

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA  
UNIDAD IZTAPALAPA  
DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA**



**Casa abierta al tiempo**

**ÍNDICE DE MINERALIZACIÓN ÓSEA  
POR RESONANCIA MAGNÉTICA EN PACIENTES  
CON OSTEODISTROFIA RENAL**

**MAESTRÍA EN CIENCIAS (INGENIERÍA BIOMÉDICA)**

**ALUMNO:**

**I.F. MARIO OMAR MATA CASTILLO**

**ASESOR:**

**DR. EMILIO SACRISTÁN ROCK**

**SINODALES:**

**DR. EMILIO SACRISTÁN ROCK**

**DRA. VERÓNICA MEDINA BAÑUELOS**

**DRA. MARA MEDEIROS DOMINGO**

**CIUDAD DE MÉXICO, JUNIO 2019**

## **DEDICATORIA**

*Este trabajo de tesis está dedicada a mi madre Soco y a mi hermana Karla, que me apoyaron y motivaron cada día durante mis estudios de maestría.*

*También dedico esta tesis a mi tío Mario (+) quien me inculcó el razonamiento crítico desde mis primeros pasos como estudiante.*

## **AGRADECIMIENTOS**

*Al grupo de investigación de la Dra. Mara Medeiros Domingo de la Unidad de Investigación y Diagnóstico en Nefrología del Hospital Infantil de México Federico Gómez por proporcionar los medios para invitar a los pacientes que sirvieron como sujetos de estudio.*

*Al personal del Centro Nacional de Investigación en Imagenología e Instrumentación Médica (CI3M) por atender profesionalmente las indicaciones requeridas para este estudio de investigación.*

*A los pacientes voluntarios que sirvieron como sujetos de estudio.*

## RESUMEN

El término Osteodistrofia Renal (ODR) engloba al conjunto de enfermedades óseas que aparecen como consecuencia de la insuficiencia renal crónica y del tratamiento de la misma. Bajo estas condiciones es necesario evaluar continuamente la estructura y el metabolismo óseo del paciente para asignar un tratamiento oportuno. La biopsia ósea es la técnica diagnóstica con máxima certeza conocida para este padecimiento, sin embargo ésta resulta muy invasiva para el paciente y requiere de equipo especializado y de un estudio complejo. La presente tesis expone el desarrollo de una metodología para diagnosticar y evaluar la estructura y mineralización ósea en pacientes pediátricos con ODR de forma *no invasiva* mediante Imagenología por Resonancia Magnética (IRM) y Espectroscopia por Resonancia Magnética (ERM) de Fósforo <sup>31</sup>P. A partir de las mediciones realizadas con RM se propone el cálculo del Índice de Mineralización Ósea (IMO) y se evalúa su capacidad diagnóstica comparando los resultados contra la biopsia ósea (estándar de oro) de 4 pacientes con trasplante renal que exhibían distintos padecimientos óseos de bajo remodelado y adicionalmente se incluyen 3 sujetos sanos para establecer los valores normales. Se distinguen cuatro posibles estados de mineralización ósea: Normal, Raquitismo/Osteomalacia, Osteopenia y Osteopenia + Raquitismo/Osteomalacia. Los resultados obtenidos exhiben una baja sensibilidad (75%) y especificidad (66%) para el diagnóstico de *Osteopenia* pero valores aceptables de sensibilidad (100%) y especificidad (75%) para el diagnóstico de *Osteomalacia*.

Sin embargo, a pesar de que los resultados no fueran los deseados se encuentran evidencias interesantes que sugieren seguir trabajando para mejorar la capacidad diagnóstica. La principal aportación de este trabajo es la demostración de que esta metodología, desarrollada con un equipo de uso clínico convencional, es aplicable en humanos. Hasta el momento sigue siendo de suma importancia desarrollar una alternativa a la biopsia ósea.

# ÍNDICE

<b>1. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>6</b>
<b>2. ANTECEDENTES.....</b>	<b>8</b>
<b>2.1. Definición y clasificación de la ODR.....</b>	<b>8</b>
<b>2.2. Prevención y tratamiento de la ODR.....</b>	<b>11</b>
2.2.1. La enfermedad ósea de alto remodelado.....	11
2.2.2. La enfermedad ósea de bajo remodelado.....	12
<b>2.3. Diagnóstico de la Osteodistrofia Renal.....</b>	<b>14</b>
2.3.1. Historia Clínica.....	14
2.3.2. Biopsia Ósea.....	14
2.3.3. Absorciometría con rayos X de doble energía (DXA).....	15
2.3.4. Tomografía Computarizada Cuantitativa (QCT).....	16
2.3.5. Resonancia Magnética (RM).....	16
2.3.5.1. Imagenología por Resonancia Magnética.....	17
2.3.5.2. Espectroscopia por Resonancia Magnética de <sup>31</sup> P.....	18
<b>3. PRINCIPIOS DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA.....</b>	<b>20</b>
<b>3.1. Conceptos básicos.....</b>	<b>20</b>
3.1.1. Spin nuclear.....	20
3.1.2. Momento magnético nuclear.....	21
3.1.3. Precesión nuclear.....	23
3.1.4. Decaimiento de Inducción Libre (Señal de RM).....	24
<b>3.2. Imagenología por RM.....</b>	<b>25</b>
3.2.1. Gradiente de Selección de Corte (G <sub>s</sub> ).....	26
3.2.2. Gradiente de codificación de fase (G <sub>φ</sub> ).....	27
3.2.3. Gradiente de codificación de frecuencia (G <sub>f</sub> ).....	27
3.2.4. Secuencia de pulsos Spin-Eco.....	29
<b>3.3. Espectroscopia por Resonancia Magnética.....</b>	<b>30</b>
3.3.1. Desplazamiento químico.....	31
3.3.2. Espectroscopia de RM in-vivo de <sup>31</sup> P.....	31
<b>4. METODOLOGÍA.....</b>	<b>34</b>
<b>4.1. Población de Estudio.....</b>	<b>34</b>
4.1.1. Criterios de Inclusión.....	34
4.1.2. Criterios de Exclusión.....	34
4.1.3. Criterios de Interrupción.....	34
4.1.4. Criterios de Eliminación.....	34
4.1.5. Tamaño de la muestra.....	35
<b>4.2. Imagenología por RM de Fémur.....</b>	<b>35</b>
4.2.1. Diseño de la secuencia de pulsos de IRM.....	35
4.2.1.1. Tiempo de adquisición (4 min).....	35

