al trasplante predecían la respuesta a la GH.¹⁶²

Los esteroides influyen en el eje IGF-IGFBP al incrementar los niveles del IGF-I y IGFBP-3 inmunorreactivos, disminuir el IGFBP-2 y producir aumento nocturno de IGFBP-1.²⁰³ Eso explica parcialmente las anomalías que pueden existir en el eje IGF-IGFBP después del trasplante hepático (anomalías que pueden estar presentes hasta después de 5 años postrasplante).⁵⁸

La IGF-I ha demostrado ser un buen parámetro bioquímico para medir el crecimiento normal y las alteraciones del crecimiento.^{204, 205} Algunos autores asocian la normalización de los niveles de IGF-I postrasplante con el incremento de valores de z score de DMO lumbar, incluso como condición para la normalización de esta.¹⁸⁷

Encontramos en nuestro estudio que el valor medio del grupo fue de 207,8 ng/ml (normal), y que no existía ninguna diferencia al comparar el subgrupo con valores de z score de DMO lumbar menores a -1,0 DE con el resto de la población (207,9 versus 206,8 ng/ml). Sin embargo 18 pacientes (41%) del grupo estudiado presentaban niveles elevados de IGF-I, aunque no encontramos relación de esto con el uso de esteroides.

2.4.2.- PTH.

Los niños con enfermedad hepática colestásica crónica presentan niveles bajos de PTH.^{24, 206} Se ha reportado un aumento importante en los niveles de PTH después del trasplante, alcanzando el pico máximo a los 3 meses, tanto en niños como en adultos ^{103, 207}, y aunque no hay una causa aparente, puede ser en respuesta a los niveles séricos de calcio que rápidamente

fluctúan debido a la absorción alterada y retención urinaria de éste como consecuencia en la mejora de la función metabólica hepática; de hecho, los esteroides utilizados en la inmunosupresión propician aumento en la excreción urinaria de calcio, resultando hiperparatiroidismo secundario.¹⁰⁷

Se ha descrito la presencia de hiperparatiroidismo secundario después de trasplante cardiaco en adultos, y de hecho se considera el factor que contribuye de forma más importante en el aumento de la resorción ósea.¹¹⁶ También se ha descrito esto en niños receptores de trasplante hepático.⁷⁵ Este aumento en la PTH es causado principalmente por dos factores. Primero; los esteroides causan resorción ósea en parte debido al aumento transitorio de la secreción de PTH o aumento de la actividad de PTH. Los esteroides aumentan la respuesta de los osteoblastos a la PTH mediante un aumento de la expresión de los receptores de PTH en dichas células. Además, una disminución de las hormonas sexuales, la cual es común con la combinación terapéutica de tacrolimus y esteroides, puede aumentar la sensibilidad de dichas células a la PTH. Segundo; la presencia de insuficiencia renal debida al efecto nefrotóxico de tacrolimus.¹¹⁶

Nosotros encontramos que el valor medio de PTH del grupo estudiado fue de 49,3 pg/ml (valor normal), y que el 89% de los pacientes tenían niveles de PTH dentro de rangos normales.

Al comparar los niveles de PTH entre el subgrupo de pacientes con valores de z score de DMO lumbar menores a $-1,0$ DE versus el resto de la población estudiada, no encontramos diferencias significativas (92% versus 88% tenían valores normales respectivamente).

2.4.3.- 1-25 Dihidroxitamina D.

Se ha descrito que niños en edad escolar y mayores con colestásis crónica, presentan niveles séricos de 1,25 (OH)₂ vitamina D por debajo de los niveles normales (para la edad y sexo).^{72, 74} La causa de esta reducción en los niveles de la 1,25 (OH)₂ vitamina D es desconocida; sin embargo, los niveles crónicamente bajos pueden tener un efecto adverso sobre la masa ósea⁷¹, ya que se ha descrito una relación positiva entre los niveles séricos de 1,25 (OH)₂ vitamina D y la osteocalcina.^{70, 104}

Algunos autores han descrito que la normalización de la masa ósea después del trasplante hepático pediátrico es precedida por la normalización de los niveles de 1-25 (OH)₂ vitamina D, ya que ésta, en los primeros 3 meses del postrasplante tiende a disminuir.^{100, 187}

En nuestro estudio, el valor medio de 1,25 dihidroxivitamina D en los pacientes con DMO lumbar normal fue de 47,6 pg/ml (normal), mientras que aquellos pacientes con valores

de z score de DMO lumbar menores a $-1,0$ DE presentaban niveles más bajos, con una media de 27 pg/ml, y que dicha diferencia fue significativa.

2.4.4.- Vitamina D3.

Los ácidos biliares son esenciales para la absorción intestinal de la vitamina D, y la deficiencia de dichos ácidos produce malabsorción de vitamina D en los niños con enfermedad hepatobiliar severa. El grado de malabsorción de vitamina D se relaciona directamente con la severidad de la obstrucción biliar.²⁰ La concentración circulante de la 25-hidroxivitamina D es determinada primariamente por la ingesta de vitamina D en la dieta, y por la cantidad de exposición a la luz solar.^{18, 19} Estudios en adultos con cirrosis biliar primaria han demostrado que esta se asocia con niveles bajos de 25 (OH) vitamina D, aunque la administración de complementos que restablezcan los niveles normales de 25 (OH) vitamina D, no corrigen la osteopenia.^{70, 59}

Se ha relacionado la presencia de niveles bajos de 25 (OH) vitamina D con la disminución de masa ósea en niños receptores de trasplante hepático.¹⁰³

El nivel medio de vitamina D3 del grupo estudiado fue de 25,7 ng/ml (normal), encontrando solamente 3 pacientes (6%) con niveles de vitamina D3 inferiores a 10 ng/ml. En el grupo de pacientes con valores de z score de DMO lumbar menores a $-1,0$ DE el nivel medio de vitamina D3 fue de 23,5 ng/ml (normal). No encontramos diferencias significativas.

2.4.5.- Fosfatasa alcalina ósea.

Uno de los marcadores de formación ósea más utilizados, cuyos niveles se esperarían encontrar aumentados en estados con masa ósea disminuida, aunque en pacientes en tratamiento con corticoesteroides y malnutrición, dichos niveles pudieran estar disminuidos.⁵⁹

Se ha descrito aumento importante de los niveles de fosfatasa alcalina ósea en receptores de trasplante renal, reflejo del aumento en la formación ósea.²⁰⁸ Con respecto al trasplante hepático pediátrico, se ha descrito que los niveles de fosfatasa alcalina ósea son altos previamente al trasplante, disminuyen temporalmente después del trasplante y tienden a normalizarse hacia los 3 a 6 meses después.¹⁸⁷

En nuestro estudio, el nivel medio de la fosfatasa alcalina ósea del fue 48,4 μ g/L (elevado), y no encontramos diferencias significativas al comparar al subgrupo de pacientes con

valores de z score de DMO lumbar menores a $-1,0$ DE con el resto de pacientes con DMO normal (50,5 versus 47,7 $\mu\text{g/L}$).

2.4.6.- Fosfatasa alcalina.

La patogénesis de la reducción de la masa ósea después del trasplante no es clara. Estudios de histomorfometría ósea antes y 3 meses después del trasplante, sugieren un incremento de la formación ósea por los osteoblastos. Ésto se asocia con un aumento de los niveles de fosfatasa alcalina.⁷⁰

El nivel medio de fosfatasa alcalina del grupo estudiado era normal (220,3 UI/L), sin embargo, al comparar los niveles del subgrupo con valores de z score de DMO lumbar menores a $-1,0$ DE con el resto de la población, los niveles eran mayores en dicho subgrupo (276 versus 199 UI/L) aunque la diferencia no fue significativa.

2.4.7.- Osteocalcina.

Se ha descrito que los niveles circulantes de osteocalcina están disminuidos en pacientes con cirrosis biliar primaria como reflejo de la disminución de la actividad osteoblástica.^{63, 209 - 211} Posterior al trasplante hepático, algunos autores describen aumento de los niveles de osteocalcina a partir del tercer mes postrasplante en pacientes tratados con ciclosporina, posiblemente porque la osteocalcina se elimina por vía renal y la ciclosporina tiende a afectar la función renal, por lo que dicha elevación pudiera estar asociada a la disminución de la depuración renal.^{61, 212} Sin embargo, algunos autores creen que este factor por si solo no es la causa de la elevación de osteocalcina postrasplante.⁶³

El nivel medio de osteocalcina del grupo estudiado fue de 13 ng/ml (nivel alto) encontrando que solamente 3 pacientes (6%) tenían niveles normales. Al comparar los niveles de osteocalcina del subgrupo con valores de z score de DMO lumbar menores a $-1,0$ DE con el resto de la población estudiada, encontramos que eran mayores (15,2 versus 12,2 ng/ml) aunque dicha diferencia no era significativa.

2.4.8.- Resto de parámetros bioquímicos estudiados.

La prevalencia de la deficiencia de magnesio en la colestasis crónica en los niños no ha sido determinada. Si partimos del hecho de que el magnesio será malabsorbido con la presencia de la esteatorrea que acompaña a la colestasis, pareciera probable que la deficiencia de

magnesio fuera común entre dichos niños.²¹⁰ Existen autores que sugieren que la deficiencia de magnesio puede ser universal entre los niños con colestasis crónica.²⁰⁶ Esta deficiencia crónica de magnesio, puede ser una explicación aceptable del por qué de la presencia de niveles bajos de 1,25 (OH)₂ vitamina D y de osteocalcina, y ofrecer al menos una explicación parcial de la osteopenia que presentan estos niños.²¹⁴

Encontramos que los valores de magnesio y fosfatos se encontraban en niveles aceptables tanto en el subgrupo de pacientes con z score de DMO lumbar menor a -1,0 DE como en el resto de la población estudiada. Tanto el magnesio como el fósforo se absorben adecuadamente a nivel intestinal después del trasplante hepático.

