

**CAMBIOS EN LA DENSITOMETRIA OSEA
EN PACIENTES TRANSPLANTADOS HEPATICOS DE LA FUNDACION
CARDIOINFANTIL 2008-2012**

**LADY RODRIGUEZ BURBANO
RESIDENTE ENDOCRINOLOGIA**

**UNIVERSIDAD COLEGIO MAYOR DE NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO
FACULTAD DE SALUD DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA
ENDOCRINOLOGIA
BOGOTA
2013**

**CAMBIOS EN LA DENSITOMETRIA OSEA
EN PACIENTES TRANSPLANTADOS HEPATICOS DE LA FUNDACION
CARDIOINFANTIL 2008-2012**

**LADY RODRIGUEZ BURBANO
ESTUDIANTE ENDOCRINOLOGIA
DOCENTE UNIVERSIDAD INDUSTRIAL DE SANTANDER
CODIGO 112277001**

**TESIS DE GRADO PARA OPTAR EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGIA**

**DIRECTOR
OSCAR BELTRAN GUZMAN
HEPATOLOGO
COINVESTIGADORES
GILBERTO MEJIA HERNANDEZ
CIRUJANO HEPATOBILIAR
ASESOR EPIDEMIOLOGICO
JUAN CARLOS VILLAR CENTENO
PhD METODOLOGIA DE LA INVESTIGACION EN SALUD**

**UNIVERSIDAD DEL ROSARIO
FACULTAD DE SALUD, DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA
ENDOCRINOLOGIA
BOGOTA
2013**

La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia.

NOTA ACEPTACIÓN

Firma del Presidente del Jurado

Firma del Jurado

Firma del Jurado

Bogotá, junio 2013

A mi hijo Andrés la razón para empezar y terminar este proyecto

A mi familia por su apoyo incondicional especialmente a mi madre, padre, hermana.

A mi hermano y su familia (Doris y Dana) por su paciencia

A los amigos que me apoyaron durante es tiempo (Oscar, Elsa Marina, Claudia, Johana, Leonardo) y así me ayudaron en la terminación de este proyecto.

La autora agradece

A mi director de tesis por su pasión por el tema y su apoyo académico en el proyecto

Al personal del grupo de trasplantes de la Fundación Cardioinfantil por su apoyo logístico invaluable sin el cual no hubiera sido posible este trabajo

Al doctor Juan Carlos Villar Centeno y centro de investigaciones de la Fundación Cardioinfantil por su apoyo.

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCION	12
1. MARCO TEORICO	14
1.1. EPIDEMIOLOGIA	14
1.2. PATOGENESIS DE LA OSTEOPOROSIS RELACIONADA CON TRASPLANTE	17
1.2.1. Mecanismos de pérdida ósea pos trasplante:	19
1.2.3 Perdida de la densidad mineral ósea después del trasplante.	23
1.2.4 Fracturas después del trasplante.	24
1.3. DIAGNOSTICO	24
1.4. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE OSTEOPOROSIS RELACIONADA CON EL TRASPLANTE:	26
2. OBJETIVOS	28
2.1. OBJETIVO GENERAL	28
2.2. OBJETIVOS ESPECIFICOS	28
3. METODOLOGIA	29
3.1. TIPO DE ESTUDIO	29
3.2. POBLACION ELEGIBLE	29
3.3. CRITERIOS DE INCLUSION	29
3.4. CRITERIOS DE EXCLUSION	30
3.5. VARIABLES QUE SE TENDRAN EN CUENTA	30
3.6. OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES	31
3.7. ANALISIS DE DATOS	33
3.8. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	34
3.9. RESULTADOS ESPERADOS	34

3.10. CONSIDERACIONES ETICAS	36
4. PRESUPUESTO	37
5. RESULTADOS	38
5.1. FLUJOGRAMA	38
5.2. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACION	39
5.3. CAUSAS DE TRASPLANTE	40
5.4. CARACTERISTICAS OSEAS PREVIAS AL TRASPLANTE	40
5.5. FARMACOS PRE Y POST TRASPLANTE HEPATICO	43
5.6. CARASTERISTICAS OSEAS POSTERIOR AL TRASPLANTE	43
6. DISCUSION	50
7. CONCLUSIONES	60
8. REFERENCIAS	63
9. ANEXOS	67

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Flujograma	38
Figura 2. Causas de trasplante	40
Figura 3. Fármacos pre y pos trasplante hepático	43
Figura 4. Media de cambio de la densidad mineral ósea en porcentaje de columna lumbar por rango de edad	47
Figura 5. Porcentaje de cambios en la densidad mineral ósea en hombres por regiones	48
Figura 6. Porcentaje de cambio en la densidad mineral ósea en mujeres por regiones	48
Figura 7. Cambios en porcentaje de la densidad mineral ósea por fármacos en columna lumbar	49

LISTA DE TABLAS

	Pág.
Tabla 1. Características de la población	39
Tabla 2. Porcentaje de personas con osteoporosis por regiones previa al trasplante	41
Tabla 3. T Score y Z Score previo al trasplante hepático	41
Tabla 4. Densidad mineral ósea previa al trasplante por regiones	42
Tabla 5. Porcentaje de osteoporosis por regiones posterior al trasplante	44
Tabla 6. T y Z scores post trasplante hepático por regiones	44
Tabla 7. DMO pos trasplante hepático	45
Tabla 8. Porcentaje de Cambio de la densidad mineral ósea en pacientes trasplantados hepáticos*	45

RESUMEN

Introducción: La osteoporosis es un problema prevalente con alta morbilidad en los pacientes trasplantados hepáticos. Determinar, en una serie de casos (enero 2010- abril 2012) los cambios en la densidad mineral ósea un año después del trasplante hepático en pacientes mayores de 15 años en la fundación Cardioinfantil.

Métodos: De 93 pacientes trasplantados, 35 fueron elegibles (tenían densitometría en el año previo y posterior (± 3 meses) al trasplante, con equipos de la mismas características. Se analizó el T, Z score dependiendo de la edad y densidad mineral ósea de mínimo 2 puntos.

Resultados: La mediana de la edad fue 56 años, el 51% de la población fue masculina. La causa más frecuente de trasplante fue alcoholismo (28,6%). Se usaron las definiciones de la OMS para osteoporosis y osteopenia. Las medias (intervalo de confianza del 95%) del cambio en la densidad mineral ósea en porcentaje en columna fue de 1,26% (-11,44, ,13,96); en fémur derecho -5,21(-19,0 , 8,62); fémur izquierdo -7,11 (-20,61 , 6,39); cadera derecha -2,95 (-16,19 , 10,24); en cadera izquierda -8 (-22,93 , 6,93)

Conclusiones: La prevalencia de osteoporosis pre trasplante fue similar a la mayoría de estudios, siendo mayor en columna y cuello femoral. Se encontró ganancia no significativa en la densidad mineral ósea a nivel de columna, con pérdida en las demás regiones de magnitud mayor que en otros estudios. Se requieren nuevos estudios para identificar factores de riesgo para pérdida ósea pre y pos trasplante.

Palabras claves: Trasplante de hígado, osteoporosis, densidad ósea.

INTRODUCCION

A pesar de los muchos avances en el tratamiento de la falla hepática crónica, el trasplante hepático se ha constituido en una herramienta terapéutica para garantizar la sobrevivida a largo plazo en pacientes con falla hepática terminal crónica y aguda. Dentro de las causas de trasplante hepático actuales están la hepatitis C con un 40%, cirrosis alcohólica 50% y causas varias un 10%; el hepatocarcinoma también es una causa de trasplante en el 6% de los casos. Otra causa de trasplante menos frecuente es la enfermedad hepática grasa no alcohólica (1).

Él ha salvado sin duda muchas vidas y la mejoría de sus técnicas y el uso de nuevos inmunosupresores ha aumentado la sobrevivida, pero esto, tiene un costo; y ahora la aparición de las complicaciones a corto y largo plazo se ha constituido en los problemas a solucionar para los equipos médicos y los sistemas de salud.

El número de trasplantes hepáticos ha aumentado en los últimas décadas; en Estados Unidos se realizan al año más o menos 4,000 nuevos trasplantes hepáticos desde el 2004, en el 2011 se reportaron 6256 trasplantes (3). En Colombia 6 instituciones los realizan actualmente. La Fundación Santa Fe de Bogotá, y la Fundación Cardioinfantil en Bogotá; la clínica Pablo Tobón Uribe y Hospital San Vicente de Paul en Medellín; la Fundación Clínica Valle de Lili en Cali; la Fundación Cardiovascular en Santander inicio en el 2011. Realizando más o menos entre 2011 y primer semestre 2012 200 trasplantes constituyéndose en el segundo trasplante en frecuencia realizado en Colombia después del trasplante de riñón (2). Nuestra institución, una institución de 4 nivel reporto para el 2010, 33 trasplantes, en el 2011 38 trasplante; 35 en adultos y 3 en niños, el primer

semestre del 2012 reporto 24 trasplantes constituyéndose en la segunda entidad en Colombia en la realización de los mismos para ese año.

Muchas complicaciones a corto y largo plazo se presentan en los pacientes trasplantados hepáticos una de ellas es la osteoporosis, la cual produce una gran morbilidad dada especialmente por las fracturas. La estrategia para mejorar este problema es prevención antes de que se produzca y tratamiento una vez establecida. Muchos estudios se han realizado en diversas poblaciones mostrando factores de riesgo, incidencia y prevalencia variables dependiendo de las poblaciones estudiadas.

Los estudios realizados alrededor del mundo sobre la prevalencia, la incidencia de Osteoporosis y la magnitud de los cambios óseos en pacientes trasplantados son múltiples mostrando gran variabilidad. El tiempo de evaluación de este cambio también es variable en los diversos estudios. En Latinoamérica hay varios reportes.

La variabilidad de los resultados nos lleva a la necesidad de buscar nuestros propios datos, porque las enfermedades que llevan a lesión hepática son propias de cada región.

Aunque hay factores de riesgo establecidos, los factores de riesgo pre y pos trasplante son variables dependiendo de la población, como lo muestran los diversos estudios publicados

Conocer que sucede y cuáles son los cambios de la densidad mineral ósea un año después del trasplante en una de las 6 instituciones que realizan trasplantes en Colombia con un promedio de 35 trasplantes por año nos permitirá ampliar el conocimiento de esta enfermedad, crear hipótesis de trabajo para investigaciones futuras y crear estrategias para su prevención y manejo de ser necesarias (2).

1. MARCO TEORICO

1.1. EPIDEMIOLOGIA

La falla hepática es una causa frecuente de morbilidad en el mundo, y cada vez más este problema se puede subsanar con el trasplante hepático.

El doctor Thomas Starzl realizó el primer trasplante en la Universidad de Colorado en 1963, y el primer año de sobrevida se logró solo hasta 1967, en los siguientes 15 años se realizaron pocos trasplantes. Para ese entonces la sobrevida de 1 año se daba solo en el 30% de los casos. Fue a finales de los 70 y principio de los 80 con la aparición de los inhibidores de la calcineurina que la sobrevida pudo doblarse. Con esos logros el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos considero que el trasplante hepático no era solo algo experimental sino que tenía aplicación clínica y así comenzó la era moderna del trasplante hepático, esto llevo a la creación de centros de trasplante hepático no solo a nivel nacional, sino alrededor del mundo (1).

En Estados Unidos desde el 2004 se han realizado un promedio de 4000 trasplantes por año, en el 2011 fueron 6,256 (3). En Colombia las estadísticas de la red nacional de trasplantes muestran que entre 2011 y primer semestre del 2012 había 6 instituciones donde se realizaban trasplante hepático; 2 de ellas en la ciudad de Bogotá; La Fundación Santa Fe de Bogotá y la Clínica Cardioinfantil. El trasplante de hígado es el segundo órgano más trasplantado en Colombia con un 18.7%, después del trasplante de riñón que da cuenta del 67,3% de los trasplantes (2). La Fundación Cardioinfantil una institución de 4 nivel realizó 24 trasplantes para el primer semestre del 2012 según informe de la red de trasplantes (2).

Los trasplantes se han convertido en una herramienta de tratamiento para solucionar lesiones irreversibles del hígado, crónicas o agudas cuando no hay otra opción. Dentro de las indicaciones más frecuentes de enfermedad hepática crónica para trasplante se encuentran la hepatitis C y cirrosis alcohólica correspondiendo al 40% y 50% respectivamente. La falla hepática aguda corresponde al 5-6% y la malignidad 4-5% (1).

Con el aumento en la sobrevida de los pacientes con trasplante de órganos sólidos han aumentado también ciertas complicaciones. La osteoporosis es una de las complicaciones a mediano plazo frecuente en pacientes trasplantados, se han reportado datos de presentación, en la mitad de los pacientes trasplantados y las fracturas vertebrales en 1/3 de los pacientes (4). Dentro de los factores que contribuyen a esta pérdida ósea tenemos factores pre y pos trasplante. Los pacientes con enfermedad hepática de hecho ya tienen factores de riesgo para osteoporosis como deficiencia de vitamina D, peso bajo, abuso de alcohol, colestasis e hipogonadismo (5).