4.2.1.2. Resolución espacial. ....	36
4.2.1.3. Secuencia de Pulsos. ....	36
4.2.1.4. Material de Referencia.....	37
<b>4.3. Espectroscopia de <sup>31</sup>P de Fémur. ....</b>	<b>38</b>
<b>4.4. Protocolo clínico de RM en pacientes con ODR. ....</b>	<b>40</b>
<b>4.5. Medición de la Densidad de Matriz Ósea (<math>\rho</math>). ....</b>	<b>41</b>
<b>4.6. Medición de la Densidad Mineral Ósea (DMO).....</b>	<b>43</b>
<b>4.7. Índice de mineralización ósea (IMO). ....</b>	<b>44</b>
<b>4.8. Análisis Estadístico.....</b>	<b>44</b>
4.8.1. Estadística descriptiva.....	44
4.8.2. Estadística analítica o Inferencial. ....	44
<b>5. RESULTADOS. ....</b>	<b>45</b>
5.1. Población de Estudio y Biopsia Ósea. ....	45
5.2. Resultados de IRM de fémur. ....	47
5.3. Resultados de ERM de <sup>31</sup> P de fémur. ....	48
5.4. Evaluación de la capacidad diagnóstica. ....	50
<b>6. DISCUSIÓN. ....</b>	<b>53</b>
<b>7. CONCLUSIONES. ....</b>	<b>56</b>
<b>REFERENCIAS.....</b>	<b>57</b>
<b>APÉNDICE.....</b>	<b>61</b>
A.1. Posicionamiento de la antena de Fósforo P-140.....	61
<b>GLOSARIO .....</b>	<b>62</b>

# 1. INTRODUCCIÓN.

La capacidad de un hueso para resistir un esfuerzo y evitar una fractura (bajo cargas fisiológicas normales) depende de la masa, geometría, arquitectura y composición del hueso. El hueso es un compuesto integrado por 65% de mineral y 35% de matriz orgánica (colágena y otras proteínas, células óseas y agua, tabla 1.1). El componente inorgánico contribuye a la resistencia ósea, mientras que la matriz orgánica es responsable de la tenacidad del mismo. Las propiedades mecánicas de un determinado hueso pueden variar al cambiar la proporción de los componentes (inorgánico, orgánico y agua) dependiendo de la carga a la cual es sometida. Existen 2 tipos de tejido óseo en el sistema óseo: hueso cortical (o compacto) y hueso esponjoso (o trabecular). El esqueleto humano adulto consiste en 80% hueso cortical (con porosidad de 5-30%) y 20% hueso trabecular (con porosidad de 30-90%). Un balance anormal de los componentes y del remodelado óseo puede causar pérdida de hueso y fragilidad del mismo.

*Tabla 1.1. Composición ósea.*

Composición	Células	•Osteoclastos •Osteoblastos	•Osteocitos •Osteoprogenitores
	Matriz	Orgánica	•Colágeno •Proteínas no colagénas •Mucopolisacáricos
		Inorgánica	•Calcio •Fósforo

La Osteodistrofia Renal (ODR) se presenta frecuentemente en pacientes con insuficiencia o trasplante renal produciendo un trastorno del metabolismo de mineral óseo, lo cual provoca huesos frágiles propensos a fracturas y/o deformidades. En tales casos es necesario evaluar la condición de los huesos del paciente durante la evolución de su tratamiento [1]. El término ODR engloba al conjunto de lesiones óseas que aparecen como consecuencia de la insuficiencia renal crónica y del tratamiento de la misma [2]. El

estándar de oro para el diagnóstico de osteodistrofia renal es la biopsia ósea la cual se obtiene mediante un procedimiento invasivo para el paciente y de procesado y estudio complejos.

La Imagenología por Resonancia Magnética (IRM) es una técnica no invasiva, no ionizante e inherentemente tridimensional capaz de visualizar tejidos blandos así como materiales o tejidos en estado sólido mediante secuencias de pulsos o metodologías especializadas sin la necesidad de utilizar agentes de contraste externos.

Asimismo, por medio de la Espectroscopia por Resonancia Magnética (ERM) de Fósforo  $^{31}\text{P}$  es posible estimar la concentración del principal componente inorgánico del mineral óseo [Hidroxiapatita,  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ]. La amplitud de la señal de RM obtenida depende directamente de la presencia del isótopo en cuestión, en este caso  $^{31}\text{P}$ . Este isótopo presenta una abundancia natural de 100% y posee una concentración total que representa el 1% del peso corporal (500 a 800 g) y de esa cantidad el 85 al 90 % se encuentra en los huesos. [3]. Por ejemplo, una persona de 75 Kg posee 675 g de fósforo en los huesos aproximadamente.

Ya que la IRM es capaz de cuantificar de forma volumétrica la cantidad de matriz ósea y por medio de la ERM de  $^{31}\text{P}$  la cantidad de mineral presente en dicha matriz, éstas pueden ser utilizadas conjuntamente para determinar el nivel o grado de mineralización ósea, por lo cual se propuso desarrollar una metodología combinando ambas modalidades de la Resonancia Magnética para calcular un índice y validar su valor diagnóstico en pacientes con osteodistrofia renal como posible alternativa a la biopsia ósea.