Se ha visto la presencia de hipoparatiroidismo funcional y resistencia de los órganos blancos a la PTH, en adultos con deficiencia de magnesio. Además, la hipocalcemia es una alteración bien reconocida como resultado de este estado de deficiencia. La administración aguda de magnesio a dichos pacientes adultos hipocalcémicos, produce el rápido aumento de niveles séricos de PTH, sin embargo, la concentración de calcio no se normaliza.²¹⁵ La administración crónica de magnesio normaliza el calcio total y el ionizado, además incrementa los niveles séricos de PTH, y produce una respuesta variable en los niveles de 1,25 (OH)₂ vitamina D.²¹⁶

Se ha demostrado que en adultos y niños receptores de trasplante hepático la masa ósea disminuye en los tres primeros meses postrasplante, sin más disminución en el resto del primer año postrasplante. Ésto quizá debido a un aumento en la resorción ósea.⁶⁹

Los resultados del marcador de resorción ósea que determinamos, la relación calcio urinario/creatinina urinaria, fueron muy similares entre el subgrupo de pacientes con valores de z score de DMO lumbar menores a -1,0 DE y el resto de la población (0,14 versus 0,11 mg).

Con respecto a los demás parámetros evaluados del estado nutricional, función hepática y renal, (Hb, ferritina, hierro, transferrina, saturación de transferrina, ácido fólico, vitamina B12, vitamina A, vitamina E, Quick [TP], bilirrubina total, AST, ALT, GGT, albúmina, urea y creatinina) encontramos que se mantenían en rangos normales, tanto en el subgrupo con valores de z score de DMO lumbar menores de -1,0 como en el resto de la población estudiada, sin que hubiera diferencias significativas entre ambos grupos.

2.5.- Influencia del Z escore de peso y talla en la masa ósea.

Uno de los factores que más influyen negativamente sobre el crecimiento después del trasplante hepático, es el grado de retraso del crecimiento al momento del trasplante (z escore menor de $-2,0$ DE).^{33, 134}

Algunos autores describen una correlación positiva entre el aumento de la masa ósea después del trasplante hepático pediátrico y el aumento de talla.¹⁸⁷ Aquellos pacientes que crecen más, tienen el mayor aumento de la densidad ósea. Los pacientes que son postpuberes y crecen menos, pueden experimentar poco o ningún incremento de la masa ósea..^{103, 191}

En nuestro estudio encontramos que el grupo de pacientes con valores de z escore de DMO lumbar menores a $-1,0$ DE, tenían una media de z escore de peso al momento del trasplante de $-1,59$ DE, y $-2,57$ DE de talla, que eran menores a las de los pacientes con DMO normal. Esta diferencia es significativa hacia los dos años postrasplante en el peso y hacia los 3 años postrasplante en la talla.

Al momento de realizar el estudio 7 (58%) de los pacientes con valores de z escore de DMO lumbar menores a $-1,0$ DE, tenían un z escore de peso y talla menor a $-1,0$ DE.

2.6.- Influencia de la presencia de complicaciones y episodios de rechazo en la masa ósea.

La presencia de complicaciones de la vía biliar (u otras complicaciones quirúrgicas), episodios de rechazo, episodios recurrentes de hepatitis (u otras infecciones), y tiempo de recuperación postoperatorio prolongado, provocan un incremento de peso y talla muy pobre.^{3, 13, 37}

Uno de los factores que se han identificado como condicionantes de una disminución de la masa ósea en pacientes adultos trasplantados de hígado es la inmovilización prolongada debida a la presencia de complicaciones.^{104, 191} Se ha relacionado la disminución de la masa ósea con la disminución de la actividad física de los niños trasplantados de hígado¹⁰³, ya que dicha inmovilización causa resorción ósea e impide la actividad de los osteoblastos, por lo que el aumento de la movilidad después del trasplante puede contribuir al aumento de la masa ósea.¹⁰⁰ Existen autores que asocian la presencia de episodios de rechazo del injerto con disminución de la masa ósea.¹⁸⁸

En nuestro estudio encontramos que la presencia de complicaciones que motivaron una estancia intrahospitalaria media o prolongada, en los pacientes con valores de z escore de DMO lumbar menores a $-1,0$ DE, fue mayor que en resto del grupo, siendo la diferencia significativa.

2.7.- Influencia de los inmunosupresión y los esteroides en la masa ósea.

Concentraciones suprafisiológicas de corticoides, tales como las observadas en la terapia corticoidea utilizada en los primeros 6 a 12 meses postrasplante hepático, y las utilizadas en casos de inmunosupresión corticodependiente con uso crónico de esteroides, tienen, de una forma global, un efecto deletéreo sobre el crecimiento y masa ósea, resultando en un retraso de crecimiento y en una disminución de masa ósea importante. En adultos portadores de trasplante hepático, se ha descrito el efecto negativo de la dosis acumulada de metilprednisolona sobre la masa ósea, aun después de la recuperación inicial postrasplante.^{79, 88, 212, 217}

En niños receptores de trasplante hepático, se ha relacionado la terapia de esteroides con la disminución de la masa ósea.^{103, 188.} Sin embargo, existen autores que describen que las dosis de esteroides cuando son bajas durante los primeros 6 meses postrasplante, no tienen ninguna influencia en la recuperación de la masa ósea postrasplante.¹⁸⁷

Nosotros encontramos que el manejo de esteroide por más de un año postrasplante, en el subgrupo con valores de z score de DMO lumbar menores a $-1,0$ DE, fue un factor importante en la patogénesis de esta anomalía.

A nivel experimental, se ha visto que la ciclosporina produce aumento de los niveles de urea, creatinina, y 1-25 (OH)₂ vitamina D.²⁰⁸ Se sabe que la ciclosporina afecta el metabolismo óseo normal en adultos con trasplante renal^{218, 219}, cardíaco²²⁰ y hepático⁸⁸, al disminuir la actividad de la 25-hidroxilasa, lo que puede explicar la presencia de niveles bajos de 25 (OH) vitamina D.^{221 - 224} Además, se ha demostrado que la ciclosporina se asocia con cambios en la resorción ósea, pues interfiere con la producción de sustancias como las linfocinas, importantes en el control del crecimiento óseo.^{225 - 228}

Se ha descrito que la ciclosporina potencialmente puede tener efecto directo sobre los niveles de osteocalcina, posiblemente mediante la inhibición de factores inmunológicos como la interleucina y el factor activador de osteoclastos, los cuales son agentes potentes de la resorción ósea.²²⁹ Watson et al. encontraron que la ciclosporina es el principal factor que causa elevación en los niveles de osteocalcina después del trasplante hepático en adultos. Las linfocinas inhiben la actividad osteoblástica, y tal inhibición desaparece cuando se trata al paciente con ciclosporina.²³⁰

El papel que desempeña el tacrolimus sobre la masa ósea no está bien establecido. En un modelo experimental con ratas, el tacrolimus causó histológicamente incremento de la formación ósea, pero especialmente resorción ósea, produciéndose una pérdida significativa del volumen de hueso trabecular, más importante que la observada con ciclosporina. Esto quizá por efecto tóxico directo sobre las células óseas y sobre la secreción de factores autocrinos locales, aunque también mediante efecto indirecto sobre el hueso, vía la interferencia en las citoquinas.²⁰⁸ Se ha descrito asociación del régimen de inmunosupresión con tacrolimus y una pérdida rápida de hueso en los primeros meses después del trasplante cardíaco.¹¹⁶

En contraste con la ciclosporina, los efectos del tacrolimus sobre los marcadores bioquímicos incluyen una disminución del calcio ionizado, acompañado de un incremento de PTH y sin aumento de la 1,25 (OH)₂ D y osteocalcina después de su administración.^{208, 231, 232}

A nivel experimental queda claro que ambos inmunosupresores, ciclosporina y tacrolimus, tienen un marcado efecto deletéreo sobre el hueso.²⁰⁸

Algunos autores han encontrado en adultos con trasplante hepático (sobre todo en pacientes con enfermedad colestásica crónica) que tanto los esteroides, como la ciclosporina y el tacrolimus son los principales factores que propician el aumento del metabolismo óseo, provocando disminución de la masa ósea, y que dicha disminución de la masa ósea continúa por períodos de más de 24 meses después del trasplante.^{190, 233}

Con respecto al mofetil micofenolato, que utilizamos en ocasiones como un inmunosupresor secundario en nuestros pacientes, se ha descrito a nivel experimental, que no afecta la masa ósea.²³⁴ El efecto de la rapamicina en la masa ósea, que actualmente manejamos en dos de nuestros pacientes, es complejo. En experimentos con ratas se ha demostrado que aumenta la remodelación ósea y reduce el crecimiento longitudinal, sin embargo no se produce pérdida de masa ósea en el corto plazo.²³⁵

CONCLUSIONES

I) Los patrones de crecimiento descritos en la literatura después del trasplante hepático varían ampliamente, quizá debido a que en cada estudio se ha manejado un número pequeño de pacientes, el tiempo de seguimiento ha sido corto, o bien a que no se han utilizado métodos estandarizados para comparar dichos patrones de crecimiento ponderoestatural.

Hay varias limitaciones técnicas en nuestro estudio, pues también es un número pequeño de pacientes, aunque el tiempo de seguimiento fue adecuado (promedio 6 años), es posible que otras interacciones entre los diferentes factores evaluados no hayan sido exploradas.