Estudios han demostrado un porcentaje variable en la prevalencia de osteoporosis desde el 20-50% dependiendo de la población estudiada y de los criterios diagnósticos utilizados.

Varios estudios se han realizado mostrando que ya hay enfermedad ósea pre trasplante; se reportan datos de osteoporosis en la columna o en cadera entre un 11 a 52% (5) en pacientes esperando trasplante. En el 2004 Rana Paramvir evaluó 104 pacientes con cirrosis de diferentes causas y encontró que la prevalencia de osteopenia era de 24% en la columna, y de 32,7% en el cuello. La osteoporosis en columna era del 8,7% y de 3% en cuello, además la prevalencia de osteoporosis fue más alta en mujeres 16% vs 7.4% (6).

Goral en el 2010 estudio 55 pacientes encontrando una prevalencia de osteoporosis previa al trasplante en columna del 37% (7). Diversos estudios han mostrado alteraciones en los niveles de vitamina D, osteocalcina, hormona paratiroidea, y testosterona en los pacientes pre trasplante los cuales han sido más bajos que en la población general. La baja densidad mineral ósea se asocia con edad mayor, pérdida de peso y enfermedad colestasica.

La osteoporosis es un hallazgo común después del trasplante hepático, la pérdida es similar a la del trasplante cardiaco, es más rápida después del trasplante. Clásicamente se ha referido una mayor pérdida ósea en los primero 6 a 12 meses post trasplante, como lo describió Monegal en 2001, el cual realizo análisis histomorfometricos a 24 pacientes de biopsias tomadas 12 horas después del trasplante y 6 meses después, encontrando pérdida ósea mayor a los 6 meses y recuperación a nivel de la columna a los 2 años, y a los 3 años en el cuello (8). En el 2001 Floreani reporto osteoporosis basal en el 52% de 23 hombres, mayor pérdida a los 3 meses y recuperación a los 12 meses; (9) Ninkovic en el 2002 reporto una pérdida ósea de solo 2.3% en el cuello en el primer año y una ganancia en columna del 1,9% (10). Otros estudios han encontrado perdidas óseas muchos mayores en el primer año. Como vemos los reportes son variables dependiendo de la población.

Se ha visto que la pérdida ósea post trasplante es alta y también variable en los diversos estudios, pérdidas del 2% al 24 % dependiendo de la población han sido reportadas (5). Baccaro en el 2011 reporto masa ósea baja en el 34.8% y osteoporosis en el 21.7% en mujeres posterior al trasplante (11).

Una complicación importante de la osteoporosis son las fracturas, las cuales afectan de forma importante la calidad de vida. Se ha encontrado que uno de los sitios más frecuentemente comprometidos son las costillas y las vértebras en un rango de 17% a 65% (5). Se han realizado varios estudios mostrando asociación

de diferentes factores de riesgo para fracturas, como por ejemplo, género femenino y uso de esteroides (5).

Mucho se ha hablado de que existe una asociación con el tipo de enfermedad de base previa al trasplante pero los estudios son controvertidos, se ha mencionado que hay más riesgo con cirrosis alcohólica, Cirrosis biliar primaria y Colangitis esclerosante primaria (12). Las fracturas óseas previas también se mencionan como un factor de riesgo.

1.2. PATOGENESIS DE LA OSTEOPOROSIS RELACIONADA CON TRANSPLANTE

En la pérdida ósea hay varios factores involucrados

- Factores pre trasplante
- Factores post trasplante (5)
- Factores pre trasplante

Previo al trasplante los pacientes sufren de fracturas y osteoporosis, condiciones propias de la lesión hepática, y se mencionan como factores de riesgo la edad avanzada, pobre estado nutricional, inmovilidad, hipogonadismo y caquexia

a. Osteodistrofia hepática:

Es un término genérico, que define un grupo de alteraciones en el metabolismo mineral óseo encontrado en pacientes con enfermedad hepática crónica. La osteoporosis y las fracturas son hallazgos comunes en la enfermedad hepática crónica, la osteoporosis se encuentra en el 35-53% de los pacientes cirróticos referidos para trasplante hepático (4). Se ve más frecuentemente en la cirrosis biliar primaria. En mujeres postmenopáusicas, (4) pacientes ya en riesgo de osteoporosis, las fracturas son una importante complicación que se presentan

entre el 3-44% de pacientes cirróticos (4). Las causas de pérdida ósea se dan por diferentes razones, dentro de los factores causales tenemos deficiencia de vitamina D, uso excesivo de alcohol, disminución de los niveles de IGF-I. Se cree que el hipogonadismo es un factor asociado importante, el uso de glucocorticoides dependiendo de la enfermedad de base también es un factor importante en el desarrollo de osteoporosis.

b. Deficiencia de Vitamina D:

Es en el hígado donde ocurre la primera hidroxilación para la formación de la vitamina D activa, así que en pacientes con lesión hepática su deficiencia es frecuente. Esta deficiencia tiene implicaciones esqueléticas y extra esqueléticas. Las implicaciones esqueléticas son la producción de hiperparatiroidismo secundario y disminución de absorción de calcio elemento vital para la formación ósea. Los niveles de vitamina D medidos como 25 hidroxivitamina D que es la forma más estable y medible de la vitamina, se define como valor normal >30ng/ml - 100ng/ml, deficiente entre 29 -20ng/dl, insuficiente < 20ng/dl. Un estudio en 45 pacientes con enfermedad hepática terminal encontró niveles en promedio de 9 ng/ml (13).

c. Consumo de alcohol:

La asociación entre consumo de alcohol y osteoporosis ha sido variable, el estudio EPIC no encontró asociación independiente con disminución de la Densidad Mineral Ósea (DMO), pero se encontró que los tomadores pesados tenían baja DMO (14). Otros estudios han encontrado que el consumo moderado de alcohol podría mejorar la DMO (15).

d. Hipogonadismo:

Las alteraciones en el metabolismo de los esteroides sexuales en la enfermedad hepática llevan a una disminución de los mismos, y como ya se ha establecido esto se constituye en un factor de riesgo para osteoporosis.

e. Edad:

Una gran formación de masa ósea se logra en las niñas a los 12 años y en niños a los 14 años, pero aún continúa formándose hueso hasta los 20 años momento en cual se alcanza el pico de formación ósea. Posteriormente se presenta una meseta hasta los 40 años, después de lo cual hay una pérdida de 0,5-1% por año. Después de la menopausia ocurre una pérdida de más o menos 2 a 3% por año (16). Otras referencias mencionan pérdidas de 5 a 10% por cada década después de los 30 años (17). Como vemos, con la edad la cantidad de hueso formado disminuye en cada unidad estructural (18).

f. Sexo:

Aunque se ha considerado a la osteoporosis una enfermedad básicamente de las mujeres, los hombres también pueden presentarla. Se ha visto que 30% de todas las fracturas de cadera y 20% de las fracturas vertebrales ocurren en los hombres. La pérdida ósea se da por diferentes factores; después de los 50 años hay una disminución de los niveles de andrógenos y más fracción de la hormona se une a las globulinas, llevando a un hipogonadismo. Consecuentemente la formación ósea disminuye como se mencionó previamente hasta en un 3-10% por década. Además de causas primarias hay también causas secundarias asociadas al sexo, como abuso de alcohol, cigarrillo, enfermedades endocrinológicas como hipertiroidismo e hipotiroidismo entre otras (17).

1.2.1. Mecanismos de pérdida ósea pos trasplante:

a. Esteroides

El uso de esteroides es la causa más común de osteoporosis secundaria, y la osteoporosis producida por su uso frecuentemente se asocia a la presencia de fracturas las cuales ocurren en el 30-50% de los pacientes que reciben glucocorticoides. Los sitios más comprometidos son los que tienen hueso esponjoso como la columna y el fémur proximal. La pérdida ósea es bifásica

ocurre rápidamente en el primer año con una pérdida de 6-12%, y luego se da una pérdida más lenta de un 3%. Sin embargo el mayor riesgo de fractura ocurre en los primeros 3 meses, tiempo en el cual aún no hay cambios en la densidad mineral ósea, lo que sugiere que hay efectos adversos en el hueso que no son captados por la densitometría. El riesgo de fractura se da con dosis tan pequeñas como 2,5 a 7,5mg de prednisolona /día. Estudios demuestran que usar dosis de 10mg/día de prednisolona por 90 días aumenta el riesgo de fractura 7 veces en cadera y 17 veces en columna vertebral (19).

Los mecanismos por los que se sucede esta pérdida ósea son variados:

A nivel del osteoblasto se inhibe la osteoblastogénesis, aumenta la apoptosis, disminuyen los osteoblastos en el hueso trabecular, llevando a disminución en la formación ósea. Por otro lado hay aumento en la supervivencia de los osteoclastos llevando a un aumento en la resorción ósea. Los osteocitos la otra célula importante a nivel del hueso también se ve afectada, aumentándose la apoptosis, además se disminuye la circulación de los canalículos llevando a una disminución de la calidad ósea (19).

Lo que se ha observado en los pacientes trasplantados es que se dan dos fases diferentes de presentación en la osteoporosis asociada con esteroides, una de mayor frecuencia en los primeros 6 meses y otra con una menor incidencia después de los primeros 6 meses. Esta forma de presentación se ha asociado a las dosis de esteroides requeridas, debido a que en los primeros 6 meses se administran dosis grande de los mismos, seguida de una segunda fase donde hay menor dosis de ellos llegando a ser incluso de 5 mg por día. El efecto de los esteroides sobre el hueso es una supresión profunda de la formación de hueso. La administración conjunta de esteroides e inhibidores de la calcineurina produce un desacoplamiento entre la formación y la resorción ósea. Con la disminución de los

esteroides se presenta una mejor respuesta de los osteoblastos y mejora la formación ósea.

La resorción continúa elevada a pesar de la disminución de las dosis de esteroides, tal vez por la persistencia de efectos adversos de los inhibidores de calcineurina, los cuales deben administrarse crónicamente para garantizar la sostenibilidad del trasplante. Ellos tienen ambos efectos, directos sobre el esqueleto y efectos indirectos mediados por el hiperparatiroidismo el cual resulta por los efectos neurotóxicos de la droga.

La recuperación de la pérdida ósea sería buena si no se presentara necesidad de nuevo uso de esteroides como en las recaídas, las cuales llevan nuevamente a pérdida ósea.

b. Inhibidores de la calcineurina:

En 1980 se introdujo la Cyclosporina y desde entonces el número de trasplantes hepáticos, cardíacos, renales ha aumentado, con su introducción el número de rechazos ha disminuido, esto tal vez ha permitido que actualmente la sobrevida del trasplante sea más o menos de 1 década (20).

La cyclosporina A (CSA) y el Tacrolimus (KF506) inhiben la calcineurina que es una proteína fosfato también llamada proteína fosfato 3, es fosfatasa treonina dependiente de calcio que activa las células T y su supresión inhibe la activación de células T y la producción y liberación de IL-2 y otras citoquinas.

Los efectos de los inhibidores de la calcineurina sobre el hueso no son claros, porque raramente se usan solos, sin esteroides. En modelos animales se ha descubierto que producen recambio óseo (5).

La ciclosporina pequeño péptido fúngico, produce activación de osteoblastos y osteoclastos pero con un efecto óseo de reabsorción neto. Los resultados de los estudios son contradictorios, un estudio sobre trasplante de riñón evidencio que al usarse junto con esteroides se presentaba una pérdida ósea con dosis acumulativas, pero en otro estudio con pacientes trasplantados renales los cuales estuvieron libres de esteroides, no se encontró asociación (20). Además producen un hiperparatiroidismo lo que impacta negativamente el hueso. Se ha encontrado que cuando se realiza paratiroidectomía mejora la osteopenia inducida por esta medicación (5). Se ha sugerido que puede regular ambos osteoblastos y osteoclastos. Ellas pueden causar pérdida ósea por diferentes efectos, en forma directa sobre genes de calcineurina expresados en los osteoblastos, o indirectamente a través de la acción sobre las células T. Ellos reducen la función de las células T a través de la supresión de genes reguladores de interleukina-2, receptores de IL. En ratas resulta en una significativa pérdida ósea trabecular, aumento en la resorción y formación ósea. La pérdida ósea es independiente de la función renal y se atenúa con la paratiroidectomía, y se asocia con la disminución de la testosterona. Algunos estudios han mostrado que si no reciben glucocorticoides no se asocian con pérdida ósea en los que receptores de trasplante renal (5).