Este índice refleja la cantidad de matriz ósea mineralizada, en contraste con la Densidad de la Matriz Ósea que expresa la masa tanto de componentes orgánicos como inorgánicos por unidad de volumen.

Dado que dicho índice proporciona información tanto de la estructura de la matriz como del metabolismo de mineral óseo (hueso) se espera que sea capaz de identificar el padecimiento óseo de bajo remodelado como la osteomalacia/raquitismo, osteopenia y osteoporosis.

## 2. ANTECEDENTES.

En este capítulo se detallará el término de Osteodistrofia Renal (ODR), su clasificación, prevención, tratamiento y diagnóstico así como diversos trabajos previos realizados con Imágenes de Resonancia Magnética y Espectroscopia de <sup>31</sup>P.

### 2.1. Definición y clasificación de la ODR.

La enfermedad renal crónica tiene efectos sobre el hueso que se conocen como Osteodistrofia Renal (ODR). Este término engloba al conjunto de lesiones óseas que aparecen en la Insuficiencia Renal. La KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) recomienda el uso del término “enfermedad renal crónica-trastorno mineral óseo” (o su acrónimo en inglés CKD-MBD) para las alteraciones minerales (calcio, fósforo o PTH), óseas (alteraciones en el remodelado óseo, mineralización, crecimiento lineal o fuerza) y calcificaciones cardiovasculares que se desarrollan como complicaciones de la enfermedad renal crónica; asimismo recomienda que el término “osteodistrofia renal” se limite a la descripción de la patología ósea asociada con la enfermedad renal.

El proceso de diagnóstico de este padecimiento se centra en el estudio de variables micro-estructurales del hueso y variables bioquímicas así como la actividad metabólica ósea llamada también *modelación o remodelación ósea*.

El remodelado óseo es la función metabólica del hueso mediante la cual se renueva el tejido óseo. El proceso de remodelado se lleva a cabo por las unidades de remodelado óseo formadas por *osteoblastos* y *osteoclastos*. De este modo, partiendo de una superficie ósea en reposo, los osteoclastos digieren la fina capa no mineralizada iniciándose la fase denominada de activación en la que los osteoclastos comienzan a digerir o reabsorber el hueso mineralizado (fase de resorción).

Posteriormente existe una fase de acoplamiento, en la que los osteoclastos dejan de reabsorber hueso y aparecen osteoblastos activos que son los responsables de la síntesis de la nueva matriz ósea.

Finalmente, esta matriz ósea formada se mineraliza, completándose el ciclo y dando como resultado global la renovación del área del hueso en la que se había producido la resorción. En la figura 2.1 se muestra la evolución de proceso de remodelado óseo en la periferia de una trabécula al cabo de 200 días después de la fase de activación.

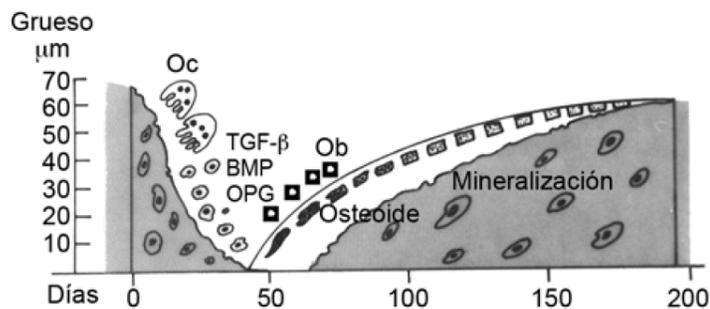


Figura 2.1. Evolución del proceso de remodelado en la periferia de una trabécula ósea. [5]

La ODR se clasifica en tres tipos histológicos diferentes: enfermedad ósea de **alto remodelado** u osteítis fibrosa, enfermedad ósea de **bajo remodelado**, que incluye la Osteomalacia y la enfermedad adinámica, como la Osteopenia y Ostoporosis, y por último la **enfermedad ósea mixta**, la cual es la combinación de las anteriores, tabla 2.1.

En las enfermedades óseas de alto remodelado, como su nombre indica, existe una mayor actividad tanto en el número de unidades que trabajan como también en la actividad de cada una de las unidades. En líneas generales, el resultado es que se forma un hueso que no tiene las características estructurales de hueso normal y, por lo tanto tiene una menor elasticidad y una mayor fragilidad.

Por el contrario, en la enfermedad ósea de bajo remodelado estas diferencias cuantitativas y cualitativas antes comentadas se producen en el sentido opuesto y por lo tanto se recluta un número inferior a lo normal de unidades de remodelado óseo, las que a su vez tienen una escasísima actividad celular dando como resultado final una escasa

producción de matriz ósea y en algunos casos, como en la osteomalacia, una muy defectuosa mineralización. [6,7]

Con el paso de las décadas, la prevalencia de las enfermedades de alto remodelado ha disminuido mientras que las enfermedades de bajo remodelado son cada vez más frecuentes. La dinámica de dichas prevalencias sugiere evaluar constantemente los métodos de diagnóstico, tratamientos de la ODR y las técnicas de diálisis. [8]

<b>Osteodistrofia Renal (ODR)</b>	Enfermedad ósea de alto remodelado	Se caracteriza por la manifestación de hiperparatiroidismo, una mayor actividad de los osteoblastos y osteoclastos asimismo como fibrosis peritrabecular.
	Enfermedad ósea de bajo remodelado	La enfermedad de bajo remodelado incluye: <ul style="list-style-type: none"> <li>(i) Osteomalacia, con mineralización deficiente del osteoide formado.</li> <li>(ii) Enfermedad ósea adinámica, que se caracteriza por un remodelamiento anormalmente bajo, la cual incluye la osteopenia y la osteoporosis.</li> </ul>
	Enfermedad ósea mixta	Es la combinación de las enfermedades tanto de alto como de bajo remodelado.