II) Es evidente que la talla y el peso del grupo en general aumenta importantemente, aunque la distribución de valores (z score) no es completamente normal, debido a que la mayoría de los pacientes no alcanzan el promedio normal de crecimiento para la edad y sexo, comparado con niños normales.

Al momento del trasplante, el grupo estudiado tenía una media de z score de peso de -1.33 DE, y -2.04 DE de z score de talla. A los cinco años postrasplante la media del z score de peso aumentó hasta -0.12 DE, y a los seis años postrasplante el z score de talla aumentó hasta -0.51 DE. Ambos momentos fueron cuando la media del z score era más próxima a 0.0.

III) La influencia que tuvieron los factores analizados sobre la talla y el peso, fue de la siguiente forma:

- a) El z score de peso y talla al momento del trasplante menor de $-2,0$ DE, uso de esteroides por más del primer año postrasplante, y el diagnóstico pretrasplante de enfermedad metabólica influyeron de forma muy negativa, siendo la diferencia significativa ($p < 0,05$).
- b) La edad (mayores de 10 años), presencia de más de dos episodios de rechazo del injerto durante el primer año postrasplante, presencia de función hepática anormal al primer año postrasplante, presencia de función renal anormal al primer año postrasplante, uso

de ciclosporina como inmunosupresor primario y el tipo de trasplante parcial (segmentario, split o reducción) influyeron de forma negativa, aunque la diferencia fue marginalmente significativa ($p > 0,05$, pero $< 0,099$).

- c) El sexo, el nivel de colesterol / triglicéridos al primer año postrasplante, la presencia de complicaciones y/o retrasplante no tuvieron ninguna influencia.
- IV) En cuanto al crecimiento de recuperación (catch up) del grupo estudiado, este se presentó a los 6 meses en el 14% de los pacientes, al año postrasplante en el 15%, a los 2 años postrasplante en el 39%, entre los 3 y 6 años postrasplante en el 16% y después de los 6 años postrasplante en 16%.
- Los niños con diagnóstico de enfermedad metabólica y los mayores de 10 años al momento del trasplante, mostraron el crecimiento de recuperación de una forma más temprana (antes de los 6 meses postrasplante).
- Los pacientes que utilizaron esteroides por más de un año, y aquellos con diagnóstico de hepatitis y cirrosis, mostraron el crecimiento de recuperación más tardío.
- V) Al comparar el grupo de pacientes con diagnóstico de atresia de vías biliares con el subgrupo con atresia de vías biliares y síndrome de poliesplenia, no encontramos diferencias significativas en la supervivencia, presencia de complicaciones, función hepática, función renal, nivel de lípidos séricos, medidas antropométricas pretrasplante, ni en las medidas antropométricas postrasplante. Concluimos que la asociación de atresia de vías biliares y síndrome de poliesplenia no fue un factor de riesgo pronóstico para el trasplante hepático en nuestros pacientes.
- VI) Encontramos que 12 pacientes (27%) presentaban valores de z score de DMO lumbar menores a $-1,0$ DE (4 de ellos [9%] con valores de z score menores a $-2,5$ DE). En el 25% (3 de 12 pacientes) se hizo el hallazgo al año postrasplante, y en el 75% (9 de 12 pacientes) después del primer año postrasplante, con un tiempo promedio de 5,2 años postrasplante.
- Al primer año postrasplante, el 50% de los pacientes estudiados presentaba valores de z score de DMO lumbar menores a $-1,0$ DE; hacia los posteriores años postrasplante, este porcentaje disminuyó a una media de 24% (mediana 0%).

La causa de dichos valores de z escore de DMO lumbar menores a $-1,0$ DE fue multifactorial.

Los factores estudiados que influyeron negativamente sobre la masa ósea fueron los siguientes (con diferencias significativas, $p < 0,05$):

- a) Pobre aporte de vitamina D en la dieta.
- b) Nivel sérico bajo de $1,25$ (OH)₂ vitamina D.
- c) Bajo estado nutricional: circunferencia media del brazo, pliegue cutáneo subescapular, índice nutricional, peso y talla.
- d) Presencia de complicaciones y episodios de rechazo (que motivaron estancia hospitalaria de varias semanas o meses, con la inmovilización del paciente).
- e) Terapia con esteroides por más de un año postrasplante.

Los demás factores (IGF-I, PTH, fosfatasa alcalina, fosfatasa alcalina ósea, osteocalcina, relación calcio urinario/creatinina urinaria, hemoglobina, ferritina, hierro, transferrina, saturación de transferrina, ácido fólico, vitamina B12, vitamina A, vitamina E, TP, bilirrubina total, AST, ALT, GGT, albúmina, creatinina, urea, fósforo, calcio y magnesio), no tuvieron ninguna influencia sobre la masa ósea.

Estos datos sugieren que es necesario realizar un seguimiento postrasplante individualizado de la masa ósea.

Aunque no realizamos el estudio de la masa ósea previo al trasplante, es necesario incluir en el protocolo de estudio previo al trasplante hepático pediátrico, la evaluación de la masa ósea.

VII) El restablecimiento del potencial de crecimiento y masa ósea es reflejo del bienestar sistémico del niño portador de trasplante hepático.

Es de suma importancia alcanzar las siguientes metas, para la rehabilitación integral del paciente pediátrico trasplantado de hígado:

- a) corregir el estado de malnutrición que presenta previo al trasplante
- b) corregir el fallo del crecimiento pondoestatural
- c) propiciar la adquisición de una masa ósea adecuada.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- T. Orii, N. Ohkohchi, N. Koyamada, H. Kikuchi, S. Chubachi, N. Kawagishi, S. Satomi. Growth of Pediatric Patients With Biliary Atresia After Liver Transplantation: Influence of Age at Transplantation and Steroid Administration. *Transplant Proc* 2000; 32: 2210-2212
- 2.- Rodeck B, Melter M, Hoyer PF, Ringe B, Brodehl J. Growth in long-term survivors after orthotopic liver transplantation in childhood. *Transplant Proc* 1994; 26 (1): 165-166
- 3.- Chin SE, Shepherd RW, Cleghorn GJ, Patrick MK, Javorsky G, Frangoulis E, Ong TH, Balderson G, Koido Y, Matsunami H. Survival, growth and quality of life in children after orthotopic liver transplantation: a 5 year experience. *J Paediatr Child Health* 1991; 27 (6): 380-385
- 4.- Sarna S, Sipila I, Jalanko H, Laine J. Factors affecting growth after pediatric liver transplantation. *Transplant Proc* 1994; 26(1): 161-165
- 5.- Beath S, Pearmain G, Kelly D, McMaster P, Mayer A, Buckels J. Liver transplantation in babies and children with extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr Surg* 1993; 28: 1044-1047
- 6.- Laine J, Holmberg C, Sipila I, Sarna S. Growth and renal function after liver transplantation in children. *Transplant Proc* 1992; 24: 398-400
- 7.- Maes M, Sokal E, Otte JB. Growth factors in children with end-stage liver disease before and after liver transplantation: a review. *Pediatr Transplant* 1997; 1: 171-175
- 8.- Stewart SM, Uauy R, Kennard BD, Waller DA, Benser M, Andrews WS. Mental Development and Growth in Children With Chronic Liver Disease of Early and Late Onset. *Pediatrics* 1988; 82 (2): 167-172
- 9.- Burgess DB, Martin HP, Lilly JR. The developmental status of children undergoing the Kasai procedure for biliary atresia. *Pediatrics* 1982, 70: 624-629
- 10.- Stewart SM, Uauy R, Waller DA, Kennard BD, Andrews WS. Mental and motor development correlates in patients with end-stage biliary atresia awaiting liver transplantation. *Pediatrics* 1987; 79: 882-888

- 11.- Becht MB, Pedersen SH, Ryckman FC, Balistreri WF. Growth and nutritional management of pediatric patients after orthotopic liver transplantation. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22 (2): 367-380
- 12.- Bartosh SM, Thomas SE, Sutton MM, Brady LM, Whittington PF. Linear growth after pediatric liver transplantation. *J Pediatr* 1999; 135 (5): 624-631
- 13.- Holt RI, Broide E, Buchanan CR, Miell JP, Baker AJ, Mowat AP, Mieli-Vergani G. Orthotopic liver transplantation reverses the adverse nutritional changes of end-stage liver disease in children. *Am J Clin Nutri* 1997; 65: 534-542
- 14.- Spolidoro JV, Berquist WE, Pehlivanoglu E, Busutil R, Saluski I, Vargas J, Ament MA. Growth acceleration in children after orthotopic liver transplantation. *J Pediatr* 1988; 112 (1): 41-43
- 15.- Pierro A, Koletzko B, Carnielli V, Superina RA, Roberts EA, Filler RM, Smith J, Heim T. Resting Energy Expenditure is Increased in Infants and Children With Extrahepatic Biliary Atresia. *J Pediatr Surg* 1989; 24: 534-538
- 16.- Kobayashi A, Itabashi F, Ohbe Y. Long-term prognosis in biliary atresia after hepatic portoenterostomy: Analysis of 35 patients who survived beyond 5 years of age. *Pediatrics* 1984; 105: 243-246
- 17.- JB Watkins. Nutritional Considerations in the Prognosis and Treatment of Liver Disease in Children. In RM Suskind and L Lewinter-Suskind *Textbook of Pediatric Nutrition*, Second Edition. Raven Press Ltd, New York 1993; 353-362
- 18.- Garabédian M, Menn S, Nguyen TM, Ruiz JC, Callens A, Uhlrich J. Prévention de la carence en vitamine D chez l'enfant et l'adolescent. I. Proposition et argumentaire pour l'utilisation d'un abaque décisionnel. *Arch Pédiatr* 1999; 6: 990-1000
- 19.- Kumar R. Metabolism of 1-25-dihydroxyvitamin D₃. *Physiol Rev* 1984; 64: 478-504
- 20.- Kooh SW, Jones G, Reilly BJ, Fraser D. Pathogenesis of rickets in chronic hepatobiliary disease in children. *J Pediatr* 1979; 94: 870-874