Tacrolimus: Otro inhibidor de calcineurina, inhibe la expresión genética de las citoquinas, y la activación de las células T y la proliferación y causa perdida ósea trabecular, en las ratas. Los efectos sobre la pérdida ósea en humanos no han sido bien estudiados, se ha reportado pérdida ósea rápida posterior a trasplante en receptores de trasplante hepático y cardiaco. Hay también evidencia que puede causar menor pérdida ósea en humanos que la Ciclosporina A, tal vez porque su uso permite disminuir las dosis de glucocorticoides. Un estudio mostro que los receptores de trasplante hepático usando Tacrolimus fueron expuestos a menos dosis de glucocorticoides y tenían una mejor masa ósea en el cuello que los que usaron Ciclosporina por 2 años (5,21).

c. Otros agentes inmunosupresores:

Mofetil micofenolato: No se ha visto que causen pérdida ósea en modelos de ratas (5).

d. Inmovilización y malnutrición:

Se constituye en un factor de riesgo pre y post trasplante, generalmente antes del trasplante los pacientes dadas su patología y hospitalizaciones permanecen en reposo, contribuyendo a la pérdida ósea. Se ha visto que la pérdida ósea se correlaciona con la estancia hospitalaria después del trasplante hepático (4).

e. Eje hipotálamo hipófisis gonadal:

Posterior al trasplante el eje aparentemente se restaura no produciendo mayor impacto sobre el hueso (4).

f. Niveles de vitamina D y paratohormona:

Estudios han demostrado que los niveles de vitamina D aumentan posterior al trasplante. Se ha encontrado que posterior al trasplante hepático aumentan los niveles de PTH tal vez por el compromiso renal que se presenta en el 20% de ellos.

1.2.3 Pérdida de la densidad mineral ósea después del trasplante. Después del trasplante hepático una pérdida ósea es observada durante el primer año especialmente durante los primeros 3-6 meses. Y probablemente se relacionan con las grandes dosis de esteroides usadas después del trasplante (4). Lo que se observa es una pérdida a nivel de la columna lumbar característica típica de pérdida ósea inducida por el uso de glucocorticoides, la pérdida ósea se estabiliza entre 6-12 meses y aun puede recuperarse después del trasplante hepático a los 2 años, pero esto no se presenta en todos los casos, un estudio reporto pérdida ósea aun después de 7 años de seguimiento. Después de 6 meses la pérdida ósea del cuello del fémur puede exceder la pérdida de la columna lumbar y la

mayoría de estudios documentan recuperación ósea del cuello del fémur pero no a los niveles basales.

1.2.4 Fracturas después del trasplante. En los receptores de trasplante hepático y cardiaco como se pierde masa ósea también se producen fracturas las cuales son más frecuentes en el primer año del trasplante (4). Como ya mencionamos previamente son más frecuentes a nivel de la columna y a nivel de las costillas. Mientras que en el trasplante renal muestran más fracturas a nivel de huesos largos y pies. Los factores asociados con las fracturas son: Mayor edad, peso bajo, postmenopausia y fracturas previas, la densidad mineral ósea previa y los glucocorticoides acumulados tiene resultados controvertidos. Varias medidas de la densidad mineral ósea no se encontraron asociadas con una mayor tasa de fractura (4).

Las diferencias en las tasas de fracturas que muestran los estudios pueden ser por diferencias en las dosis de esteroides utilizadas por los diversos protocolos y/o los diversos métodos para establecer el diagnóstico, de la gravedad de la disfunción hepática, del sexo (17).

1.3. DIAGNOSTICO

El método más ampliamente usado para medir la masa ósea es la absorciometría con rayos X de energía dual (DEXA). Otros métodos incluyen tomografía cuantitativa, radiografía cuantitativa, absorciometría con rayos X de energía única, y ecografía.

El DEXA provee un valor reproducible y exacto del contenido mineral óseo y de la densidad mineral ósea en la espina lumbar, fémur proximal, radio distal, y del cuerpo entero. La densidad mineral ósea es calculada por el contenido mineral

óseo y el área de hueso escaneada medida en g/cm^2 , dentro de las ventajas que este método proporciona se describe la baja exposición de radiación como sería ($<10\text{mren}$), poco tiempo de exposición 10 a 20 minutos, una variabilidad menor del 1% en general. En columna, cuerpo total y radio la variación es de 2% y para el fémures de 3% dependiendo del equipo. Dentro de las desventajas está el precio, pocos cambios con los tratamientos, la medida de la columna antero posterior puede tener errores por las calcificaciones y las enfermedades degenerativas óseas. Esto puede ser mejorado tomando una densitometría lateral pero estas medidas son menos precisas. Los nuevos métodos pueden medir cambios en la altura de la columna lumbar y dorsal y sirven en pacientes con fracturas previas (18).

En 1994 la Organización Mundial de la Salud (OMS) recomendó una definición clínica de osteoporosis medida con DEXA, expresada en desviaciones estándar y se llamó T score, el cual se calcula realizando una diferencia entre la medida por densitometría menos la media de un paciente joven del mismo género y grupo étnico. Esto busca establecer pacientes con alto, medio y bajo riesgo de fractura. No hay un umbral claro que establezca un riesgo de fractura evidente. Así entonces se establecieron las siguientes categorías:

Normal T score > -1.0 DE

Osteopenia T score $-2.5 < -1.0$ DE

Osteoporosis < -2.5 DE

Osteoporosis severa < -2.5 DE mas una fractura.

Otra medida que se toma es el Z score la diferencia entre la medida de la densitometría y un sujeto de la misma edad, género y grupo étnico

Se propone la medida del T score de la cadera total o femoral total como el gold estándar, otros considera de igual valor el T score < -2.5 en cadera o columna, pero el de columna con menor riesgo de fractura (22).

En cuanto a la medición del riesgo de fractura de cadera, la medida de la DMO en cadera es la que lo puede predecir mejor. El riesgo de fractura de columna se puede predecir igual con la medida de la DMO de cadera o columna, con un riesgo similar de 1,9 para ambas medidas (16).

1.4. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO DE OSTEOPOROSIS RELACIONADA CON EL TRASPLANTE:

Lo primero en el manejo es identificar los factores de riesgo pre trasplante y tratarlos porque el tiempo de espera es más o menos de 1-2 años para el trasplante, tiempo en el cual se pueden instaurar medidas que impacten en el hueso. Debe minimizarse la medicación que pueda impactar en la masa ósea. Identificar factores como uso de alcohol, tabaquismo, hipogonadismo factores que pueden evitarse y manejarse.

Todos los pacientes deben recibir calcio 1000 a 1500 mg/día y vitamina D 400-800 UI/día. No es claro cuando el tratamiento pre trasplante disminuye la incidencia de fracturas patológicas pos trasplante. Se ha propuesto que la medicación antiresortiva puede ayudar a mejorar la densidad mineral ósea en los pacientes pres trasplantados.

Ejercicio con resistencia:

Se ha demostrado en 3 estudios, que el ejercicio con resistencia puede recuperar la masa ósea más rápidamente en conjunto con la administración de Alendronato que si se suministra solo Alendronato,(4) esos estudios se condujeron en trasplante de corazón y de pulmón. Las dosis de reemplazo de calcio y vitamina D no previenen la pérdida ósea clínicamente significativa como se demostró en varios estudios, pero también se sabe que cuando se usan otras medicaciones

deben usarse en el marco de una suplencia adecuada de vitamina D y de calcio, por ello la recomendación es que se suministre calcio y vitamina D concomitante con otras medidas preventivas y de tratamiento.

El uso de bifosfonatos ha sido ampliamente demostrado que es una medida útil en la prevención de osteoporosis inducida por corticoides.

Pamidronato dado al momento del trasplante a dosis de 0,5mg/kg y 1 mes después del trasplante disminuye la pérdida ósea a nivel de la columna y cuello de fémur 1 año después del trasplante, esto se ha visto en varios trasplantes entre ellos el hepático (4). En trasplante de hígado y riñón el uso de Ibandronato dado endovenoso con calcio tenía más efecto protector sobre la densidad mineral ósea comparado con calcio solo (4) no hay datos sobre fracturas. El uso de bifosfonatos orales o endovenosos cuando se administran conjuntamente con calcio y vitamina D sirven para prevenir la pérdida ósea, no se sabe cuáles son las dosis adecuadas de bifosfonatos endovenosos.

2. OBJETIVOS

2.1. OBJETIVO GENERAL

1. Determinar el cambio en la masa ósea después de 1 año de trasplante hepático en pacientes mayores de 15 años, de la Fundación Cardioinfantil de Bogotá

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir las características poblacionales de la serie de casos antes del trasplante
2. Determinar la densidad mineral ósea previo al trasplante y 1 años después del trasplante
3. Estimación la magnitud del cambio de la masa ósea en la población adulta de pacientes trasplantados en el primer año posterior al trasplante hepático en la Fundación Cardioinfantil de Bogotá.

3. METODOLOGÍA

3.1. TIPO DE ESTUDIO

Análisis de Serie de Casos

3.2. POBLACIÓN ELEGIBLE

Se tomaron todos los pacientes mayores de 15 años reportados en los registros de la unidad de trasplantes a los que se les realizó trasplante hepático, en la Fundación Cardioinfantil, y tuvieran una densitometría ósea antes del 1 año previo al trasplante y un año después del mismo más o menos 3 meses, realizada con equipo de similares características.

3.3. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Pacientes trasplantados hepáticos mayores de 15 años trasplantados en la Fundación Cardioinfantil y que tuvieran una densitometría ósea 1 año antes del trasplante y 1 año después más o menos 3 meses, realizadas con equipos de similares características.

En hombres mayores de 50 años y mujeres post menopáusicas

De la densitometría se analizaron:

a. T score de columna de L1-L4

b. T score de cuello femoral

c. T score de cadera total

Ningún paciente requirió T score del 33% del radio no dominante el cual se tomaría si 2 de las anteriores medidas no pudieran ser usadas.

Se tomaron las medidas de densidad mineral ósea en g/cm² de columna vertebral L1-L4, cuello femoral, cadera total y el 33% del radio no dominante, este último cuando 2 de las anteriores medidas no pudieran ser tomadas.

En hombres menores de 50 años y mujeres pre menopáusicas.

Se tomaron el Z score más bajo de ≤ -2 y se definió como osteoporosis

Z score > -2 Osteopenia

Se analizaron las mismas regiones óseas que para el T score

El análisis y lectura se hará según las guías ISCD (The International Society For Clinical Densitometry 2007) (22)

3.4. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Los que no tuvieran como mínimo 2 puntos de medición.

3.5. VARIABLES QUE SE TENDRAN EN CUENTA

VARIABLES DEMOGRAFICAS	EDAD
	GENERO
	ESCOLARIDAD
	ESTADO SOCIOECONOMICO
	ESTADO CIVIL
ENFERMEDAD DE BASE	CIRROSIS ALCOHOLICA
	CRIPTOGENICA
	VIRAL
	CIRROSIS BILIAR PRIMARIA
	AUTOINMUNE
	ENFERMEDAD MALIGNA
	OTRAS
HALLAZGOS DENSITOMETRICOS	T SCORE COLUMANA L1-L4
	T SCORE CUELLO FEMUR

	T SCORE CADERA TOTAL
	T SCORE DE 33% DE RADIO NO DOMINANTE
	Z SCORE COLUMNA L1-L4
	Z SCORE CUELLO FEMORAL
	Z SCORE CADERA TOTAL
	DENSIDAD MINERAL OSEA EN COLUMNA L1-4
	DENSIDAD MINERAL OSEA CADERA TOTAL
	DENSIDAD MINERAL OSEA CUELLO DE FEMUR
	DENSIDAD MINERAL OSEA DEL 33% DEL RADIO NO DOMI
MEDICAMENTOS	ESTEROIDES ACUMULADOS 1-3 MES
	ESTEROIDES ACUMULADOS DEL 4 -6 MES
	CICLOSPORINA
	TACROLIMUS
	MOFETIL MICOFENOLATO
LABORATORIOS	NIVELES DE PTH PRETRANSPLANTE
	CALCIO SERICO CORREGIDO
	FOSFATASA ALCALINA
	MELD
	BILIRRUBINA TOTAL