*Tabla 2.1 Clasificación de la Osteodistrofia Renal.*

## **2.2. Prevención y tratamiento de la ODR.**

Según Cannata, et al, [9] en la ODR, al igual que ocurre en muchas otras entidades, resulta difícil separar la prevención del tratamiento, y el mejor tratamiento suele sustentarse en una adecuada prevención. En consecuencia, se abordará ambos aspectos desde una misma perspectiva.

### **2.2.1. La enfermedad ósea de alto remodelado.**

En etapas tempranas de la insuficiencia renal (aclaramientos de creatinina entre 40 -75 mL/min), el control de fósforo sérico no suele ser un problema y una dieta sin exceso de proteínas (<1000 - 1200 mg/día) suele ser suficiente. Por el contrario, en esta etapa la tendencia al descenso de calcio ya puede ser manifiesta. El ideal sería mantener la cifra de calcio sérico total en valores cercanos a 10 mg/dl. Para lograrlo puede ser necesaria la utilización de suplementos de calcio o dosis bajas de metabolitos activos de la vitamina D por su papel positivo en la corrección de la acidosis metabólica y en evitar el incremento de fósforo sérico; el suplemento de calcio de elección es el carbonato de calcio.

Cuando la función renal desciende por debajo de 40 ml/min, el déficit de calcitriol se hace evidente analíticamente y para ello se sugiere la utilización de metabolitos activos de la vitamina D, teniendo siempre en cuenta la necesidad de mantener el fósforo sérico en cifras normales. Este último aspecto aumenta su importancia a medida que la insuficiencia renal progresa, es entonces cuando se hace necesario la adopción de medidas más rigurosas, como lo es una restricción proteica (normocalórica) que permita no sobrepasar los 800 – 1000 mg/día de fósforo en la dieta. La utilización de captosres de fósforo se hace necesaria cuando los niveles séricos de fósforo superan los 6 mg/dl ó cuando el producto calcio-fósforo supera el valor de 65 mg/dl. La administración de captosres de fósforo (en lo posible no alumínicos), debe hacerse de forma individualizada y sólo en aquellas comidas

que el contenido de fósforo lo justifique. En los casos excepcionales en los que se deba administrar hidróxido de aluminio, es importante dar la menor dosis posible y nunca darlo en ayunas ni en combinación con citratos o zumos (cítricos) dado que estos últimos incrementan su absorción.

Si bien en estados tempranos de la insuficiencia renal crónica, las dosis necesarias de calcitriol están destinadas a evitar la progresión del hiperparatiroidismo secundario (reemplazo casi fisiológico del déficit de calcitriol), en el hiperparatiroidismo secundario más avanzado, la dosis debe ser siempre proporcional al grado de severidad del hiperparatiroidismo secundario. Las mayores limitaciones para obtener respuesta al tratamiento con metabolitos activos de la vitamina D son la hiperfosfatemia e hiperparatiroidismo. El control médico del hiperparatiroidismo secundario muy evolucionado es difícil, y es importante administrar la dosis adecuada de metabolitos activos de la Vitamina D cuando la glándula es sensible al tratamiento y el tamaño glandular todavía reversible. Es también necesario definir sin demora la respuesta a los metabolitos de la vitamina D, a través de criterios objetivos.

### **2.2.2. La enfermedad ósea de bajo remodelado.**

Actualmente existen dos formas de presentación de la misma: La enfermedad ósea de bajo remodelado inducida por aluminio y la enfermedad ósea de bajo remodelado no inducida por aluminio. Por definición, ambas formas de bajo remodelado se acompañan de niveles inadecuadamente bajos de paratohormona; en consecuencia, el denominador común en la prevención y tratamiento es evitar una supresión excesiva o innecesaria de la función paratiroidea. En la práctica diaria esto se reduce a evitar un aporte excesivo de calcio y a la utilización cuidadosa, individualizada y controlada de los metabolitos activos de la vitamina D. Estos cuidados tienen especial relevancia en los pacientes que están en diálisis peritoneal, en diabéticos y en los pacientes de edad avanzada.

Si el aluminio está implicado en la génesis del bajo remodelado o si se sospecha su participación, además de la adopción de todas las medidas antes mencionadas es necesario prevenir la exposición al aluminio y aumentar su movilización. La movilización del aluminio en diálisis es siempre escasa y difícil (del orden de microgramos por sesión de diálisis); por el contrario, la incorporación de aluminio es relativamente fácil y puede neutralizar nuestro intento de hacer un balance negativo de aluminio en el paciente. La mejor garantía para que esto no ocurra es mantener la concentración final de la solución de diálisis por debajo de 2 µg/l y no utilizar hidróxido de aluminio.

Las membranas de alta permeabilidad movilizan aluminio con mayor eficiencia que las de menor permeabilidad. Un efecto beneficioso adicional se puede obtener aumentando el porcentaje y la concentración absoluta de aluminio ultrafiltrable mediante la utilización de desferrioxamina. En los últimos años la dosis más utilizada ha sido de 5 mg/Kg/semana. Sin embargo, estudios recientes indican que dosis tan bajas como 0,5 mg/Kg/semana pueden ser eficaces y reducen la posible toxicidad de este fármaco. Si se quiere evitar la hiperalbuminemia interdiálisis (en ocasiones responsables del agravamiento de los síntomas), se puede administrar la desferrioxamina al comienzo, en lugar de al final de la diálisis, como suele ser la práctica habitual.