- 21.- Starzl TE, Esquivel C, Gordon R, Todo S. Pediatric liver transplantation. *Transplant Proc* 1987; 4: 3230-3235
- 22.- Kuang AA, Rosenthal P, Roberts JP, Renz JF, Stock P, Ascher NL. Decreased mortality from technical failures improves results in pediatric liver transplantation. *Arch Surg* 1996; 131: 887-892
- 23.- McDiarmid SV, Davies DB, Edwards EB. Improved graft survival of pediatric liver recipients transplanted with pediatric-aged liver donors. *Transplantation* 2000; 70: 1283-1291
- 24.- Emond JC, Heffron TG, Kortz EO. Improved results of living-related liver transplantation with routine application in a pediatric program. *Transplantation* 1993; 55: 835
- 25.- Inomata Y, Tanaka K, Egawa H. The evolution of immunosuppression with FK506 in pediatric living-related liver transplantation. *Transplantation* 1996; 61: 247
- 26.- Goss JA, Yersiz H, Shackleton CR, Smith WS. In situ splitting of the cadaveric liver for transplantation. *Transplantation* 1997; 64: 871
- 27.- Kuang AA, Rosenthal P, Roberts JO, Renz JF, Stock P. Decreased mortality from technical failure improves results in pediatric liver transplantation. *Arch Surg* 1996; 131: 887-893.
- 28.- Otte JB, de Ville de Goyet J, Reding R. Pediatric liver transplantation: From the full-size graft to reduced, split, and living related liver transplantation. *Pediatr Surg Int* 1998; 13: 308-318
- 29.- Ryckman FC, Alonso MH, JC Bucuvalas, Balistreri WF. Long-term Survival After Liver Transplantation. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 845-850
- 30.- D'Antiga L, Buxton-Thomas M, Moniz C, Abraha H, Cheeseman P, Gray B, Baker AJ, Heaton ND. Posttransplant height gain in children with chronic cholestatic liver disease undergoing liver transplantation. *Transplantation* 2001; 17: 188-193
- 31.- Kelly D.A. Posttransplant growth failure in children. *Liver Transplant Surg* 1997; 3: S32
- 32.- Jara P, Diaz MC, Hierro L. Growth and height in children after liver transplantation. *Transpl Int* 1996; Suppl 1: S160-163

- 33.- Codoner-Franch P, Bernard O, Alvarez F. Long-term follow-up of growth in height after successful liver transplantation. *J Pediatr* 1994; 124(3): 368-373
- 34.- McDiarmid SV, Gornbein FA, DeSilva PJ, Goss JA, Vargas JH, Martín MG, Ament ME, Busuttil RW. Factors affecting growth after pediatric liver transplantation. *Transplantation* 1999; 67(3): 404-411
- 35.- Fine RN. Growth following solid-organ transplantation. *Pediatr Transplant* 2002; 6: 47- 52
- 36.- Sokal EM. Quality of life after orthotopic liver transplantation in children. An overview of physical, psychological and social outcome. *Eur J Pediatr* 1995; 154: 171-175
- 37.- Urbach AH, Gartner JC, Malatack JJ, Zitelli BJ, Iwatsuki S, Shaw BW, Starzl TE. Linear Growth Following Pediatric Liver Transplantation. *Am J Dis Child* 1987; 141: 547-549
- 38.- Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F eds. *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. 2ª ed. Barcelona: Ediciones Doyma, 2000
- 39.- Feldman D, Malloy PJ, Gross C. Vitamin D: metabolism and action. In *Osteoporosis*. Edited by Marcus R, Feldman D, Kelsey J. San Diego:Academic Press; 1996: 205-235
- 40.- Bucuvalas JC, Heubi JE, Yergey A, Specker B. Intestinal calcium absorption in children with cholestatic liver disease. *Pediatr Res* 1988; 23: 299
- 41.- Steelman J, Zeitler P. Osteoporosis in Pediatrics. *Pediatrics in Review* 2001; 22:56-64
- 42.- Cameron JR, Sorenson J. Measurement of bone mineral in vivo: an improved method. *Science* 1963; 143: 230.
- 43.- Leonard MB, Zemel BS. Current concepts in pediatric bone disease. *Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 49: 143-173
- 44.- Bailey DA, McKay HA, Mirwald RL. A six-year longitudinal study of the relationship of physical activity to bone mineral accrual in growing children: The University of Saskatchewan bone mineral accrual study. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1672-1679

- 45.- Matkovic V, Heaney RP. Calcium balance during human growth: Evidence for threshold behavior. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 992-996
- 46.- Lu PW, Briody JN, Ogle GD. Bone mineral density of total body, spine, and femoral neck in children and young adults: A cross-sectional and longitudinal study. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1451-1458
- 47.- Del Río L. Técnicas de medición ósea en pediatría. *Rev Esp Pediatr* 2003; 59: 29-46
- 48.- Yeste D, Del Río L, Gussinyé M, Carrascosa A. Valores de contenido mineral óseo (CMO), densidad mineral ósea (DMO) y densidad mineral ósea volumétrica (DMOv) en niños y adolescentes a nivel de la columna lumbar y femoral. *Rev Esp Pediatr* 2003, 59: 113-118
- 49.- Del Río L, Carrascosa A, Pons F, et al. Bone mineral density of the lumbar spine in white Mediterranean Spanish children and adolescents: Changes related to age, sex, and puberty. *Pediatr Res* 1994; 35: 362-366
- 50.- Mazess RB, Barden HS, Bisek JP, Hanson J. Dual-energy absorptiometry for total body and regional bone mineral and soft tissue composition. *Am J Clin Nutr* 1990; 51: 1106-1112
- 51.- Wang MC, Aguirre M, Bhudhikanok GS. Bone mass and hip axis length in healthy Asian, black, Hispanic, and white American youths. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1922-1935
- 52.- Kronenberg HM. NTP2a- la clave de la homeostasis del fosfato. *N Engl J Med* 2002; 347: 1022-1024
- 53.- Miller WL, Portale AA. Genetic causes of rickets. *Current Opinion in Pediatrics* 1999; 11: 333-339
- 54.- Seino Y, Shimotsuji T, Kai H, Ikehara C, Yabuuchi H. The plasma levels of 25-hydroxyvitamin D in patients with various liver diseases and the response of 25-hydroxyvitamin D to vitamin D treatment. *Acta Paediatr Scand* 1978; 67: 39-42
- 55.- Duda RJ, Kumar R, Nelson KI. 1,25 dihydroxyvitamin D stimulation test for osteoblast function in normal and osteoporotic postmenopausal women. *J Clin Invest* 1987; 79: 1249-1253

- 56.- Guler HP, Schmid C, Zapf J, Froesch ER. Effects of Insulin-Like Growth Factor in Man. *Acta Paediatr Scand* 1990; 367: 52-54
- 57.- Skottner A, Arrhenius-Nyberg A, Kanje M, Fryklund. Anabolic and Tissue Repair Functions of Recombinant Insulin-Like Growth Factor I. *Acta Paediatr Scand* 1990; 367: 63-66
- 58.- Holt RIG, Baker AJ, Jones JS, Miell JP. The insulin-like growth factor and binding protein axis in children with end-stage liver disease before and after orthotopic liver transplantation. *Pediatr Transplant* 1998; 2: 76-84
- 59.- Matloff DS, Kaplan MM, Neer RM. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis. Effects 25-hydroxyvitamin D treatment. *Gastroenterology* 1982; 83: 97-102
- 60.- Rabinovitz M, Shapiro J, Lian J, Block GD, Merkel IS, van Thiel DH. Vitamin D and osteocalcin levels in liver transplant recipients. Is osteocalcin a reliable marker of bone turnover in such cases? *J hepatl* 1992; 16: 50-55
- 61.- Price PA, Williamson MK, Lothringer JW. Origin of the vitamin K-dependent bone protein found in plasma and its clearance by kidney and bone. *J Biol Chem* 1981; 256: 127-128
- 62.- Triffitt JT. The special proteins of bone tissue. *Clin Sci* 1987; 72: 399-408
- 63.- Weinstein RS, Gundberg CM. Serum osteocalcin levels reflect bone mineralization in osteoporotic patients. *Clin Res* 1983; 31: 853-855
- 64.- Thavarajah M, Evans DB, Russell RGG, Kanis JA. Immunocytochemical demonstration of osteocalcin in human bone-derived cells. *Calcif Tissue Int* 1986; 38: 16
- 65.- Cole DE, Carpenter TO, Gundberg CM. Serum osteocalcin concentrations in children with metabolic bone disease. *J Pediatr* 1985; 106: 770-776
- 66.- Gundberg CM, Lian JB, Gallop PM. Measurement of gamma-carboxyglutamate and circulating osteocalcin in normal children and adults. *Clin Chim Acta* 1983; 128: 11-13
- 67.- Kobayashi A, Kawai S, Utsunomiya T, Ohbe Y. Bone disease in infants and children with hepatobiliary disease. *Arch Dis Child* 1974; 49: 641-646