3.6. OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

VARIABLE	DEFINICION	DEFINICION OPERATIVA	TIPO	MEDICION
EDAD	La edad al momento del trasplante	Número de años al momento trasplante	Cuantitativa	años
GENERO	El relatado en la historia clínica	Masculino o femenina	Cualitativa	Masculino o femenino
ESCOLARIDAD	El último año aprobado	Se tomara como primaria, secundaria, técnica o universitaria	Cualitativa	Primaria, secundaria Técnica universitaria
ESTADO CIVIL	El relatado al momento del trasplante	Soltero casado unión libre separado	Cualitativa	Soltero, casado, unión libre, separado
CIRROSIS ALCOHOLICA	La que se generó por alcohol por definición del servicio de gastroenterología	Presente o Ausente	Cualitativa	Si No
CIRROSIS BILIAR	Se tomara el diagnóstico del servicio	Presente Ausente	Cualitativa	Si No

	gastroenterología			
CIRROSIS VIRAL	Se tomara de la historia clínica del servicio de gastroenterología,	Presente Ausente	Cualitativa	Si No
CRIPTOGENICA	Se tomó de la historia clínica del servicio de gastroenterología I	Presente Ausente	Cualitativa	Si No
AUTOINMUNE	Se tomó de la historia clínica del servicio de gastroenterología	Presente Ausente	Cualitativa	Si No
MALIGNA	La presencia de carcinoma hepático primario o metastasico	Presente Ausente	Cualitativa	Si No
T SCORE COLUMNA L1-L4	El reportado por la densitometria de ingreso y al año	Se anotara como desviaciones estándar	Cuantitativa	El valor en desviación estándar
T SCORE CUELLO FEMORAL	El reportado por la densitometria de ingreso y al año	Se anotara como desviaciones estándar	Cuantitativa	El valor en desviaciones estándar
T SCORE DE CADERA	El reportado por la densitometria de ingreso y al año	Se anotó como desviaciones estándar	Cuantitativa	El valor en desviaciones estándar
T SCORE DE 33% DEL RADIO	El reportado por la densitometria de ingreso y al año	Se anotó como desviaciones estándar	Cuantitativa	El valor en desviaciones estándar
Z SCORE DE COLUMAN L1-L4	El reportado por la densitometria al ingreso y al año	Se anotó como desviaciones estándar	Cuantitativa	El valor en desviaciones estándar
Z SCORE DE CUELLO FEMORAL	El reportado por la densitometria al ingreso y al año	Se anotó como desviaciones estándar	Cuantitativa	El valor en desviaciones estándar
Z SCORE DE CADERA	El reportado por la densitometria al ingreso y al año	Se anotó como desviaciones estándar	Cuantitativa continua	El valor en desviaciones estándar
DENSIDAD MINERAL MASA OSEA	La densidad mineral ósea reportada en la densitometria a nivel de columna cadera, cuello femoral y 33% del radio no dominante cuando sea necesaria	Se tomaron los datos de densidad mineral ósea medida en g/cm ² de columna, cadera y cuello femoral	Cuantitativa	Gramos /cm ²
ESTEROID 1-3 MESES	Se tomó el suministro o no del mismo	Se tomó como Suministrado Si o NO	Cualitativa	Si No

ESTEROIDES 4-6 MES	Se tomó el suministro o no del mismo de la historia clínica	Se tomó como Suministrado Si o NO	Cualitativa	Si No
CICLOSPORINA	Se tomó el suministro o no del mismo de la historia clínica	Se tomó como Suministrado Si o NO	Cualitativa	Si No
TACROLIMUS	Se tomó el suministro o no del mismo de la historia clínica	Se tomó como Suministrado Si o NO	Cualitativa	Si No
MOFETIL MICOFENOLATO	Se tomó el suministro o no del mismo de la historia clínica	Se tomó como Suministrado Si o NO	Cualitativa	Si No
NIVELES DE PARATOHORMONA	Los niveles reportados antes del trasplante	Se tomó en pg/dl	Cuantitativa	Pg/dl
CALCIO SERICO CORREGIDO ALB	Se calculó con los valores de calcio sérico y albumina reportados	Se tomó en mg/dl	Cuantitativa	Mg/dl
FOSTASA ALCALINA	Los niveles reportados antes del trasplante	Se tomó en U/L	Cuantitativa	U/L
BILIRRUBINA TOTAL	Los niveles reportados antes del trasplante	Se tomó en mg/dl	Cuantitativa	Mg/dl
MELD	El reportado en la historia clínica	Se anotó el puntaje	Cuantitativa	Escala de puntuación
MDRD 4	El reportado en la historia clínica, se calculara de ser necesario	Se anotó el puntaje	Cuantitativa	Escala de puntuación

3.7. ANALISIS DE DATOS

Las variables categóricas se enumeraron y se les realizaron porcentajes.

A las variables continuas se les calculo media y desviación estándar, o mediana y rango intercuartil dependiendo de la distribución.

Al delta de cambio óseo de le realizo un test de Wilcoxon porque su distribución no fue normal, se calcularon intervalos de confianza del 95%.

El delta del cambio óseo de la columna se estratifico por edades, por regiones dependiendo del género. El delta de la columna se estratifico por fármacos, a todos ellos se les calculo intervalo de confianza del 95%.

El análisis se realizó con el programa SPSS

3.8. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDAD	MESES		
	1	6	12
RECOLECCION DE DATOS	█		
PROCESAMIE DE DATOS			█
INFORME FINAL			█

3.9. RESULTADOS ESPERADOS

Relacionados con la generación de conocimiento y-o nuevos desarrollos tecnológicos:

Este estudio permitió conocer cuál es la prevalencia pre y post trasplante de osteoporosis y osteopenia, además del cambio en la densidad mineral ósea 1 año después del trasplante hepático de los pacientes de nuestra institución, un hospital de 4 nivel y segundo en Colombia en la realización de este tipo de trasplantes. Primer estudio en el país de esta naturaleza reportado en la literatura.

Sirvió para el proceso de formación de una estudiante de la Especialidad de Endocrinología clínica del Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario

Este estudio permitió establecer relaciones entre varias instituciones, como: La Universidad Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario, Universidad Industrial de Santander y la Fundación Cardioinfantil, esto porque el Tutor temático y Epidemiológico pertenecen a la Fundación Cardioinfantil, el Investigador Principal es estudiante de la Especialidad de Endocrinología del Colegio Mayor de Nuestra Señora del Rosario y Docente de planta de la Universidad Industrial de Santander en comisión de Estudios

Permitió además crear hipótesis como: Cuales son los factores de riesgo asociados a la osteoporosis pre trasplante hepáticos de la Institución, cuales son los factores de riesgo asociados a osteoporosis pos trasplante, las cuales nos permitirán entender lo que sucede con nuestros pacientes, las cuales esperamos seguir trabajando para así poder en la medida de lo posible disminuir la prevalencia de osteoporosis en nuestros pacientes.

El principal beneficiario de esta investigación es La Fundación Cardioinfantil que con los resultados obtenidos podrá crear estrategias para establecer la búsqueda de factores de riesgo asociados con la pérdida ósea en su población y así implementar conductas de prevención y de manejo de sus pacientes con alteración ósea.

IMPACTO ESPERADO	PLAZO	INDICADOR VERIFICABLE	SUPUESTOS
CIENTIFICO	Corto plazo	Tesis de grado para formación de Especialista en Endocrinología. Evaluación de cambios en la densidad mineral ósea en trasplantados	Realización de densitometria ósea al inicio y 1 año después de trasplante

IMPACTO ESPERADO	PLAZO	INDICADOR VERIFICABLE	SUPUESTOS
	Largo plazo	hepáticos, que permitirá continuar evaluando cambios en la densidad mineral ósea en otros tipos de trasplante realizados en la institución Disminución en la incidencia de alteraciones óseas en trasplantados	Trabajo conjunto entre los grupos de Trasplante y Endocrinología de la Institución
PRODUCTIVO		Desarrollar protocolos para prevenir la pérdida ósea en pacientes trasplantados hepáticos	Trabajo conjunto Endocrinología y Grupo de Trasplantes
ECONOMICO Y SOCIAL		Mejorar la morbilidad que genera en los pacientes trasplantados el establecimiento de enfermedad ósea	Se disminuya el impacto que tiene sobre la masa ósea el trasplante hepático mejorando la calidad de vida de los trasplantados

3.10. CONSIDERACIONES ETICAS

De acuerdo a la resolución 008430 del 4 de octubre de 1993 del ministerio de salud este tipo de investigación se consideró sin riesgo, dado que no se realizó ninguna intervención, por lo cual no se requirió consentimiento informado. Sin embargo se guardó reserva sobre los datos obtenidos de las historias clínicas.

4. PRESUPUESTO

GASTOS DE PERSONAL EN MILES DE PESOS

<i>Nombre del Investigador.</i>	<i>Formación Académica</i>	<i>Función dentro del Proyecto</i>	<i>Dedicación</i>				
<i>Experto-Auxiliar</i>				Otras Fuentes	FCI	UIS	TOTAL
LADY RODRIGUEZ BURBANO	Médica especialista en Medicina Interna. Candidata a Especialista en Endocrinología	Investigadora Principal	20 h/sem*12m	12,900		19,800	32,700
LAURA P. GUTIERREZ	Medica Interna		10 h/sema*8m	2,688			2,688
OSCAR BELTRAN GUZMAN	Director de Tesis	Director de Tesis	2 h/sem *12 m	9,600			9,600
JUAN CARLOS VILLAR CENTENO	PhD Epidemiologia Cardiovascular	Asesor	4 h/ sem *8m		10,080		10,080
	Digitador	Operario	20h/sem*1m	350			350
	TOTAL			26,510		3,360	55,418

EQUIPO DE USO PROPIO

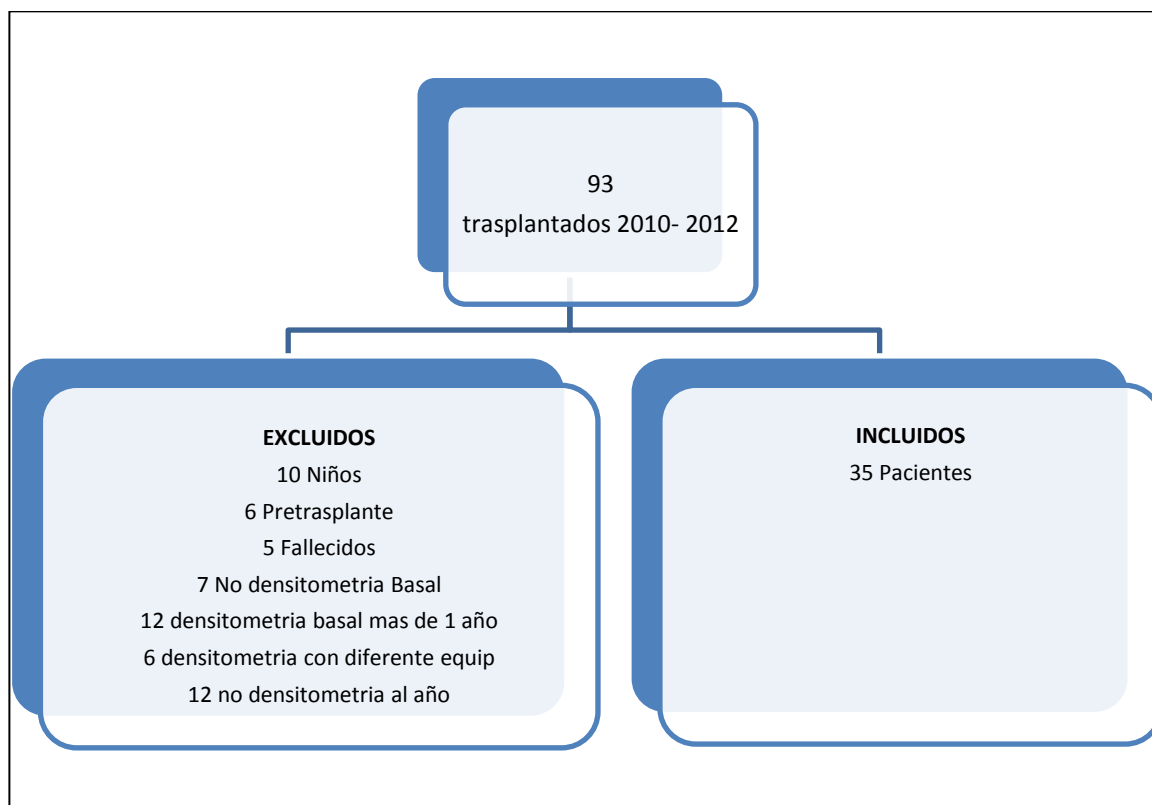
EQUIPO	CONTRAPARTIDA	
1 computador	18 meses	250
1 impresora	18 meses	30
Internet	18 meses	72
	TOTAL	327

5. RESULTADOS

5.1. FLUJOGRAMA

Se tomaron 93 pacientes trasplantados hepaticos desde el 1 enero del 2010 hasta el 30 abril del 2012 de los registros de la unidad de trasplantes de la Fundacion Cardioinfantil y de las historias clinicas, los cuales tuvieron densitometrias 1 año previo al trasplante y año \pm 3 meses, realizados con equipos de las mismas características.

Figura 1. Flujoograma



5.2. CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACION

Dentro de las características demográficas la mediana de la edad fue 56 años con un mínimo de 26 años y máximo 69 años, el 51,4% eran de género masculino, como se muestra en la tabla 1.