Finalmente, como consecuencia de la falla renal crónica, la ODR puede provocar dolor en los huesos, especialmente en la espalda, cadera, piernas y rodillas, los cuales tienen cada vez mayor riesgo de fractura. Sin embargo, la ODR se desarrolla de manera diferente en niños y en adultos y si no es tratada de manera oportuna pueden presentarse deformidades y alteraciones en el patrón de crecimiento. Los marcadores clínicos en niños de una enfermedad ósea ocasionada por problemas renales son signos evidentes de raquitismo y trastornos en el crecimiento. En adición a ello, debido al tratamiento de la enfermedad ósea los niveles de fósforo y calcio en la sangre se elevan lo cual puede conducir a calcificaciones vasculares.

## **2.3. Diagnóstico de la Osteodistrofia Renal.**

### **2.3.1. Historia Clínica.**

La primera aproximación diagnóstica se realiza mediante la historia clínica. El objetivo de ésta debe ser diagnosticar la osteodistrofia renal tempranamente. La evaluación clínica debe ser activa, cuanto mayor haya sido el periodo de la insuficiencia renal crónica, mayores son las posibilidades de padecer una enfermedad ósea importante. La presencia de signos y/o síntomas de ODR tales como dolor, prurito, impotencia funcional, mialgias, calcificaciones extraóseas, fracturas, etc. son tardíos e inespecíficos y colaboran muy poco en diferenciar las formas de osteodistrofia renal de alto y de bajo remodelado.

### **2.3.2. Biopsia Ósea.**

El estándar de oro para el diagnóstico de osteodistrofia renal es la Histomorfometría de hueso mediante Biopsia Ósea la cual permite evaluar el proceso de mineralización y células óseas así como la estructura del hueso cortical y trabecular para determinar la condición de los huesos en niños y adultos o corroborar la eficacia de cierto medicamento durante la evolución de su tratamiento. [10]

Se considera que la biopsia ósea metabólica para estudio histomorfométrico puede realizarse en cualquier hueso; sin embargo, algunas investigaciones detalladas mencionan que son mejores las muestras obtenidas del ilion, a 2 cm de la cresta ilíaca anterior y superior (transilíaca), previo doble marcaje con tetraciclina. [5,11]

Según la KDIGO es razonable practicar una biopsia de hueso en los pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC) en las siguientes condiciones: fracturas óseas no explicadas, dolor óseo persistente, hipercalcemia de origen desconocido, hipofosfatemia de origen desconocido y toxicidad por aluminio. [12]

### **2.3.3. Absorciometría con rayos X de doble energía (DXA).**

Uno de los métodos más utilizados para la evaluación de la condición del hueso en niños y adultos con enfermedad renal es la densitometría ósea por Absorciometría con rayos X de doble energía (DXA). Esta técnica permite cuantificar la densidad de matriz ósea generalmente en columna para estimar el riesgo de fractura, tomar decisiones terapéuticas y evaluar la respuesta al tratamiento.

Sin embargo, se ha demostrado que dicha técnica presenta importantes limitaciones en la evaluación del metabolismo óseo en niños y adolescentes además de la incapacidad de distinguir entre distintos efectos de la enfermedad renal sobre el hueso cortical y trabecular. [13].

Un error sistemático de esta metodología es la incorrecta medición de “densidad” de mineral ósea ya que proporciona estimaciones en proyección sobre un área de la densidad ósea ( $g/cm^2$ ) y no una medida volumétrica ( $g/cm^3$ ). En adición a lo anterior, en los últimos años se ha debatido sobre la dependencia de esta medición con la región de interés analizada. En otras palabras, los resultados dependen de la orientación y la parte del hueso que se observe. [14]

Sumado a lo anterior, esta técnica requiere el uso de radiación ionizante, la cual es perjudicial en grandes dosis ya que las células que sobreviven a ella pueden volverse defectuosas y que cuando éstas se reproducen surgen más células defectuosas conduciendo al cáncer.

Es por ello que la KDIGO sugiere que este estudio no se practique en forma rutinaria en pacientes con ERC estadios (3-5D) con evidencia de CKD-MBD, porque La DMO (medida con esta técnica) no permite predecir los riesgos de fractura como lo hace en la población general y al mismo tiempo, la DMO no permite diagnosticar qué tipo de osteodistrofia renal tiene el paciente. [12]

#### **2.3.4. Tomografía Computarizada Cuantitativa (QCT).**

Recientemente se ha utilizado la tomografía computarizada cuantitativa (QCT) para la cuantificación de la densidad de mineral ósea en  $\text{g/cm}^3$ . Esta metodología es poco útil como técnica de uso rutinario pero pueden servir individualmente para controlar la evolución de la enfermedad o de un tratamiento determinado ya que posee una gran resolución espacial de  $82 \mu\text{m}^3$  y requiere la exposición de una dosis de radiación ionizante considerablemente menor comparada con la tomografía computarizada de múltiples detectores (MDCT). [13 - 17]

#### **2.3.5. Resonancia Magnética (RM).**

Actualmente la resonancia magnética se encuentra en etapa experimental y no se ha implementado en la clínica para la evaluación del hueso. Una probable causa es la dificultad de obtener señal de hueso ya que éste posee muy poca cantidad de agua (hidrógeno) en comparación con los tejidos blandos lo cual requiere el diseño de protocolos especiales para el equipo de RM (secuencias de pulsos). [18]

Ya que esta metodología no requiere el uso de radiación ionizante y las imágenes que se adquieren son inherentemente tridimensionales se pretende en un futuro llegar a implementar la RM como alternativa a la biopsia ósea.

Durante las últimas dos décadas, se han realizado diversas investigaciones para medir la Densidad de la Matriz Ósea *in vivo* mediante IRM con alto grado de precisión el cual ha mejorado con la implementación de nuevas tecnología en el equipo de RM.