- 68.- Glasgow JF, Thomas PA. The osteodystrophy of prolonged obstructive liver disease in childhood. *Acta Paediatr Scand* 1976; 65: 57-64
- 69.- Losowsky MS, Hussaini SH. Bone disease after liver transplantation. *Gut* 1996; 39: 505-507
- 70.- Klein GL, Soriano H, Shulman RJ, Levy M, Jones G, Langman CB. Hepatic osteodystrophy in chronic cholestasis: Evidence for a multifactorial etiology. *Pediatr Transplantation* 2002; 6: 136-140
- 71.- Heubi JE, Hollis BW, Tsang RC. Bone disease in chronic childhood cholestasis. II. Better absorption of 25-OH vitamin D than vitamin D in extrahepatic biliary atresia. *Pediatr Res* 1989; 27: 26-31
- 72.- Argao EA, Specker BL, Heubi JE. Bone mineral content in infants and children with chronic cholestatic liver disease. *Pediatrics* 1993; 91: 1151-1154
- 73.- Ohshima K, Kubo Y, Samejima N. Bone mineral analysis and x-ray examination of the bone in patients with biliary atresia. *Jpn J Surg* 1990; 20: 537-544
- 74.- Heubi JE, Hollis BW, Specker B, Tsang RC. Bone disease in chronic childhood cholestasis. I. Vitamin D absorption and metabolism. *Hepatology* 1989; 9: 258-264
- 75.- Kimura S, Seino Y, Harada T, Nose O, Yamaoka K, Shimizu K, Tanaka H. Vitamin D metabolism in biliary atresia: intestinal absorptions of 25-hydroxyvitamin D₃ and 1,25-dihydroxyvitamin D₃. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988; 7: 341-346
- 76.- Heubi JE, Tsang RC, Steichen JJ, Chan GM, Chen IW, De Luca HF. 1,25-dihydroxyvitamin D₃ in childhood hepatic osteodystrophy. *J Pediatr* 1979; 94: 977-982
- 77.- Daum F, Rosen JF, Roginsky M, Cohen MI, Finberg L. 25-hydroxycholecalciferol in the management of rickets associated with extrahepatic biliary atresia. *J Pediatr* 1976; 88: 1041-1043
- 78.- Sylvester FA. Bone abnormalities in gastrointestinal and hepatic disease. *Curr Opin Pediatr* 1999; 11: 402-407

- 79.- Crosbie OM, Freaney R, McKenna MJ, Curry MP, Hegarty JE. Predicting bone loss following orthotopic liver transplantation. *Gut* 1999; 44: 430-434
- 80.- Janes CH, Dickson ER, Okazaki R. Role of hyperbilirubinemia jaundice. *J Clin Invest* 1995; 95: 2581-2586
- 81.- Argao EA, Heubi JE, Hollis BW, Tsang RC. D-a-Tocopheryl polyethylene glycol-1000 succinate enhances the absorption of vitamin D in chronic cholestatic liver disease of infancy and childhood. *Pediatr Res* 1992; 31: 146-150
- 82.- Torregrosa JV, Campistol JM, Montesinos M, Fenollosa B, Pons F, Martínez de Osaba MJ. Factors involved in the loss of bone mineral density after renal transplantation. *Transplant Proc* 1995; 27: 2224-2225
- 83.- Horber FF, Casez JP, Steiger U, Czerniak A, Montandon A, Jaeger P. Changes in bone mass early after kidney transplantation. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1-9
- 84.- Julian BA, Laskow DA, Dubovsky J, Curtis JJ, Quarles LD. Rapid loss of vertebral mineral density after renal transplantation. *N Engl J Med* 1991; 325: 544-550
- 85.- Wolpaw T, Deal CL, Fleming-Brooks S, Bartucci MR, Schulak JA, Hricik DE. Factors influencing vertebral bone density after renal transplantation. *Transplantation* 1994; 58: 1186-1189
- 86.- Valero MA, Loinaz C, Larrodera L, Leon M, Moreno E, Hawkins F. Calcitonin and biphosphonates treatment in bone loss after liver transplantation. *Calcif Tissue Int* 1995; 57: 15-19
- 87.- Safadi R, Galum E, Ashur Y, Eid A, Melhem A, Jurim O, Polak R, Ilan Y. Bone mineral density after liver transplantation. *Transplant Proc* 2001; 33: 2950
- 88.- Giannini S, Nobile M, Ciuffreda M, Iemmolo RM, Carbonare D, Minicuci N, et al. Long-term persistence of low density in orthotopic liver transplantation. *Osteoporos Int* 2000; 11: 417-424

- 89.- Shane E, Rivas M, McMahon DJ, Staron RB, Silverberg SJ, Seibel MJ, Mancini D, Michler RE, Aaronson K, Adesso V, Lo H. Bone loss and turnover after cardiac transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1497-1506
- 90.- García-Delgado I, Prieto S, Gil-Fraguas L, Robles E, Rofilanchas JJ, Hawkins F. Calcitonin, atidronate, and calcidol treatment in bone loss after cardiac transplantation. *Calcif Tissue Int* 1997; 60: 155-159
- 91.- Sambrook PN, Kelly PJ, Fontana D, Nguyen T, Keogh A, Macdonald P, Spratt P. Mechanisms of rapid bone loss following cardiac transplantation. *Osteoporosis Int* 1994; 4: 273-276
- 92.- Muchmore JS, Cooper DK, Schlegel VT, Zuhdi N. Loss of vertebral bone density in heart transplant patients. *Transplant Proc* 1991; 23: 1184-1185
- 93.- Aris RM, Neuringer IP, Weiner MA, Egan TM, Ontjes D. Severe osteoporosis before and after lung transplantation. *Chest* 1996; 109: 1176-1183
- 94.- Ferrari SL, Nicod LP, Hamacher J, Spiliopoulos A, Slosman DO, Rochat T, Bonjour JP, Rizzoli R. Osteoporosis in patients undergoing lung transplantation. *Eur Respir J* 1996; 9: 2378-2382
- 95.- Kelly PJ, Atkinson K, Ward RL, Sambrook PN, Biggs JC, Eisman JA. Reduced bone mineral density in men and women with allogeneic bone marrow transplantation. *Transplantation* 1990; 50: 881-883
- 96.- Behnke B, Altrogge H, Delling G, Kruse HP, Muller-Wiefel DE. Bone mineral density in pediatric patients after renal transplantation. *Clin Nephrol* 1996; 46: 24-29
- 97.- 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: 870-875
- 98.- Boot AM, Nauta J, Hokken-Koelega AC, Pols HA, de Rider MA, de Muinck Keizer-Schrama MP. Renal transplantation and osteoporosis. *Arch Dis Child* 1995; 72: 502-506

- 99.- Ellis EN, Floyd-Gimon DM, Berry PL, Wells TG, Seibert J, Belsha C. Risk factors for bone mineral density loss in pediatric renal transplant patients. *Pediatr Transplantation* 2000; 4: 146-150
- 100.- Argao EA, Balistreri WF, Hollis BW, Ryckman FC, Heubi Je. Effect of orthotopic liver transplantation on bone mineral content and serum vitamin D metabolites in infants and children with chronic cholestasis. *Hepatology* 1994; 20: 598-603
- 101.- Hill SA, Kelly DA, John PR. Bone fractures in children undergoing orthotopic liver transplantation. *Pediatr Radiol* 1995; 25 Suppl 1: 112-117
- 102.- Ulivieri FM, Lisciandrano D, Gridelli B, Lucianetti A, Roggero P, Nebbia G, Cataliotti E, Prato P, Mauro P, Campanini F, Vezzoli M. Bone Mass and Body Composition in Children With Chronic Cholestasis Before and After Liver Transplantation. *Transpl Proc* 1999; 31: 2131-2134
- 103.- D'Antiga L, Moniz C, Buxton-Thomas M, Cheeseman P, Gray B, Abraha H, Baker AJ et al. Bone mineral density and height gain in children with chronic cholestatic liver disease undergoing transplantation. *Transplantation* 2002; 73: 1788-1793
- 104.- Porayko MK, Wiesner RH, Hay JE, Krom RA, Dickson ER, Beaver S, Schwerman L. Bone disease in liver transplant recipients: incidence, timing, and risk factors. *Transplant Proc* 1991; 23: 1462-1465
- 105.- Arnold JC, Hauser D, Ziegler R, Kommerell B, Otto G, theilmann L, Wuster C. Bone disease after liver transplantation. *Transplant Proc* 1992; 24: 2709-2710
- 106.- Giustina A, Girelli A, Alberti A. Effects of pyridostigmine on spontaneous and GHRH-stimulated GH secretion in children on daily glucocorticoids after liver transplant. *Clin Endocrinol* 1991; 35: 491-498
- 107.- Adler RA, Rosen CJ. Glucocorticoids and osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin* 1994; 23: 614
- 108.- Nordin BEC, Marshall DH, Francis RM, Crilly RG. The effect of sex steroid and corticosteroid hormones on bone. *J Steroid Biochem* 1981; 15: 171-174

- 109.- Gennari C, Montagnani M, Bernini M, Nardi P, Avioli LV. Effects of prednisone and deflazacort on mineral metabolism and parathyroid hormone activity in humans. *Calcif Tissue Int* 1984; 36: 245-252
- 110.- Godschalk MF, Downs RW. Effect of short-term glucocorticoids on serum osteocalcin in healthy young men. *J Bone Miner Res* 1988; 3: 113-115
- 111.- Ormarsdottir S, Ljunggren O, Mallmin H, Brahm H, Loof L. Low body mass index and use of corticosteroids, but not cholestasis, are risk factors for osteoporosis in patients with chronic liver disease. *J Hepatol* 1999; 31: 84
- 112.- Ringe JD. Active vitamin D metabolites in glucocorticoid-induced osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1997; 60: 124-127
- 113.- Reid I. Preventing glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1997; 337: 420-421
- 114.- Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid action in bone: implications to glucocorticoid-induced osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3441
- 115.-Lukert BP, Raisz LG. Glucocorticoid induced osteoporosis: Pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990; 112: 352
- 116.- Stempfle H-U, Werner C, Siebert U, Assum T, Wehr U, Rambeck WA, Meiser B, Theisen K, Gartner R. The role of tacrolimus (FK506)-based immunosuppression on bone mineral density and bone turnover after cardiac transplantation: a prospective, longitudinal, randomized, double-blind trial with calcitriol. *Transplantation* 2002; 73: 547-552
- 117.- Horowitz MC. Cytokines and estrogen in bone: anti-osteoporotic effects. *Science* 1993; 260: 626
- 118.- Katz IA, Jee WSS, Joffe II. Prostaglandin E₂ alleviates cyclosporine A-induced bone loss in the rat. *J Bone Mineral Res* 1992; 7: 1191
- 119.- Epstein S, Shane E, Bilezikian JP. Organ transplantation and osteoporosis. *Curr Opin Rheumatol* 1995; 7: 123-126