Dentro de las características bioquímicas basales la bilirrubina tenía un valor mínimo de 0,6 mg/dl y máximo de 16,6mg/dl; la fosfatasa alcalina mostro un valor mínimo de 49 U/L y máximo de 1191 U/L; el valor mínimo de PTH fue de 7,1pg/ml y máximo de 128 pg/ml, el valor del calcio corregido mínimo fue de 8,76 mg/dl y máximo de 10,62 mg/dl; el valor mínimo del MELD fue de 6 y máximo de 23. Los valores de las medianas y rango intercuartil se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Características de la población

Características	
<i>Edad, Mediana (RIC)*</i>	56(48-63)
<i>Residencia de Bogotá n (%)</i>	21 (60)
<i>Género Masculino n (%)</i>	18 (51,4)
<i>Ocupación</i>	
Independiente n (%)	11(31,4)
Hogar n (%)	9 (25,7)
Otras n (%)	15(44)
<i>Escolaridad</i>	
Primaria n (%)	14(40)
Secundaria n (%)	16(45)
Otros n (%)	5 (15)
<i>Estado civil</i>	
Casado/Unión libre n (%)	28(80)
Otros n (%)	7(20)
<i>Variables antropométricas</i>	
Peso Kg, Media (DE)**	67,6 (14,46)
Talla metros, Media (DE)	1,6 (0,08)
IMC Media (DE)	24,5 (4,61)
<i>Bioquímica</i>	
Bilirrubina Total mg/dl, Mediana (RIC)	2,8 (1,4-5,1)
Fosfatasa Alcalina U/L, Mediana (RIC)	208 (127,5-289,5)
Hormona paratiroidea pg/ml, Mediana (RIC)	33,6 (27,3-55,3)

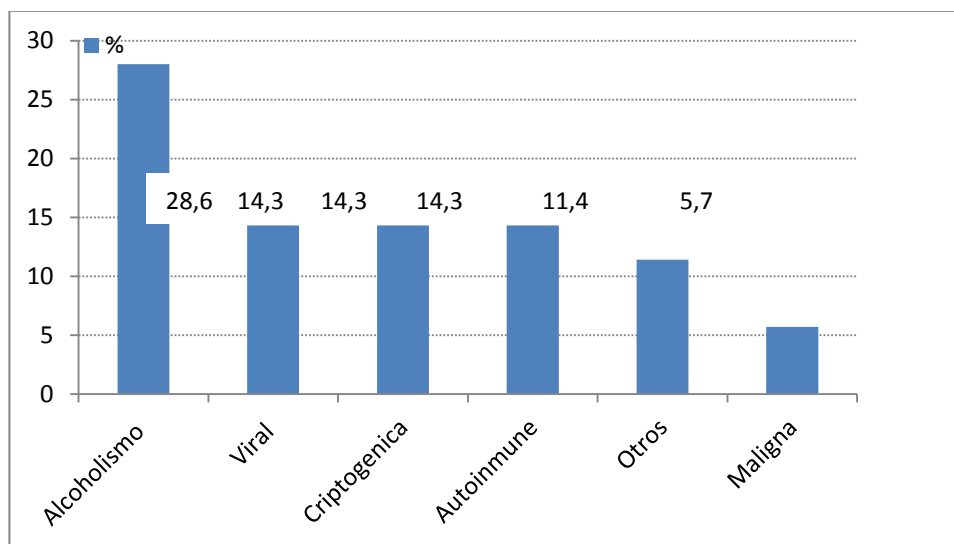
Calcio corregido mg/dl, Mediana (RIC)	9,7 (9,2 -9,9)
MDRD4 ml/min/1.73m ² Media (DE)	104,1 (30,5)
MELD Media (DE)	13,71 (4,77)

*RIC Rango intercuartil, **DE desviación estándar

5.3. CAUSAS DE TRASPLANTE

En los pacientes estudiados la causa más frecuente de trasplante fue alcoholismo con un 28,6% (10) pacientes y la menos frecuente fue malignidad con un 5,7% (2) pacientes, datos mostrados en la figura 2.

Figura 2. Causas de trasplante



5.4. CARACTERISTICAS OSEAS PREVIAS AL TRASPLANTE

La prevalencia total de osteoporosis pre trasplante fue del 34,2% (12) pacientes y de osteopenia el 45,6% (16) pacientes.

La tabla 2 muestra la distribución por regiones del compromiso óseo, la mayor frecuencia de osteoporosis se observó a nivel de la columna con un 28% (10) pacientes y el menor porcentaje a nivel del cuello y cadera derechas con un 11,4% (4) pacientes, cada uno.

Tabla 2. Porcentaje de personas con osteoporosis por regiones óseas previa al trasplante

<i>Región</i>	<i>Osteoporosis n (%)</i>	<i>Osteopenia n (%)</i>	<i>Normal n (%)</i>
Columna lumbar	10(28)	18(51)	7(20)
Cuello derecho	4 (11,4)	21 (60)	10 (28,5)
Cuello Izquierda	6 (17,1)	15 (42,8)	14 (40)
Cadera derecha	4 (11,4)	15 (42,8)	16 (45,7)
Cadera Izquierda	5 (14,2)	15 (42,8)	15 (42,8)

La tabla 3 muestra la distribución por regiones del T y Z score antes del trasplante, la media más baja del T score se encontró a nivel de la columna T score -1,75 (DE 1,73), en rango de osteopenia; el Z más bajo a nivel de columna Z score -1,07 (DE 1,16) en rango de osteopenia, las regiones menos afectadas son cadera izquierda T -1,06 (DE 1,34), y cadera total derecha Z score -0,52 (DE 0,86).

Tabla 3. T Score y Z Score previo al trasplante hepático

<i>Característica</i>	<i>Media (DE)*</i>
T columna lumbar	-1,75 (1,73)
T cuello fémur derecho	-1,21 (1,32)
T cuello de fémur Izquierdo	-1,27(1,25)
T Cadera total derecha	-1,07(1,34)
T Cadera total izquierda	-1,06 (1,34)
Z Columna lumbar	-1,07 (1,16)

Z cuello fémur derecho	-0,16 (0,88)
Z cuello fémur Izquierda	-0,11 (0,94)
Z cuello Cadera total derecho	-0,52 (0,86)
Z cuello Cadera total izquierda	-0,56 (0,74)

El T score se analizó para 26 pacientes y el Z score para 9 pacientes
DE Desviación estándar

La mayor Densidad mineral ósea pre trasplante estuvo en la columna lumbar con una media de 1,01394 g/cm² DE (0, 21) y la menor densidad mineral ósea se observó en fémur izquierdo 0,91583g/cm² DE (0,15) como se presenta en la tabla 4.

Tabla 4. Densidad mineral ósea previa al trasplante por regiones óseas

<i>Región</i>	<i>Media (DE)*</i>
<i>Columna lumbar g/cm²</i>	1,01394 (0,21)
<i>Cuello fémur derecho g/cm²</i>	0,91983 (0,16)
<i>Cuello fémur izquierdo g/cm²</i>	0,91583 (0,15)
<i>Cadera total izquierda g/cm²</i>	0,92569 (0,16)
<i>Cadera total derecha g/cm²</i>	0,92311 (0,17)

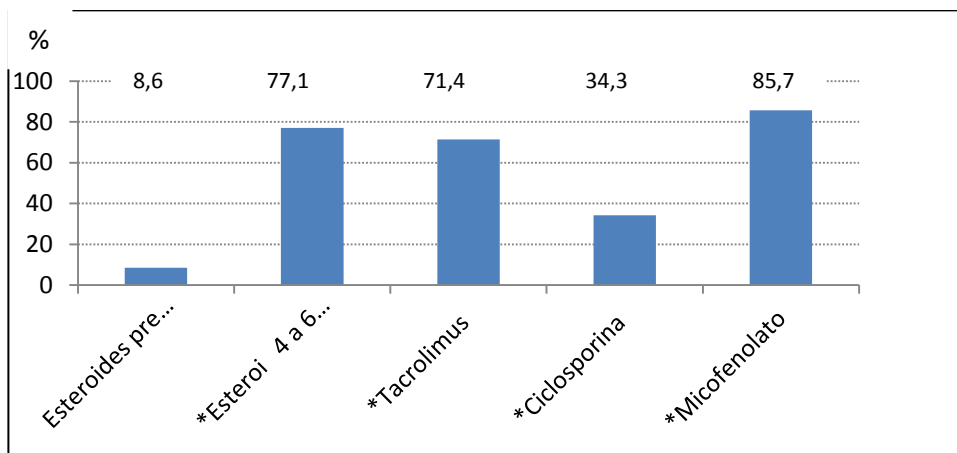
Se calculó para los 35 pacientes

*DE Desviación estándar

5.5. FARMACOS PRE Y POST TRASPLANTE HEPATICO

Con respecto al porcentaje de fármacos usados solo el 8,6% (3) pacientes recibieron esteroides previos al trasplante en la población evaluada, el fármaco más frecuentemente recibido fue esteroides por 4 a 6 meses pos trasplante 77,1% (27) pacientes, datos mostrados en la figura 3.

Figura 3. Fármacos pre y pos trasplante hepático



Todos los pacientes recibieron esteroides los 3 primeros meses pos trasplante,
*Fármacos post trasplante

5.6. CARACTERÍSTICAS ÓSEAS POSTERIOR AL TRASPLANTE

La frecuencia de osteoporosis general posterior al trasplante fue 34,2% (12) pacientes, la osteopenia del 54,2% (19) pacientes.

El mayor porcentaje de osteoporosis se presentó en columna con un 28% (10) pacientes, y cadera derecha 12,5% (3) pacientes, los demás resultados se muestran en la tabla 5.

Tabla 5. Porcentaje de osteoporosis por regiones oseas posterior al trasplante

<i>Región</i>	<i>Osteoporosis n (%)</i>	<i>Osteopenia n (%)</i>	<i>Normal n (%)</i>
Columna lumbar	10 (28)	18 (51)	7 (20)
Cuello derecho	3 (3)	18 (78,2)	2 (8,7)
Cuello Izquierda	1 (10)	8 (80)	1 (10)
Cadera derecha	3 (12,5)	16 (66)	5 (20,8)
Cadera Izquierda	1 (9)	5 (54,5)	4 (36,3)

Con respecto a los T score el menor se presentó en la columna con una media de -1,688 DE (1,69), en rango de osteopenia; el menor Z score se encontró en columna con una media de -1,03 DE (0,93) rango de osteopenia; el mayor T score se encontró en cadera total izquierda media -1,390 DE (0,88) y el mayor Z en cuello de fémur derecho media -0,49 DE (0,84). Datos presentados en la tabla 6.

Tabla 6. T y Z scores post trasplante hepático por regiones

<i>Característica</i>	<i>n</i>	<i>Media (DE)*</i>
T columna lumbar	26	-1,69 (1,69)
T cuello fémur derecho	16	-1,69 (1,06)
T cuello de fémur Izquierdo	9	-1,43 (0,80)
T Cadera total derecha	16	-1,47 (1,38)
T Cadera total izquierda	10	-1,39 (0,88)
Z Columna lumbar	9	-1,03 (0,94)
Z cuello fémur derecho	7	-0,49 (0,84)
Z cuello fémur Izquierda	1	No dato
Z cuello Cadera total derecho	8	-0,90 (0,68)
Z cuello Cadera total izquierda	1	-0,60

*DE Desviación estándar

Como se observa en la tabla 7 la mejor densidad mineral ósea pos trasplante se encontró en la columna con una media de 1,02134 g/cm² DE (0,19) y el peor resultado se encontró en el fémur del lado derecho con una media de 0,83626 g/cm² DE (0,13).

Tabla 7. DMO pos trasplante hepático

Región	n	Media (DE)
<i>Columna lumbar g/cm²</i>	35	1,02134 (0,20)
<i>Fémur derecho g/cm²</i>	23	0,83626 (0,13)
<i>Fémur izquierdo g/cm²</i>	10	0,88240 (0,12)
<i>Cadera total derecha g/cm²</i>	24	0,86221 (0,16)
<i>Cadera total izquierda g/cm²</i>	11	0,89136 (0,13)

*DE Desviación estándar

Con respecto al cambio en la densidad mineral ósea entre el estado basal y 1 año pos trasplante la tabla 8 muestra que el mayor porcentaje de cambio se presentó a nivel de la cadera izquierda con una pérdida del 8% DE 7,62 (p 0,004), estadísticamente significativa y la columna lumbar presento una ganancia del 1,26% DE 6,48 (p 0,47) sin significancia estadística.