### 2.3.5.1. Imagenología por Resonancia Magnética.

En 2002, Link y cols. analizaron la estructura trabecular del hueso calcáneo en 12 pacientes pre y 48 pacientes post trasplante renal mediante Imágenes de RM de alta resolución (tamaño del voxel:  $0.195 \times 0.195 \times 1 \text{ mm}^3$ ) y BMD superficial (DXA) para determinar el riesgo de fractura y la presencia de osteopenia/osteoporosis. Usando un análisis de curva ROC encontraron una mayor capacidad diagnóstica cuando se combinan ambas metodologías (área bajo la curva ROC  $A_z = 0.94$  en pacientes post trasplante). [19]

Por otro lado, Felix Wehrli et. al. (2004) exploraron el potencial de la Microscopía por Resonancia Magnética ( $\mu$ -IRM) para cuantificar los parámetros estructurales del hueso trabecular y cortical en pacientes con osteodistrofia renal. Compararon los estudios de  $\mu$ -IRM (voxel =  $137 \times 137 \times 410 \text{ }\mu\text{m}^3$ ) de 17 pacientes con hemodiálisis contra sujetos control. Los resultados que obtuvieron muestran diferencias significativas ( $p = 0.01$ ) entre ambos grupos concluyendo con una posible herramienta de evaluación de hueso no invasiva en pacientes con ODR. [20]

Yaotang Wu et. al. desarrollaron una secuencia de pulsos para Imagenología de  $^1\text{H}$  llamada WASPI (water and fat suppressed solid-state proton projection imaging) capaz de evaluar la densidad de matriz ósea en fémur de ratas. Esta nueva secuencia de pulsos no se encuentra programada en ningún equipo clínico de IRM. [21]

Cao y cols. realizaron un estudio de la medición de densidad de matriz ósea mediante IRM *in vivo* en 3 grupos de ratas: ovariectomizadas, parcialmente nefrectomizadas y sanas (control) comparando los resultados obtenidos contra análisis gravimétricos e histomorfométricos para evaluar la capacidad diagnóstica entre enfermedades de bajo remodelado obteniendo interesantes resultados que resaltan el potencial para la medición de las densidades de mineral y de matriz ósea *in vivo* en pacientes con

alteraciones metabólicas óseas. Sin embargo, este estudio fue realizado con hardware especializado que excede las características de los equipos clínicos de IRM. [22]

### 2.3.5.2. Espectroscopia por Resonancia Magnética de $^{31}\text{P}$ .

Desde la década de los 80's algunos investigadores se han dedicado a desarrollar e implementar metodologías para evaluar el contenido de fósforo en los huesos mediante espectroscopia de  $^{31}\text{P}$ .

Charles. E. Brown et al. realizaron un estudio sobre la viabilidad y evaluación costo-beneficio de la construcción de un equipo para el análisis del contenido de mineral óseo en extremidades (huesos carpianos) con espectroscopia de  $^{31}\text{P}$ . Realizaron experimentos con HA sintética y un material de referencia (KPF6). Aunque los espectros que obtuvieron no contaban con buena resolución demostraron la viabilidad de evaluar el contenido de Hidroxiapatita con ERM y demostraron la proporcionalidad directa de la amplitud del pico de HA a 0 ppm con el contenido de HA en gramos. [23]

Un año mas tarde, este mismo grupo de investigadores demostró viabilidad de utilizar esta metodología in vivo en pacientes humanos para una posible evaluación de osteoporosis. [24]

También se han implementado metodologías de IRM de  $^{31}\text{P}$  para la medición del contenido de mineral óseo. A pesar de que en esta tesis no se realizó Imagenología de fósforo resulta interesante observar en estos estudios que la señal de RM  $^{31}\text{P}$  proviene en mayor medida del hueso cortical. [25-27].

Los estudios anteriormente mencionados sugieren que es posible definir un índice de mineralización ósea medido con RM que exprese de la cantidad de matriz ósea mineralizada para determinar la enfermedad ósea presente.

El propósito de este trabajo de investigación es definir una metodología para la obtención de un índice de mineralización ósea mediante resonancia magnética y evaluar la capacidad diagnóstica de dicho parámetro en infantes con trasplante renal comparando los resultados con los obtenidos mediante el estándar de oro (biopsia ósea).

La primera persona en especificar un índice de mineralización ósea fue A. M. Parfitt en el año 2004, donde propone el cálculo de este parámetro a partir de mediciones histomorfométricas de la biopsia ósea para facilitar el diagnóstico de osteomalacia. [28].

### 3. PRINCIPIOS DE LA RESONANCIA MAGNÉTICA.

A continuación se detallarán los principios físicos del fenómeno de la Resonancia Magnética y dos de sus aplicaciones más importantes: la Imagenología por Resonancia Magnética y la Espectroscopia por Resonancia Magnética.

#### 3.1. Conceptos básicos.

La resonancia magnética es un fenómeno físico que se logra mediante la interacción de campos magnéticos externos con el campo magnético del núcleo de ciertos átomos. En un inicio se le dio el nombre de resonancia magnética nuclear (RMN) sin embargo con el tiempo fue desapareciendo el término “nuclear” ya que se creía que ésta tenía relación con reacciones nucleares o con radiación ionizante por lo que finalmente por convención se optó por utilizar únicamente el término Resonancia Magnética (RM).

##### 3.1.1. Spin nuclear.

El núcleo de un átomo está compuesto de partículas llamados nucleones que pueden ser protones o neutrones. El spin nuclear  $I$  representa el momento angular total de todos los nucleones en el núcleo y ésta puede tener 3 posibles resultados:

- **Semientero:**  $I = 1/2, 3/2, 5/2, \dots$  ( $^1\text{H}$ ,  $^{31}\text{P}$ ,  $^{13}\text{C}$ ).
- **Entero:**  $I = 1, 2, 3, \dots$  ( $^2\text{H}$ ,  $^{14}\text{N}$ ).
- **Cero:**  $I = 0$  ( $^{12}\text{C}$ ,  $^{16}\text{O}$ ,  $^{32}\text{S}$ ).