- 120.- J. Salas-Salvadó, P. García-Lorda. Evaluación de la composición corporal: fundamentos, aplicación en nutrición humana y dificultades. En M. Hernández, A. Sastre. Tratado de Nutrición. Ed- Diaz de Santos, Madrid, 1999. Pg 627 – 641
- 121.- VS Hubbard, LR Hubbard. Clinical Assessment of Nutritional Status. In WA Walker, JB Watkins. Nutrition in Pediatrics, Second Edition. BC Decker Inc. Publisher, London 1997; 7-28
- 122.- L Finberg. Measurement of Body Fat-Triceps Skinfold. In L Finberg. Saunders Manual of Pediatric Practice. W.B. Saunders Company, Philadelphia, 1996. Pg 43-44
- 123.- Ortega J, López J, Roqueta J, Sabado C, Ruiz C, Iglesias J. Insuficiencia hepática aguda por linfoma de células T sin infiltración hepática. An Pediatr 2003; 58 (1): 59-62
- 124.- Iglesias J, López J, Campins M, Ortega J, Moraga F. Vacunaciones y trasplante de órgano sólido: revisión y recomendaciones. An Pediatr 2003; 58 (4): 364-375
- 125.- Iglesias J, López J, Ortega J, Sánchez L, Asensio M, Margarit C, Diaz-Heredia C. Hematologic abnormalities in liver-transplanted children during medium-to long-term follow-up. Transplant Proc 2003 (aceptado para publicación)
- 126.- Iglesias J, López J, Ortega J, Sánchez L, Castilla P, Asensio M, Margarit C. Two-to three-fold increase in blood tacrolimus (FK506) levels during diarrhea in liver-transplanted children. Clin Transplant 2003; 17 (5): 249-253
- 127.- Iglesias J, López J, Ortega J, Sánchez L, Asensio M, Margarit C. Rapamycin-based rescue therapy after chronic rejection in a pediatric liver transplant patient. Transplant International 2003 (aceptado para publicación)
- 128.- Hernández M, Sánchez E, Sobradillo B. Curvas y tablas de crecimiento. In: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F ed. Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. 2ª ed. Barcelona: Ediciones Doyma, 2000: pp 1441-1499
- 129.- Yeste D, Del Río L, Gómes L, Gussinyé M, Carrascosa A. Normal patterns of apparent volumetric bone mineral density in children and adolescents: correlation with projected bone mineral density. Acta Paediatr 1999; 428 (Suppl): 130

- 130.- Stewart SM, Uauy R, Walker DA, Kennard BD, Benser M, Andrews WS. Mental and motor development, social competence, and growth one year after successful pediatric liver transplantation. *J Pediatr* 1989; 114 (4) part 1: 574-581
- 131.- Gartner JC, Zitelli BJ, Malatack JJ, Shaw BW, Iwatsuki S, Starzl TE. Orthotopic Liver Transplantation in Children: Two-Year Experience with 47 Patients. *Pediatrics* 1984; 74: 140-145
- 132.- Zitelli BJ, Miller JW, Gartner JC. Changes in life-style after liver transplantation. *Pediatrics* 1988; 82: 173-180
- 133.- Starzl TE, Koep LJ, Schroter GPJ. The quality of life after liver transplantation. *Transplant Proc* 1979; 11: 252-256
- 134.- Viner RM, Forton JT, Cole TJ, Clark IH, Noble-Jamieson G, Barnes ND. Growth of long term survivors of liver transplantation. *Arch Dis Child* 1999; 80: 235-240
- 135.- Sarna S, Sipilä I, Vihervuori E, Koistinen R, Holmberg C. Growth Delay after Liver Transplantation in Childhood: Studies of Underlying Mechanisms. *Pediatr Research* 1995; 38 (3): 366-372
- 136.- Wanek E, Andrews WS, Gray S, Fyock B, Benser M. Pediatric Liver Transplantation: A 5-Year Experience. *Transplant Proc* 1989; 24: 77
- 137.- Asonuma K, Inomata Y, Uemoto S, Egawa H, Kiuchi T, Okajima H, Shapiro AMJ, Tanaka K. Growth and quality of life after living-related liver transplantation in children. *Pediatr Transplant* 1998; 2: 64-69
- 138.- Zamora SA. Catch-up growth after pediatric liver transplantation. *J Pediatr* 2001; 138: 297-298
- 139.- Peeters PM, Sieders E, ten Vergert EM, Kok T, Reitsma WC, de Jong KP, Bijleveld CM, Slooff MJ. Analysis of growth in children after orthotopic liver transplantation. *Transpl Int* 1996; 9: 581-588

- 140.- Sarna S, Sipila I, Ronnholm K, Koistinen R, Holmberg C. Recombinant human growth hormone improves growth in children receiving glucocorticoid treatment after liver transplantation. *J. Clin Endocrinol Metabol* 1996; 81: 1476-1482
- 141.- Bucuvalas JC, Ryckman FC. Long-term outcome after liver transplantation in children. *Pediatr Transplant* 2002; 6: 30-36
- 142.- Buzi F, Bontempelli AM, Alberti D, Jones J, Pilotta A, Lombardi A, Giustina A, Preece MA. Growth, Insulin-Like Growth Factor I (IGF-I), and IGF-Binding Proteins 1 and 3 in Children with Severe Liver Disease before and after Liver Transplantation: A Longitudinal and Cross-Sectional Study. *Pediatr Research* 1998; 43: 478-483.
- 143.- Mourkarzel AA, Najm I, Vargas J, McDiarmid SV, Busutil RW, Ament ME. Prediction of long-term linear growth following liver transplantation. *Transplant Proc* 1990; 22: 1558-1559
- 144.- Sarna S, Laine J, Sipila I, Koistinen R, Holmberg C. Differences in linear growth and cortisol production between liver and renal transplant recipients on similar immunosuppression. *Transplantation* 1995; 60: 656-661.
- 145.- Superina R, Acal L, Bilik R, Zaki A. Growth in children after liver transplantation on cyclosporine alone or in combination with low-dose azathioprine. *Transplant Proc* 1993; 25: 2580
- 146.- Andrews WS, Wanek E, Fyock B, Gray S, Benser M. Pediatric Liver Transplantation: A 3-Year Experience. *J Pediatr Surg* 1989; 24: 77-82
- 147.- Karlberg J, Albertsson-Wikland K, Kwan CW, Chan YS. Early Spontaneous Catch-Up Growth. *J Pediatr Endocrinol Metabol* 2002; 15: 1243-1255
- 148.- Renz JF, de Roos M, Rosenthal P, Mudge C, Bacchetti P, Watson J, Roberts JP, Ascher NL, Emond JC. Posttransplantation Growth in Pediatric Liver Recipients. *Liver Transplant* 2001; 7(12): 1040-1055
- 149.- Studies of Pediatric Liver Transplantation (SPLIT). Annual Report, 2000. Rockville, MD: EMMES Corporation, 2000.

- 150.- Superina RA, Zangari A, Acal L, DeLuca E, Zaki A, Kimmel S, Growth in children following liver transplantation. *Pediatr Transplant* 1998; 2: 70-75
- 151.- Sarna S, Hoppu K, Neuvonen PJ, Laine J, Holmberg C. Methylprednisolone Exposure, Rather than Dose, Predicts Adrenal Suppression and Growth Inhibition in Children with Liver and Renal Transplants. *J Clin Endocrinol Metabol* 1997; 82 (1): 75-77
- 152.- Reding R. Steroid withdrawal in liver transplantation. *Transplantation* 2000; 70 (3): 405-410
- 153.- Reilly J, Mehta R, Temperman L. Nutritional support after liver transplantation: a prospective study. *J Parenter Enteral Nutr* 1990; 14: 386-391
- 154.- Balistreri WF, Bucuvalas JC, Ryckman FC. The effect of immunosuppression on growth and development. *Liver Transplant Surg* 1995; 1 (5 Suppl 1): 64-73
- 155.- Margarit C, Martinez-Ibañez V, Tormo R, Infante D, Iglesias J. Maintenance immunosuppression without steroids in pediatric liver transplantation. *Transplant Proc* 1989; 21: 2230
- 156.- Andrews WS, Shimaoka S, Sommerauer J, Moore P, Hudgins P. Steroid withdrawal after pediatric liver transplantation. *Transplant Proc* 1994; 26: 159
- 157.- Dunn SP, Falkenstein K, Lawrence JP. Monotherapy with cyclosporine for chronic immunosuppression in pediatric liver transplant recipients. *Transplantation* 1994; 57: 544
- 158.- van Mourik ID, Kelly DA. Immunosuppressive Drugs in Paediatric Liver Transplantation. *Paediatr Drugs* 2001; 3: 43-60
- 159.- Infante D, Tormo R, Castro de Kolster C, Potau N, Martínez V, Broto J, Lloret J. Changes in growth, growth hormone, and insulin-like growth factor-I (IGF-I) after orthotopic liver transplantation. *Pediatr Surg Int* 1998; 13: 323-326
- 160.- Bucuvalas JC, Cutfield W, Horn J, Sperling MA, Heubi JE, Campaigne B, Chernausek SD. Resistance to the growth-promoting and metabolic effects of growth hormone in children with chronic liver disease. *J Pediatr* 1990; 117: 397-402