Tabla 8. Porcentaje de Cambio de la densidad mineral ósea en pacientes trasplantados hepáticos*

Región (n)	Pre trasplante Media (DE)*	Post trasplante Media (DE)	Diferencia Media (DE)	p
<i>Columna lumbar (35)</i>	1,01394 (0,21)	1,02134 (0,20)	1,26 (6,48) (IC 95% -11,44 , 13,96)	0,47

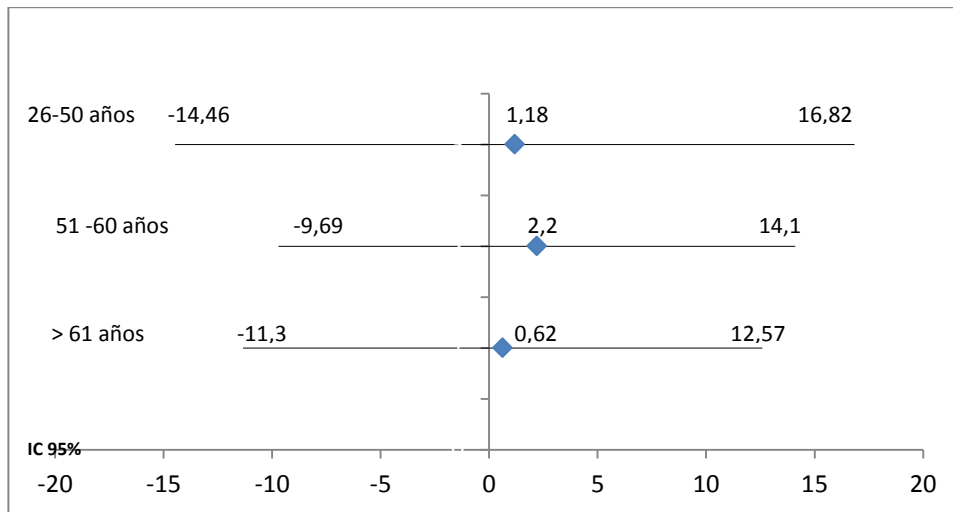
<i>Fémur derecho(23)</i>	0,91983 (0,16)	0,83626(0,13)	-5,21 (7,06) (IC 95% -19,0 , 8,62)	0,001
<i>Fémur izquierdo(10)</i>	0,91583 (0,15)	0,88240 (0,12)	-7,11 (6,89) (IC 95% -20,61 , 6,39)	0,009
<i>Cadera derecha (24)</i>	0,92311(0,17)	0,86221 (0,16)	-2,95 (6,76) (IC 95% -16,19, 10,24)	0,008
<i>Cadera izquierda (11)</i>	0,92569 (0,16)	0,89136 (0,13)	-8,00 (7,62) (IC 95% -22,93 , 6,93)	0,004

*Cambio en 18,26 meses con DS 3.25, *DE Desviación estándar

Se analizó el cambio de la DMO de la columna por rango de edades, la estratificación de las edades de tomo de acuerdo a la distribución de la misma, la cual fue normal. Se calculó IC 95%.

La media de porcentaje de cambio en la densidad mineral ósea más baja fue para las mujeres > 61 años con un IC 95% de (-11,3 & 12,57), y la más alta fue para el grupo de 26-50 años IC (-14,46 & 16,82). Datos mostrados en la figura 4.

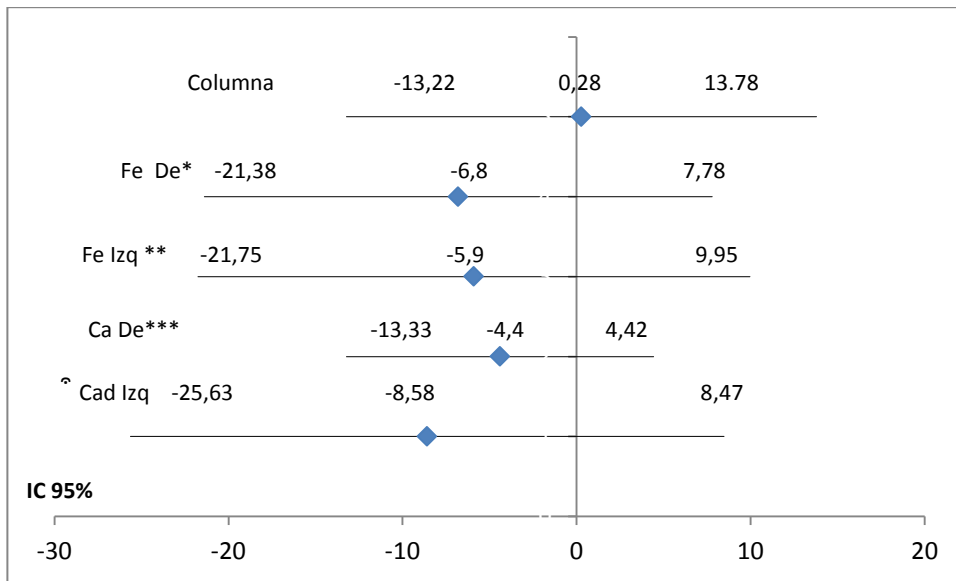
Figura 4. Media de cambio de la densidad mineral ósea en porcentaje de columna lumbar por rango de edad



Las figuras 5 y 6 muestran la evaluación por géneros, la media de cambio de densidad mineral ósea más alta se observó a nivel de la columna con ganancia y la distribución mujeres, hombres fue la siguiente 2,3% IC 95% (-9,53, 14,1) vs 0,28 IC 95% (-13,22 , 13,78) respectivamente

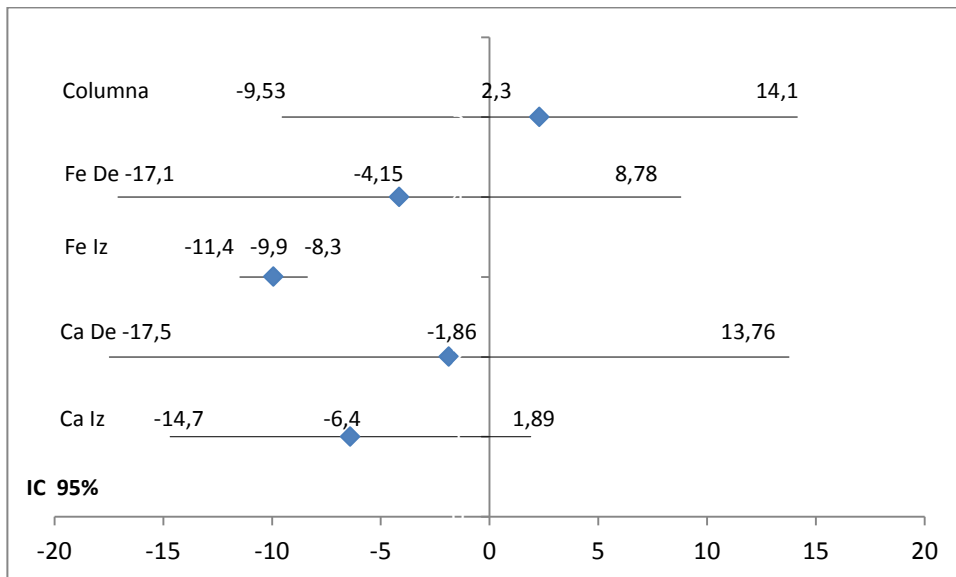
Las mujeres tuvieron una media de cambio con pérdida en el fémur izquierdo de -9,9% IC (-11,4 , -8,3) mayor que la que presentaron los hombres en la misma región -5,9% IC 95% (-21,75 , 9,95).

Figura 5. Porcentaje de cambios en la densidad mineral ósea en hombres por regiones



*Fémur derecho, ** Fémur Izquierdo, *** Cadera derecha, ^ Cadera izquierda

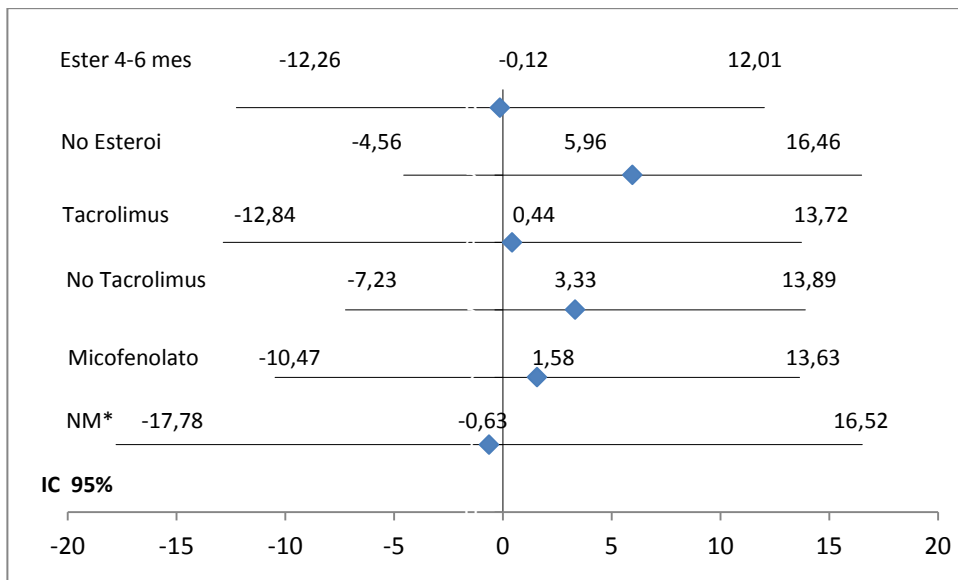
Figura 6. Porcentaje de cambio en la densidad mineral ósea en mujeres por regiones



*Fémur derecho, ** Fémur Izquierdo, *** Cadera derecha, ^ Cadera izquierda

La figura 7 muestra la distribución del porcentaje de cambio de densidad mineral ósea por fármacos y se observó que el uso esteroides pos trasplante vs no usar produce un cambio importante en las medias $-0,12$ vs $5,96$ a nivel de la columna lumbar.

Figura 7. Cambios en porcentaje de la densidad mineral ósea por fármacos en columna lumbar



*NM No mofetil micofenolato

6. DISCUSION

Mucho ha cambiado desde el primer trasplante en 1963 por el Doctor Starzl, en Colorado Estados Unidos especialmente después de la aparición de los inhibidores de la calcineurina a finales de 1970 y principios de 1980 los cuales aumentaron dramáticamente la sobrevida de los mismos y por ende las complicaciones a largo plazo, como la osteoporosis.

La osteoporosis es la enfermedad ósea más común en la población general y en los pacientes con enfermedad hepática crónica. En muchos casos permanece silente hasta que se complica con una fractura, su presentación genera gran morbimortalidad al individuo y costos al sistema de salud. Ella es una enfermedad prevenible y tratable una vez establecida, disminuyendo así su impacto (23). Su alta prevalencia en los pacientes con enfermedad hepática crónica se presenta por muchos factores entre ellos la llamada osteodistrofia hepática en la cual hay alteraciones en el metabolismo óseo por múltiples razones, esta alteración en el metabolismo óseo, se empeora con el trasplante, dado especialmente por el uso de fármacos que deterioran la composición ósea llevando a un marcado aumento de pérdida ósea, la cual depende de la región ósea evaluada, y del tiempo en que se evalué (5).

La osteoporosis pos trasplante es un problema cada vez más relevante dado el aumento de esta clase de trasplantes como lo muestran los reportes: En Estados Unidos en el 2012 se realizaron 6250 trasplantes (3); en Colombia entre el 2011 y primer semestre del 2012 se realizaron 200; según este mismo reporte nuestra institución ocupa el segundo lugar en frecuencia en el país (2).

Este es el primer trabajo realizado en Colombia que evalúa los cambios en la densidad mineral ósea en pacientes trasplantados hepáticos en datos publicados a la fecha.

Nosotros evaluamos el cambio en la densidad mineral ósea de 35 pacientes trasplantados hepáticos entre 1 enero del 2010 y 30 abril del 2013, a los cuales se les realizo densitometría ósea como máximo 1 año antes al trasplante y más o menos 3 meses posterior al mismo. El tiempo medio entre la primera densitometría y la segunda fue de 18,26 meses con DS 3.25.

La mediana de la edad de nuestro estudio fue 56 años rango intercuartil (48-63), más alta que en otros estudios, (6, 7,24, 25), tal vez como reflejo de nuestro sistema de salud que no permite un acceso más temprano de nuestros pacientes a esta opción terapéutica.

El género masculino fue ligeramente más prevalente 51,4% tal vez relacionado con la causa más frecuente de trasplante, alcoholismo.

La mediana de la fosfatasa alcalina mostro una elevación de 208 U/L rango intercuartil (127,5-289,5) valor normal (40-129), mucho más elevada que la reportada en el estudio de Goral (7) 109,2 DE (57), pero menos que el estudio de Guichelar (27) 845U/L, una razón que podría explicar la diferencia de valores podría ser la causa del trasplante; en nuestra serie fue el alcoholismo, en la serie de Goral (7) fue la hepatitis viral 67% y el estudio de Guichelar (27) fue hecho en pacientes con Cirrosis biliar primaria y Colangitis esclerosaste lo que explica el aumento tan alto de la fosfatasa alcalina en este estudio; como se sabe el alcoholismo se asocia con una mayor elevación de la fosfatasa alcalina que la hepatitis viral, así que en este caso esa podría ser la causa de la mayor elevación en nuestro estudio. Guichelar encontró asociación positiva entre el valor de fosfatasa alcalina y perdida ósea a nivel de columna previo al trasplante. Cabe

anotar que la mayoría de estudios, miden la fosfatasa alcalina fracción ósea por lo cual no se pudo realizar más comparaciones. Nuestro estudio no permitió análisis de asociación.