### 3.1.2. Momento magnético nuclear.

El núcleo presenta un campo magnético similar al de un imán (figura 3.1) el cual puede ser representado mediante un vector (de sur a norte) denominado “momento magnético nuclear”. Un núcleo con spin  $\frac{1}{2}$  en presencia de un campo magnético  $H_0$  puede tener dos posibles orientaciones: paralelo o antiparalelo a  $H_0$ . Dichas orientaciones dan lugar a 2 estados de energía (efecto Zeeman, figura 3.2). La magnitud de la diferencia entre los estados de energía está dada por la siguiente ecuación:

$$\Delta E = h\nu \quad (3.1)$$

Donde  $\nu = \gamma H_0$  y  $h$  es la constante de Planck.



Fig. 3.1. Momento magnético nuclear y líneas de campo magnético generado.

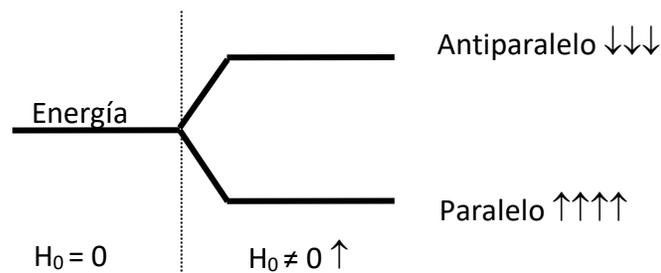


Fig. 3.2. Diagrama de energía de un nucleido con spin nuclear  $\frac{1}{2}$  en presencia de un campo magnético estático  $H_0$  (Efecto Zeeman).

Cuando se considera una población de spins de un mismo isótopo (monocromáticos), éstos siguen una distribución de Maxwell-Boltzman favoreciendo ligeramente el número de spins orientados en el estado de menor energía (paralelo a  $H_0$ ) con respecto al otro estado (antiparalelo a  $H_0$ ). La suma vectorial de los momentos magnéticos de esta población da como resultante una Magnetización Nuclear  $\mathbf{M}$  (figura 3.3).

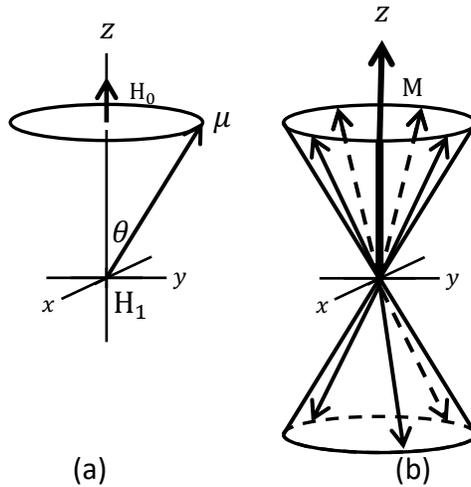


Fig. 3.3. (a) Momento magnético nuclear  $\mu$  de un núcleo con  $I=1/2$  en presencia de  $H_0$ .  
 (b) Magnetización nuclear de un grupo de spins monocromáticos con  $I=1/2$  en presencia de  $H_0$ .

El número relativo entre núcleos en el estado de menor y mayor energía está dado por la siguiente ecuación:

$$\frac{N_{\uparrow}}{N_{\downarrow}} = e^{h\gamma H_0/kT}$$

donde  $k$  es la constante de Boltzmann,  $T$  la temperatura absoluta.

De esta ecuación se deduce que la magnitud de la magnetización (lo cual será la señal de RM observada) depende directamente de la magnitud del campo magnético aplicado e inversamente de la temperatura.

### 3.1.3. Precesión nuclear.

En presencia de un campo magnético estático el momento magnético del núcleo,  $\mu$ , alineado en la dirección de  $H_0$  (eje z), experimenta un movimiento de precesión con respecto del mismo con una frecuencia llamada Frecuencia de Larmor cuya ecuación está dada por:

$$\omega_0 = \gamma H_0 \quad (3.2)$$

Cuando se considera un grupo de nucleídos, que se encuentran bajo la acción de  $H_0$ , se orientan en las posibles direcciones, y comienzan a precesar con respecto al eje z. El movimiento de dicha magnetización está descrito por la ecuación de Bloch [29]:

$$\frac{d\mathbf{M}}{dt} = \gamma \times \mathbf{H} \quad (3.3)$$

Donde  $\mathbf{M}$  es el vector de magnetización y  $\mathbf{H}$  es el vector del campo magnético externo.

Al aplicarse un campo magnético ortogonal  $H_1$  a dicha magnetización, se produce una deflexión de la misma hacia el plano transversal (x,y) desde la posición de equilibrio (z).

Al dejarse de aplicar este campo magnético ortogonal,  $H_1$ , la magnetización  $\mathbf{M}$  regresa a su posición de equilibrio, mediante un fenómeno llamado *relajación* el cual ocurre tanto en dirección longitudinal, z, como transversal, plano xy, figura 3.4.