- 161.- Rodeck B, Kardorff R, Melter M, Ehrich JH. Improvement of growth after growth hormone treatment in children who undergo liver transplantation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 31: 286-290
- 162.- Sarna S, Rönholm K, Laine J, Jalanko H, Leijala M, Höckerstedt K, Holmberg C. Mechanisms and Treatment of Growth Retardation in Children With Liver Transplants. *Transplant Proc* 1997; 29: 447-448
- 163.- Wit JM, Boersma B. Catch-Up Growth: Definition, Mechanisms, and Models. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2002; 15: 1229-1241
- 164.- Barret T, Broyer M, Chantler C. Assessment of growth. *Am J Kidney Dis* 1986; 7: 340-346
- 165.- Tejani A, Sullivan K. Long term follow-up of growth in children posttransplantation. *Kidney Int* 1993; 44: S56-58
- 166.- Fine R, Stablein D, Tejani A. Do children exhibit catch-up growth post transplant: North American Pediatric Renal Transplant Cooperative Study special study. *Pediatr Nephrol* 1995; 9: S66-68
- 167.- Ranke MB. Catch-Up Growth: New Lessons for the Clinician. *J Pediatr Endocrinol Metabol* 2002; 15: 1257-1266
- 168.- Beath S, Pearmain G, Kelly D, McMaster P, Mayer A, Buckels J. Liver Transplantation in Babies and Children With Extrahepatic Biliary Atresia. *J Pediatr Surg* 1993; 28: 1044-1047
- 169.- McDiarmid SV, Millis MJ, Olthoff KM, So SK. Indications for pediatric liver transplantation. *Pediatr Transplantation* 1998, 2: 106-116
- 170.- Falchetti D, Brant de Carvalho F, Clapuyt P, Goyet JV, Hemptinne B, Claus D, et al. Liver Transplantation in Children With Biliary Atresia and Polysplenia Syndrome. *J Pediatr Surg* 1991; 26: 528-531
- 171.- Maggard MA, Goss JA, Swenson KL, McDiarmid SV, Busuttil RW. Liver transplantation in polysplenia syndrome. *Transplantation* 1999; 68: 1206-1209

- 172.- Karrer FM, Hall RJ, Lilly JR. Biliary Atresia and the Polysplenia Syndrome. J Pediatr Surg 1991; 26: 524-527
- 173.- Vazquez J, López Gutiérrez JC, Gámez M, López-Santamaría M, Murcia J, Larrauri J, et al. Biliary Atresia and the Polysplenia Syndrome: Its Impact on Final Outcome. J Pediatr Surg 1995; 30: 485-487
- 174.- Chandra R.S. Biliary atresia and other structural anomalies in the congenital polysplenia syndrome. J Pediatr 1974; 85: 649-655
- 175.- Asensio M, López J, Ortega J, Sánchez L, Castilla P, Ferrer C, Margarit C, Iglesias J. Primer trasplante hepático en un paciente con atresia de vías biliares y situs inversus en España. Cir Pediatr 2003; 16: 44-47
- 176.- Raynor SC, Wood RP, Spanta AD, Shaw BW Jr. Liver transplantation in a patient with abdominal situs inversus. Transplantation 1988; 45: 661-663
- 177.- Lilly JR, Starzl TE. Liver transplantation in children with biliary atresia and vascular anomalies. J Pediatr Surg 1974; 9: 707-714
- 178.- Lilly JR, Chandra RS. Surgical hazards of co-existing anomalies in biliary atresia. Surg Gynecol Obstet 1974; 139: 49-54
- 179.- Hoffman MA, Celli S, Ninkov P, Rolles K, Calne RY. Orthotopic Transplantation of the Liver in Children With Biliary Atresia and Polysplenia Syndrome: Report of Two Cases. J Pediatr Surg 1988; 24: 1020-1022
- 180.- Todo S, Hall R, Tzakis A, Starzl TE. Liver transplantation in patients with *situs inversus*. Clin Transpl 1990; 4: 5-8
- 181.- Farmer DG, Shaked A, Olthoff KM, Imagawa DK, Millis JM, Busuttil RW. Evaluation, Operative Management, and Outcome After Liver Transplantation in Children with Biliary Atresia and Situs Inversus. Ann Surg 1995; 222: 47-50
- 182.- Mattei P, Wise B, Schwarz K, Klein A, Colombani PM. Orthotopic liver transplantation in patients with biliary atresia and situs inversus. Pediatr Surg Int 1998 14: 104-110

- 183.- Hasegawa T, Kimura T, Sasaki T, Okada A. Living-related liver transplantation for biliary atresia associated with polysplenia syndrome. *Pediatr Transplantation* 2002; 6: 78-81
- 184.- Tanano H, Hasegawa T, Kawahara H. Biliary atresia associated with congenital structural anomalies. *J Pediatr Surg* 1999; 34: 1687-1690
- 185.- Chardot C, Carton M, Spire-Bendelac N, Le Pommelet C, Goldmard JL, Auvert B. Prognosis of Biliary Atresia in the Era of Liver Transplantation: French National Study From 1986 to 1996. *Hepatology* 1999; 30: 606-611
- 186.- López J, Iglesias J, Ortega J, Asensio M, Margarit C, Yeste D, Carrascosa A. Atresia de vías biliares y síndrome de poliesplenia; evolución y crecimiento postrasplante. *Cir Pediatr Enero* 2004 (aceptado para publicación)
- 187.- Okajima H, Shigeno C, Inomata Y, Egawa H, Uemoto S, Asonuma K, Kiuchi T, Konishi J, Tanaka K. Long-Term Effects of Liver Transplantation on Bone Mineral Density in Children with End-Stage Liver Disease: A 2-Year Prospective Study. *Liver Transplantation* 2003; 9: 360-364
- 188.- Guthery SL, Pohl JF, Bucuvalas JC, Alonso MH, Ryckman FC, Balistreri WF, Heubi JE. Bone Mineral Density in Long-Term Survivors Following Pediatric Liver Transplantation. *Liver Transplantation* 2003; 9: 365-370
- 189.- Bengoa JM, Sitrin MD, Meredith S. Intestinal calcium absorption and vitamin D status in chronic cholestatic liver disease. *Hepatology* 1984; 4: 261-265
- 190.- Kaufman S, Murray N, Wood R, Shaw B, Vanderhoof J. Nutritional support for the infant with biliary atresia. *J Pediatr* 1987; 110: 679-686
- 191.- Compston JE. Osteoporosis After Liver Transplantation, *Liver Transplantation*, 2003; 9: 321-330.
- 192.- Holt RIG, Jones J, Stone NM, Baker AJ, Miell JP. Sequential changes in insulin-like growth factor I (IGF-I) and IGF-binding proteins in children with end-stage liver disease before and after successful orthotopic liver transplantation. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 160

- 193.- Rusell WE. Growth hormone, somatomedins, and the liver. *Semin Liver Dis* 1985; 5: 46-58
- 194.- Bucuvalas JC, Horn JA, Slusher J, Alfaro MP, Chernausek SD. Growth hormone insensitivity in children with biliary atresia. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1996; 23: 135
- 195.- Bucuvalas JC, Horn JA, Carlsson L, Balistreri WF, Chernausek SD. Growth hormone insensitivity associated with elevated circulating growth hormone-binding protein in children with Alagille syndrome and short stature. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 1477
- 196.- Schalch DS, Kalayoglu M, Pirsch JD, Yang H, Raslich M, Rajpal S. Serum insulin-like growth factors and their binding proteins in patients with hepatic failure and after liver transplantation. *Metabolism* 1998; 47: 200
- 197.- Soliman AT, Hassan A, Aref M. Serum insulin-like growth factors I and II concentrations and growth hormone and insulin responses to arginine infusion in children with protein-energy malnutrition before and after nutritional rehabilitation. *Pediatr Res* 1986; 20: 1122-1130
- 198.- Proietto J, Nankervis A, Aitken P, Dudley FJ, Caruso G, Alford RP. Insulin resistance in cirrhosis: evidence for a postreceptor defect. *Clin Endocrinol* 1984; 21: 677-688
- 199.- Proietto J, Dudley RJ, Aitken P, Alford FP. Hyperinsulinemia and insulin resistance of cirrhosis: the importance of insulin hypersecretion. *Clin Endocrinol* 1984; 21: 657-665
- 200.- Sikuler E, Polio J, Grozmann J, Hendler R. Glucagon and insulin metabolism in a portal-hypertensive rat model. *Am J Physiol* 1987; 253: 110-115
- 201.- Pasqualini T, Fainstein-Day P, Gutman R, Balzaretto M, D'Agostino D. Thyroid function and serum IGF-I in children before and after liver transplantation. *J Pediatr Endocrinol* 1994; 7:
- 202.- Pasqualini T, Ferraris JR, Jasper H, Pennisi P, D'Agostino D. Differences in anthropometric parameters and the IGF-I-IGFBP3 axis between liver and renal transplant children. *Transplantation* 2000; 70: 472-476
- 203.- Miell JP, Taylor AM, Jones J. The effects of dexamethasone treatment on immunoreactive and bioactive insulin-like growth factors (IGFs) and IGF-binding proteins in normal male volunteers. *J Endocrinol* 1993; 136: 525-533