Con respecto al calcio sérico corregido la mediana fue de 9,7mg/dl en rango normal, sin embargo este valor está sobrevalorado por ser corregido con valores de albumina < de 4mg/dl, además no sabemos si los pacientes recibían suplencia de calcio de forma no formal, aunque los registros médicos no lo reportan no se realizó una entrevista al respecto. Guichelar (27) encontró también valores normales calcio sérico de 8.9 mg/dl DE 0.6. No se pudieron realizar comparaciones porque en los estudios revisados se midió calcio iónico (25). Nosotros sugerimos que en esta clase de pacientes sea medido el calcio iónico para tener un valor más cercano al real.

En cuanto al valor de la PTH (Hormona paratiroidea) encontramos una media dentro del valor normal 33,6 pg/ml rango intercuartil de (27,3-55,3), con un mínimo de 7 pg/ml y máximo de 128 pg/ml; estos hallazgos coinciden con algunos estudios como el de Goral (7). Uno esperaría que estos pacientes presentaran una PTH aumentada secundaria a un hiperparatiroidismo por niveles bajos de vitamina D dada la disminución en la hidroxilación de la vitamina D por su lesión hepática. Nosotros no sabemos cómo están estos niveles en nuestros pacientes porque al momento no realizamos su medición; algunos estudios han encontrado deficiencias del 62% Ninkovie (10). La filtración glomerular se encontró dentro del rango normal con una media de MDR4 104 ml/min/1.73m² y como mencionamos antes los niveles de calcio sérico corregido se encontraron normales así que estos hallazgos explicarían los niveles de PTH normal. Algunos otros estudios como el de Wibaux (25) encontraron la PTH aumentada, pero no explican su razón. Se recomienda en estos pacientes realizar medición de 25 OH vitamina D dados hallazgos previos, para reemplazar de ser necesario.

Nosotros utilizamos para evaluar la severidad del compromiso hepático la escala de MEDL con una media de 13,71DE (4,77), en nuestro estudio fue similar a la encontrada en estudios previos (24,25). Muchos estudios utilizaron la escala de Child-Turcotte por lo cual no se pudo comparar; en los estudios en los cuales se utilizó la escala de MEDL (25) se encontró asociación entre valor elevados de la escala y una pérdida en la densidad mineral ósea a nivel del cuello femoral. Guichelar (27) en su análisis no encontró asociación con la pérdida pre y post trasplante a nivel de columna. Así que los datos son controvertidos, hacen falta más estudios para evaluar su implicación en la pérdida ósea.

Con respecto a las causa de trasplante, la más frecuente en nuestra población fue el alcoholismo, seguida de la hepatitis viral, esto es similar a lo reportado en otros estudios como Warioghli (26),y Alcalde (24), sin embargo difiere de otros como el estudio de Paramvir (6) en el cual la causa más frecuente fue hepatitis viral; en el estudio de Wibaux (25) la causa más frecuente de cirrosis fue la enfermedad colestasica crónica con un 44,4%, seguida de alcoholismo y en tercer lugar la hepatitis viral. Llama la atención la frecuencia alta de hepatitis autoinmune en nuestro estudio, a diferencia de lo reportado en otras series donde su frecuencia es muy baja, Wibaux (25) 1% de sus pacientes, y en otros ni siquiera se menciona como causa (6, 7,24). Esta diferencia en la causalidad del trasplante, podría ser una de las explicaciones de la diversidad en la prevalencia de osteoporosis en los diferentes estudios, sin embargo muchos de ellos no han encontrado una relación causal clara excepto la asociación en algunos estudios con Cirrosis biliar primaria y Colangitis esclerosante primaria Guichelar (27).

Con respecto a la frecuencia general de osteoporosis previo al trasplante nuestros datos mostraron una frecuencia del 34,2% en 1 o más regiones, similar a lo encontrado por Wibaux (25) el cual encontró una frecuencia de osteoporosis del 38,4% y a los hallazgos de Goral (7) 37%; pero nuestros hallazgos son muy diferentes de los encontrados por Paramvir (6) quien encontró una prevalencia de

11,5% mucho más baja que la nuestra. Con respecto a la osteopenia general nosotros encontramos una frecuencia 45,7% similar a la encontrada por Wibaux (25) del 53,3%, pero menor a la encontrada por Paramvir (6) 34,6% y Alcalde (13) 32%.

Al analizar la presencia de osteoporosis y osteopenia por regiones encontramos que en nuestro estudio la frecuencia de osteoporosis en columna fue del 28%, mayor que en los demás estudios Paramvir (6) 8,7%, Alcalde (24) 23%; solo el estudio de Goral (7) mostro una prevalencia mayor que la nuestra 37%. La osteoporosis a nivel del cuello femoral también fue mayor en nuestro estudio 17,1% en cuello femoral izquierdo y 11,4% en el cuello femoral derecho comparado con otros estudios, Paramvir (6) 3% en cuello total, Alcalde (13) 5% en cuello total.

Con respecto a la osteopenia pre trasplante por regiones nuestro estudio encontró una frecuencia de 51% a nivel de la columna mucho mayor que lo referido por Paramvir (6) 24%, Alcalde (24) 43%; en cuello derecho encontramos 60%, cuello izquierdo 42,8% similar a lo encontrado por Alcalde (24) 43%, pero más alto que lo referido por Paramvir (6) 32%; con respecto a la cadera encontramos 42,8% más alta que lo mencionado por Alcalde (13), no hubo más estudios para comparar.

Cuando se evaluó la Densidad mineral ósea, en termino de T y Z score encontramos que la media del T score de nuestro estudio a nivel de la columna fue la peor -1,75 DE (1,73) en rango de osteopenia, cuando se comparó con los demás estudios Goral (7) -1,6; Alcalde (24) -1,4; Wibaux (25) -1,25; Paramvir (6) -0,6.

El siguiente T score más bajo se encontró a nivel del Cuello femoral izquierdo -1,27 DE (1,25) en rango de osteopenia, nuestros hallazgos son también más bajos que otros estudios, Paramvir (6) -0,46; Goral (7) -0,05; Alcalde (24) -0,9;

solo en trabajo de Wibaux (25) presento un valor más bajo a este nivel que el nuestro T -1,94. El T score más alto se encontró a nivel de la cadera total izquierda -1,06 DE (1,34).

En términos de Z score el más bajo se encontró a nivel de la columna -1,07 DE (1,16), más bajo que el estudio de Paramvir (6) 0,14 y del Alcalde (8) -0,8 y levemente más alto que el de Goral (7)-1,1. El siguiente Z score más bajo fue el de la cadera total izquierda -0,56 DE (0,74); no hubo estudios para comparar; la menor pérdida se obtuvo a nivel de cuello de fémur izquierdo -0,11 DE (0,94).

Con respecto a la densidad mineral ósea el mejor contenido se encontró a nivel de la columna lumbar 1,01394g/cm²DE (0,21) y el contenido más bajo en Fémur izquierdo 0,91583g/cm²DE (0,15).

Como vemos nuestro estudio muestra una frecuencia más alta de osteoporosis y de osteopenia al compararlo con otros. Una de las razones que podría explicar estas diferencias podría ser la causa del trasplante, en nuestro estudio la hepatitis autoinmune como se mencionó antes fue una causa muy frecuente y como se sabe las enfermedades de tipo inflamatorio tienen una mayor asociación con la presentación de osteoporosis. Otra razón que podrían llevar a esta diferencia en la prevalencia son los criterios diagnóstico utilizados en los diferentes estudios los cuales difieren un poco, el estudio de Wibaux (25) usa criterios como los nuestros para definir osteoporosis y osteopenia; algunos otros incluyen cuando se habla de T score el -2,5 como osteopenia y otros como osteoporosis; otros usaron el Z score únicamente. Aunque una asociación directa con la pérdida ósea no se ha encontrado con los niveles de vitamina D baja, nosotros no tenemos esos datos y su deficiencia o insuficiencia podría contribuir a esta pérdida. La frecuencia de uso de esteroides pre trasplante fue baja 8,6% para poder explicar esta pérdida. Así entonces cada población requiere conocer sus propias estadísticas para poder aplicar las medidas pertinentes, porque como vemos la

frecuencia de osteoporosis y de osteopenia es variable. Sabemos que la pérdida ósea ocurre en los primeros 3 a 6 meses, y si ya tenemos una pérdida importante pre trasplante el riesgo de fracturas aumenta. Conocer cuáles son los factores causales no ayudaría a establecer medidas apropiadas para evitar esta complicación.

Posterior al trasplante el 100% de los pacientes recibieron esteroides en los primeros 3 meses como parte del protocolo, y el 77,1% recibieron esteroides desde los 4 a 6 meses, no se evaluó cuantos pacientes recibieron esteroides posteriores a este lapso pero podría asumirse que sería alto dado la alta frecuencia de enfermedad hepática autoinmune. El 71,4% de los pacientes recibieron Tacrolimus y solo el 34,3% de los pacientes recibieron Ciclosporina A. Estos datos son similares a otros estudios.

Con respecto a la presencia de osteoporosis general posterior al trasplante nosotros observamos una prevalencia del 34,2% y osteopenia 54,2%, no se encontraron estudios para comparar. Por regiones la osteoporosis en columna fue de 28% menor que la encontrada por Guichelar (27) 44%, pero mayor que la reportada por Baccaro (5) 17,4%. Con respecto a la osteopenia en columna encontramos una frecuencia del 51% mayor que la encontrada por Guichelar (27) 39%, y Baccaro (11) 34,8%.

En lo referente al cambio en la densidad mineral ósea posterior al trasplante nuestro estudio muestra una recuperación de la densidad mineral ósea a nivel de la columna del 1,26% menor que el reportado por Ninkovic (10) 1,9%; pero una recuperación compatible con lo referido por otros estudios como el de Monegal (8). Hamburg (29) muestra ganancia del 4.1% en el segundo año. (29) Al contrario la doctora Shane (28) encontró una pérdida de -2,2% cuando no se instauró tratamiento con Ácido Zoledrónico. El porcentaje de cambio entre el estado pre

trasplante y pos trasplante en nuestro estudio a nivel de la columna no fue estadísticamente significativo.

Encontramos también que la mayor pérdida en la densidad mineral ósea se presentó en la cadera izquierda -8,0% y -7% en fémur izquierdo, mucho más que lo reportado por otros estudios Ninkovic (10) -2.3% perdida al año en cuello femoral, la doctora Shane (28) perdida en cuello femoral del -3,3% al año, Hamburg (29) -1% anual en el segundo año. Pocos estudios se encuentran en la literatura con evaluación de densidad mineral ósea al año, la mayoría estudian la densidad mineral ósea a los 2 años y una evaluación a los 7 años como Guichelar (27).

Nuestros hallazgos sobre el cambio en la densidad mineral ósea a nivel de columna y cuello femoral son similares a los referido por los estudios previos como el de Monegal (8) en cual demostró que en los primeros 6 meses hay pérdida generalizada luego de lo cual hay ganancia principalmente a nivel de columna la cual puede incluso volver a su estado basal al segundo año, a nivel del cuello femoral su pérdida es mayor y la recuperación es mucho más lenta, y se puede observar una recuperación a los 3 años pero ella nunca vuelve a la de su estado basal. Estos hallazgos se corroboraron por otros múltiples estudios como el de Baccaro (11). Nosotros tuvimos una recuperación a nivel de la columna pero menor que en los estudios mencionados y los cambios a nivel de cuello fueron una pérdida mucho más alta que lo reportado en estudios previos.

Dentro de las hipótesis para esta mayor pérdida a nivel del cuello podría estar:

La edad de trasplante de nuestros pacientes fue mayor que lo encontrado en los otros estudios y, como se ha referido por algunos estudios la mayor edad se asocia con mayor pérdida ósea.

Nosotros encontramos un relativo aumento de la fosfatasa alcalina, mayor que en otros estudios y como lo demostró Guichelar (28) la colestasis se asocia con mayor pérdida ósea, sin embargo también vemos que en el estudio de Hamburg la causa más frecuente de trasplante fue la enfermedad colestasica y presento una pérdida ósea a nivel de cuello del -1% mucho menor que la nuestra. Así que esta hipótesis queda en duda, se recomienda realizar estudios para evaluar esta hipótesis.

El posible uso de esteroides posterior al trasplante por mayor tiempo que el esperado dado que nuestra población se acompañó de una mayor frecuencia de hepatitis autoinmune, también podría ser una explicación.

La recuperación debería lograrse con la mejoría de la lesión hepática que lleva a una mejoría en los niveles de vitamina D y del estado hormonal sobre todo en los hombres.

Cuando se estratifico por edades se observó que los pacientes mayores de 61 años tuvieron una ganancia en la densidad mineral ósea mucho menor a nivel de la columna que la que lograron pacientes de menor edad, compatible con los hallazgos de Baccaro (11), aunque hay que anotar que todos sus pacientes fueron mujeres.

Cuando se estratifico por género y regiones los cambios en la densidad mineral ósea al año del trasplante son variables, las mujeres ganaron más densidad mineral ósea a nivel de la columna, que los hombres, y en las demás regiones fue variable. Los datos de ganancia a nivel de columna de ganancia son compatibles con los de Baccaro (11) que mostro una ganancia ósea en las mujeres.

A nivel de cuello femoral por género los hallazgos fueron variables y el número de pacientes fue pequeño así que no podemos sacar conclusiones.

Cuando se analizó el cambio por fármacos a nivel de columna vemos que los que no recibieron esteroides, ni Tacrolimus mostraron una media más alta en el cambio de la densidad mineral ósea con ganancia, compatible con la bibliografía, sin embargo no encontramos estudios para comparar. Ocurrió lo contrario en pacientes recibiendo Micofenolato, los que no recibieron perdieron más masa ósea pero hay poca evidencia en la literatura sobre su efecto en la masa ósea, de hecho no hay estudios reportados en humanos sobre asociación con pérdida ósea. No se analizó la ciclosporina por el número bajo de pacientes.

7. CONCLUSIONES

Este estudio nos muestra que la prevalencia de osteoporosis y osteopenia pre y pos trasplante es alta, comparada con otras series, lo que implica que seguramente tendremos también una frecuencia de fracturas elevadas, produciendo una morbilidad importante.

El cambio de la densidad mineral pre y pos trasplante a nivel de la columna fue de 1,26 (IC 95% -11,44, 13,96) con ganancia de densidad mineral ósea, sin significancia estadística; sin embargo esta ganancia fue menor que la observada en otras series.

Todas las demás regiones presentaron una pérdida de la densidad mineral ósea 1 año después del trasplante con intervalos de confianza amplios pero con significancia estadística. La mayor pérdida ocurrió a nivel de la cadera y fémur izquierdo. El porcentaje de pérdida fue mayor que en las series revisadas.

Dentro de las posibles hipótesis que podrían explicar esta pérdida ósea tenemos: La causa del trasplante, la mayor frecuencia está dada por alcoholismo, además de una frecuencia del 14,3% de hepatitis autoinmune, más alta que la reportada en las series revisadas.

Un supuesto tiempo mayor de uso de esteroides dado por la mayor frecuencia de hepatitis autoinmune.

No suplementación previa al trasplante de vitamina D y de calcio.

Otro aspecto importante es la diversidad de criterios usados en las diversas series para las definiciones de osteoporosis u osteopenia, unos incluyeron $-2,5$ como osteoporosis y otros como osteopenia, otros usaron T o Z score.

Este es el primer estudio reportado en la literatura en Colombia que evalúa los cambios en la densidad mineral ósea de los pacientes trasplantados hepáticos. Nos permite tener una primera aproximación de lo que sucede con nuestra población de trasplantados en lo que respecta a esta complicación tan frecuente, prevenible y tratable.

Con estos hallazgos se hace necesario realizar estudios para establecer cuáles son los factores asociados pre y pos trasplante con esta pérdida ósea. Como se evidencio en la discusión los de factores de riesgo son variables dependiendo de la serie estudiada, así que los hallazgos de las otras series no se pueden extrapolar completamente a nuestra población, y deben tenerse datos para cada población.

Dentro de las debilidades de este estudio tenemos:

Inicialmente se había planteado evaluar los pacientes desde el 2008, pero no se encontró en los registros médicos reporte del 2008, 2009 de densitometrias pos trasplante, y las pocas que se encontraron no se realizaron al año.

Uno de los problemas del estudio es que es una serie de casos, se requiere estudios con una muestra más grande.

El número de pacientes es además pequeño, porque aunque la mayoría de densitometrías pre trasplante se hacen en la institución las posteriores al trasplante no se realizan en ella, así múltiples equipos se utilizaron para la realización del examen anual haciendo que varios pacientes no se pudieran incluir.

Nosotros recomendamos:

Realizar estudios para establecer factores de riesgo asociados con esta mayor pérdida ósea pre y pos trasplante.

Realizar mediciones de vitamina D.

Realizar medición de calcio iónico dada los niveles de bajos de albumina que sobrevaloran el calcio sérico y realizar suplementación de calcio previo al trasplante de ser necesario.

8. REFERENCIAS

1. Ahmed A, Keeffe E. Current Indications and Contraindications for liver Transplantation. Clin Liver Dis 2007; 11: 227–24
2. <http://www.ins.gov>. López JG, Rey GY, Salina MA. Informe Ret Donación y Trasplantes primer semestre 2012. Instituto Nacional de Salud. Bogotá Septiembre 2012. Mayo 2013
3. US Scientific Registry (UNOS). Richmond (VA): United Network for Organ Sharing. Available at: www.unos.org. Febrero 2013.
4. Maalouf NM, Shane E. Review: Osteoporosis after Solid Organ Transplantation. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism 2005; 90(4): 2456–2465.
5. Stein E, Ebeling P, Shane E. Post-Transplantation Osteoporosis. Endocrinol Metab Clin N Am. 2007; 36: 937–963.
6. Paramvir R, Anantharaju A, Kondaveeti R, Creech SD, Islam K. Bone Mineral Density among Cirrhotic Patients Awaiting Liver Transplantation. Liver Transplantation 2004 May; 10 (5): 648–653.
7. Goral V, Simsek M, Mete N. Hepatic osteodystrophy and liver cirrhosis World J Gastroenterol 2010 April 7; 16(13): 1639-1643.
8. Monegal A, Navasa M, Guanabens N, Peris P, F. Pons F, Martinez de Osaba JM, Ordi J. Bone Disease After Liver Transplantation: A Long-Term Prospective

Study of Bone Mass Changes, Hormonal Status and Histomorphometric Characteristics. *Osteoporos Int* 2001; 12:484–492.

9. Floreani A, Mega A, Tizian L, Burra P, Boccagni P, Baldo V, Faggioli S, Naccarato R y Luisetto G. Bone Metabolism and Gonad Function in Male Patients Undergoing Liver Transplantation: A Two-Year Longitudinal Study. *Osteoporos Int* 2001; 12:749–754.

10. Ninkovic M, Love S, Tom B, Bearcroft P, Graeme A, Compston JE. Lack of effect of intravenous pamidronate on fracture incidence and bone mineral density after orthotopic liver transplantation. *Journal of Hepatology* 2002; 37: 93–100.

11. Baccaro LF, Decrease in Bone Mass in Women After Liver Transplantation: Associated Factors Boim. *Transplantation Proceedings* 2011; 43: 1351–1356.

12. Germán López G-L, Alfredo J Lucendo AJ, González-Castillo S, Tenias JM Hepatic osteodystrophy: An important matter for consideration in chronic liver disease. *World J Hepatol* 2011 December 27; 3(12): 300-307.

13. Stein EM, Shane E. Vitamin D in organ transplantation. *Osteoporos Int* 2011; 22: 2107–2118.

14. Grossman JM. Osteoporosis prevention. *Current Opinion in Rheumatology* 2011; 23: 203–210.

15. Ilich JZ, Brownbill RA, Tamborini L, Cronicovic-Orlic Z. To drink or not to drink: how are alcohol, caffeine and past smoking related to bone mineral density in elderly women? *J Am Coll Nutr* 2002; 21:536–544.

16. Judith E. Adams. Metabolic and Endocrine Skeletal disease Methods of Quantitative Skeletal Assesment. Cap 49. In: Grainger and Allison´s Diagnostic Radiology, 5th Ed. 1083-1113.
17. Ducharme N, Male Osteoporosis. Clin Geriatr Med 2010; 26: 301–309.
18. Lorenzo JA, Canalis E, Raisz LG. Metabolic Bone Disease cap 29. In Williams Endocrinology 2011: 1305-1349.
19. Weinstein RS. Glucocorticoid-Induced Bone Disease. N Engl J Med July 2011; 365: 62-70.
20. Dolgos S, Hartmann A, Isaksen GA, Simonsen S, Bjørtuft Ø, Boberg KM, Bollerslev J. Osteoporosis is a prevalent finding in patients with solid organ failure awaiting transplantation – a population based study. Clin Transplant 2010; 24: E145–E152.
21. Moreira CA, Cochenski VZ, Post-transplantation osteoporosis, Kulak J, Jonhsson D, Shane E. Arq Bras EndocrinolMetab2010; 54(2): 143-149.
22. <http://www.iscd.org>. The International Society for clinical Densitometry 2007. West Hartford Connecticut. Mayo 2013
23. <http://www.nof.org>. Siris E, Randall S. Clinician´s Guide to Prevention and Treatment of Osteoporosis. Developed by the National Osteoporosis Foundation. Washington 2013. Mayo 2013
24. Alcalde A. Vargas, Pascasio JM Acevedo, Gutiérrez I, García R. Jiménez, Sousa JM. Martín. Prevalence and Characteristics of Bone Disease in Cirrhotic Patients

Under Evaluation for Liver Transplantation. Transplantation Proceedings 2012; 44: 1496–1498.

25. Wibaux C, Legroux-Gerot I, Dharancy S, Boleslawski E. Assessing bone status in patients awaiting liver transplantation. Joint Bone Spine 2011; 78: 387–391

26. Wariaghli G, Mounach A, Lahsen Achemlal L, Benbaghdadi I, Aouragh A, Bezza A. Osteoporosis in chronic liver disease: a case–control study. Rheumatol Int 2010; 30:893–899

27. Guichelaar M, Kendall R, Malinchoc M, J. Eileen Hay JE. Bone Mineral Density Before and After OLT: Long-term Follow-up and Predictive Factors. Liver transplantation. 2006; 12:1390-1402

28. Shane E, Cohen A, Stein EM, McMahon DJ, Zhang C, Young P, Pandit K, Staron RB, Verna EC, Brown R, Restaino S, y Mancini D. Zoledronic Acid versus Alendronate for the Prevention of Bone Loss after Heart or Liver Transplantation. J Clin Endocrinol Metab, December 2012; 97 (12): 4481-4492

29. Hamburg SM, Piers DA, Van Den Berg AP, Slooff MJH. Bone mineral density in the long term after liver transplantation. Osteoporos Int 2000; 11: 600-606

9. ANEXOS

FORMULARIO DE CAMBIOS DENSITOMETRICOS EN TRANPLANTADOS
HEPATICOS FCI

FECHA DE INGRESO AL PROGRAMA DE TRASPLANTE

Nombre: _____ Historia Clínica _____

IDENTI _____

Teléfonos _____ CONTRIBUTIVO

SI ___ NO ___

FECHA DE TRANSPLANTE: _____ FECH ING

_____ FE _____

RESIDENCIA BOGOTA SI ___ NO ___ **PROCEDENCIA BOGOTA SI ___**

NO ___

EDAD _____ **GENERO** MASCULIN _____

FEMENINO _____ **OCUPACION:** _____

ESCOLARIDAD: PRIMARIA _____ SECUNDARIA _____ TECNICO _____

UNIVERSITARIA _____

ESTADO CIVIL: SOLTERO _____ CASADO _____ UNION LIBBRE _____ VIUDO _____

SEPARADO _____

FARMACOS PRETRANSPLANTE: ESTEROIDES SI ___ DOSIS _____

TIEMPO _____ NO _____

TALLA _____ PESO _____ IMC _____ CALCIO SI _____ NO _____

CAUSA DE TRANPLANTE: CIRROSIS ALCOHOLICA _____

CIRROSIS VIRAL _____

CIRROSIS BILIAR PRIMAR _____

CRIPTOGENICA _____

AUTOINMUNE___

ENFERMEDAD MALIG___

OTRAS ___

LABORATORIOS: CREATININA___ BUN ___ DEPURACION CREA ___

CALCIO ___ ALBUMIN ___

CALCIO CORR___ BT ___ BD ___ FA ___ PTH ___ MDRD4 ___

MEDL ___

HALLAZGOS DENSITO PRETRANS T SCORE COLUMNA LUMBAR ___

CUELLO DE FEM_____

CADERA TOTAL _____

1/3 RADIO___

Z SCORE:

COLUMNA LUMBAR ___

CUELLO DE FEM_____

CADERA TOTAL _____

1/3 RADIO___

DENSIDAD MINERAL OSEA:

COLUMNA LUMBAR ___g/cm²

CUELLO DE FEM_____

CADERA TOTAL _____

1/3 RADIO___

HALLAZGOS DENSITO POST TRAS T SCORE

COLUMNA LUMBAR ___

CUELLO DE FEM_____

CADERA TOTAL _____

1/3 RADIO___

Z SCORE:

COLUMNA LUMBAR ___

CUELLO DE FEM_____

CADERA TOTAL _____

1/3 RADIO___

DENSIDAD MINERAL OSEA:

COLUMNA LUMBAR ___g/cm²

CUELLO DE FEM_____

	CADERA	TOTAL	_____
1/3 RADIO_____			
ESTEROIDES:			
6MESES_____	1-3 MESES _____		3-
TACROLIMUS:	SI _____	NO _____	
CYCLOSPORINA	SI _____	NO _____	
MOFETIL MICOFENOLATO	SI _____	NO _____	