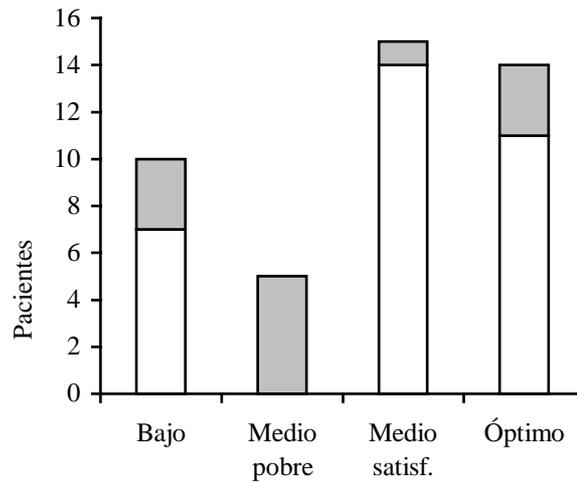
- 204.- Argente J, Barrios V, Pozo J. Normative data for insulin-like growth factors (IGFs), IGF-binding proteins, and growth hormone-binding protein in a healthy Spanish pediatric population: age- and sex-related changes. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1522-1528
- 205.- Guler HP, Zapf J, Schmid C, Froesch ER. Insulin-like growth factors I and II in healthy man. Estimation of half-life and production ratios. *Acta Endocrinol* 1989; 121: 753-758
- 206.- Heubi JE, Higgins JV, Argao EA, Sierra RI, Specker BL. The role of magnesium in the pathogenesis of bone disease in childhood cholestatic liver disease: a preliminary report. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 25: 301-306
- 207.- Compton JE, Greer S, Skingle SJ, Stirling DM, Price C, Friend PJ, Alexander G. Early increase in plasma parathyroid hormone levels following liver transplantation. *J Hepatol* 1996; 25: 715
- 208.- Cvetkovic M, Mann GN, Romero DF. The deleterious effects of long-term cyclosporin A, cyclosporin G, and FK506 on bone mineral metabolism in vivo. *Transplantation* 1994; 57: 1231
- 209.- Hodgson SF, Dickson ER, Warner HW, Johnson KA, Man KG, Riggs BL. Bone loss and reduced osteoblast function in primary biliary cirrhosis. *Ann Int Med* 1985; 103: 855-860
- 210.- Fonseca V, Epstein O, Gill DS. Hypertarathyroidism and low serum osteocalcin despite vitamin D replacement in primary biliary cirrhosis. *J Clin Endocrinol* 1987; 64: 873-877
- 211.- Pietschmann P, Resch N, Muller CH. Decreased serum osteocalcin in patients with liver cirrhosis. *Bone & Mineral* 1990; 8: 103-108
- 212.- Abdelhadi M, Eriksson SA, Ljusk Eriksson S, Erczon BG, Nordenstrom J. Bone mineral status in end-stage liver disease and the effect of liver transplantation. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 1210-1215
- 213.- Kobayashi A, Utsunomiya T, Ohbe Y, Nagashima Y. Intestinal absorption of calcium and magnesium in hepatobiliary disease in infancy. *Arch Dis Child* 1974; 49: 90-96
- 214.- Long RG, Varghese Z, Wills MR, Sherlock S. Plasma calcium and magnesium fractions in liver disease. *Clin Chim Acta* 1978; 84: 239-245

- 215.- Rude RK, Oldmam SB, Singer FR. Functional hypoparathyroidism and parathyroid hormone end-organ resistance in human magnesium deficiency. *Clin Endocrin* 1976; 5: 209-224
- 216.- Rude RK, Adams JS, Ryzen E. Low serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D in human magnesium deficiency. *J Clin Endocrin Metab* 1985; 61: 933-940
- 217.- Reid IR. Pathogenesis and treatment of steroid osteoporosis. *Clin Endocrinol* 1989; 30: 83-103
- 218.- Massari PU, Garay G, Ulla MR. Bone mineral content in cyclosporine-treated renal transplant patients. *Transplant Proc* 1994; 26: 2646-2648
- 219.- Grotz W, Mundinger A, Gugel B, Exner V, Reichelt A, Schollmeyer P. Missing impact of cyclosporine on osteoporosis in renal transplant recipients. *Transplat Proc* 1994; 26: 2652-2653
- 220.- Thiebaud D, Krieg MA, Gillard-Berguer D, Jacquet AF, Goy JJ, Bueckhardt P. Cyclosporine induces high bone turnover and may contribute to bone loss after heart transplantation. *Europ J Clin Invest* 1996; 26: 549-555
- 221.- Dahlback-Sjoberg H, Bjorkhem I, Princen HMG. Selective inhibition of mitochondrial 27-hydroxylation of bile acid intermediates and 25-hydroxylation of vitamin D3 by cyclosporin A. *Biochem J* 1993; 293: 203-206
- 222.- Morsowitz C, Epstein S, Fallon M, Ismail F, Thomas S. Cyclosporin-A in vivo produces severe osteopenia in the rat: effect of dose and duration of administration. *Endocrinology* 1988; 123: 2571
- 223.- Stein B, Takazawa M, Katz I, Joffe I, Berlin J, Fallon M, Epstein S. Salmon calcitonin prevents cyclosporin-A-induced high turnover bone loss. *Endocrinology* 1991; 129: 92-98
- 224- Epstein S. Post-transplantation bone disease: the role of immunosuppressive agents and the skeleton. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1-7
- 225.- Stewart PJ, Green OC, Stern PH. Ciclosporine A inhibits calcemic hormone induced bone resorption in vivo. *Calcif Tissue Int* 1985; 38: 528

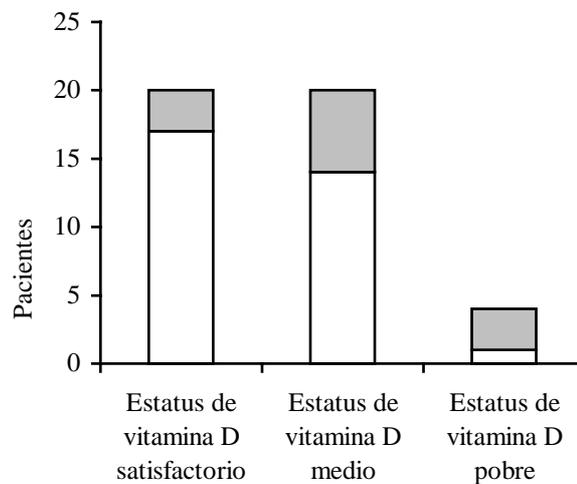
- 226.- Stewart PJ, Stern PH. Inhibition of parathyroid hormone and interleukin 1-stimulated bone resorption by Cyclosporin A but not by Cyclosporine H or F. *Transplant Proc* 1988; 20: 989-992
- 227.- Rusell G. Interleukin 1- a key to bone regulation? *Bone* 1985; 2: 49-50
- 228.- Jandinski JJ. Osteoclast activating factor is now interleukin-1 beta: historial perspective and biological implications. *J Oral Pathol* 1988; 17: 145-152
- 229.- Morsowitz C, Epstein S, Ismail F, Fallon M. Cyclosporine in vivo produces severe bone resorption in the rat. *Clin Res* 1988; 36: 487
- 230.- Watson RGP, Coulton L, Kanis JA, Lombard M, Williams R, Neuberger J, Elias E. Circulating osteocalcin in primary biliary cirrhosis following liver transplantation and during treatment with ciclosporin. *J Hepatol* 1990; 11: 354-358
- 231.- Stempfle HU, Werner C, Echtler S. Rapid trabecular bone loss after cardiac transplantation using FK506 (Tacrolimus) based immunosuppression. *Transplant Proc* 1998; 30: 1132
- 232.- Trautwein C, Possienke M, Schlitt HJ, Boker KH, Horn R, Raab R, Manns MP, Bradant G. Bone density and metabolism in patients with viral hepatitis and cholestatic liver diseases before and after liver transplantation. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2343-2351
233. Monegal A, Navasa M, Guanabens N, Peris P, Pons F, Martínez de Osaba MJ, Rimola A, Rodes J, Muñoz-Gómez J. Bone mass and mineral metabolism in liver transplant patients treated with FK506 or cyclosporine A. *Calcif Tissue Int* 2001; 68 (2): 83-86
- 234.- Dissanayake IR, Goodman GR, Bowman AR. Mycophenolate mofetil: a promising new immunosuppressant that does not cause bone loss in the rat. *Transplantation* 1998; 65: 275
235. Romero DF, Buchinsky FJ, Rucinski B, Cvetkovic M, Bryer HP, Liang XG. Rapamycin: a bone sparing immunosuppressant? *J Bone Miner Res* 1995; 10 (5): 760-768

ANEXOS.

Anexo 1 a. Se muestran los resultados del escore alimentario de vitamina D, donde encontramos que el porcentaje de pacientes con aporte bajo y medio pobre del grupo con valores de DMO lumbar menor a $-1,0$ DE es 67%, mientras en el resto de la población estudiada fue 21,8%. La diferencia fue significativa ($p=0,01$).



Anexo 1 b. Se muestran los resultados del estatus alimentario de vitamina D, donde encontramos una diferencia marginalmente significativa en el porcentaje de pacientes con estatus satisfactorio, ya que en el grupo con valores de DMO lumbar menor a $-1,0$ DE es el 25%, mientras en el resto de la población es 53% ($p=0,095$).



Anexo 2. Se muestra la gráfica con los valores de IGF-I de los dos grupos estudiados; con valores de DMO lumbar menores de $-1,0$ y el resto de la población. Observamos que los rangos normales varían conforme cambia la edad.