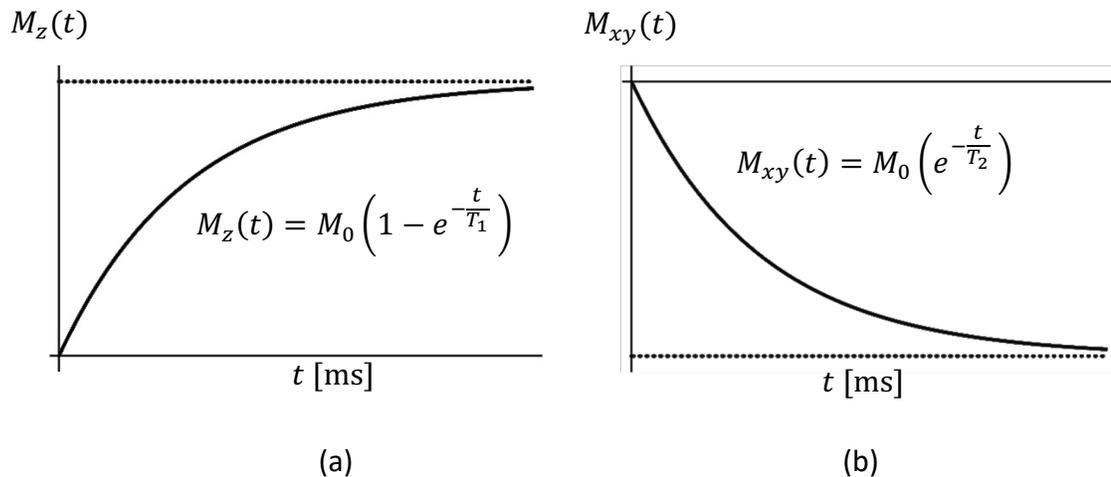


Fig. 3.4. (a) Relajación de la componente longitudinal de la Magnetización.

(b) Relajación de la componente transversal de la Magnetización.

### 3.1.4. Decaimiento de Inducción Libre (Señal de RM).

Después de la aplicación de un pulso de RF de  $90^\circ$ , la magnetización se relaja hasta el equilibrio según las ecuaciones de Bloch. Mientras este proceso ocurre, es inducida una corriente eléctrica en la bobina detectora la cual resulta en una señal de decaimiento exponencial que se denomina FID (Free Induction Decay o Decaimiento de Inducción Libre).

Durante la relajación de la componente transversal de la magnetización, existe un desfaseamiento de los spins precesando, debido a inhomogeneidades del campo magnético lo cual contribuye a la atenuación de la señal.

Si el pulso de RF aplicado está a una frecuencia ligeramente diferente a la frecuencia de Larmor, la bobina detectora muestra no solo el decaimiento exponencial de  $M_{xy}$  sino también los efectos de interferencia cuando  $M_{xy}$  y la frecuencia de referencia alternadamente entran y salen de fase entre sí. Una señal FID típica de este tipo se muestra en la figura 3.5 la cual se describe mediante:

$$s(t) = M_0 e^{-\frac{t}{T_2^*}} e^{-j\omega t} = M_0 e^{-\frac{t}{T_2^*}} (\cos \omega t - j \sin \omega t) \quad (3.4)$$

donde  $M_0$  es la magnetización en equilibrio.

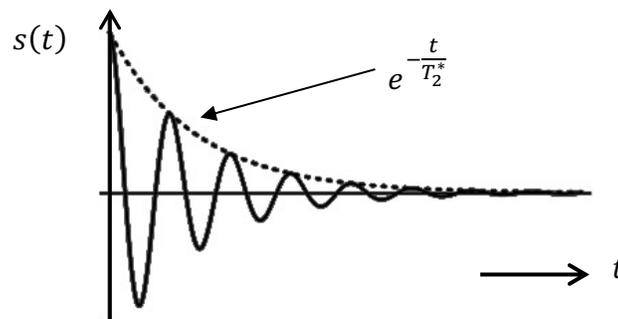


Fig. 3.5. Decaimiento de Inducción Libre (FID; Señal de RM).

Como se puede observar en la ecuación (3.4), la señal es una función compleja mientras que en la figura 3.5 se muestra únicamente la parte real. Normalmente se adquieren ambas componentes mediante una detección en cuadratura.

## 3.2. Imagenología por RM.

La señal de RM descrita hasta el momento es la suma de las contribuciones de cada spin del objeto de estudio, sin embargo, no es posible distinguir las señales de los spins en diferente ubicación espacial. El desarrollo de la IRM resultó de la introducción de gradientes de campo magnético, que implicarían un rango de frecuencias de spins precesando y no spins precesando a una misma frecuencia.

Para generar dichos gradientes magnéticos se requiere de bobinas adicionales que crean campos magnéticos con dependencia espacial, es decir, varían en magnitud en función de la posición.

La aplicación de un gradiente magnético provoca que las señales de los spins presenten frecuencias de absorción dependientes de su posición  $\mathbf{r} (x, y, z)$  de tal manera que:

$$\omega(\mathbf{r}) = \gamma H(\mathbf{r}) = \gamma (H_0 + G \mathbf{r}) \quad (3.5)$$

Donde  $G$  es la magnitud del gradiente magnético aplicado en cierta dirección y su magnitud tiene unidades de campo magnético por unidades de distancia (e.g. T/m).

Supóngase que se tienen 3 objetos en diferente posición en  $x$ , cada uno de ellos tendrá diferente frecuencia de Larmor lo cual los hace distinguibles entre ellos (ver figura 3.6).

En un campo magnético donde  $G = 0$ , los momentos magnéticos de todos los spins se encuentran precesando a la misma frecuencia y con una misma fase, por lo que es imposible identificar la contribución de la señal de cada uno de ellos.

La aplicación de un gradiente magnético en cada dirección espacial es necesaria para la obtención de información de cada punto de una imagen. Estos gradientes son: el gradiente de selección de corte,  $G_s$ , el gradiente de codificación de frecuencia,  $G_f$ , y el gradiente de codificación de fase,  $G_\phi$ .

### 3.2.1. Gradiente de Selección de Corte ( $G_x$ ).

Cuando el objeto de análisis se encuentra bajo la acción del campo magnético estático, todos los spins precesan a la misma frecuencia la cual se determina mediante la ecuación de Larmor. Si se aplica un gradiente magnético en una dirección (por ejemplo  $x$ ) los spins en esa dirección precesarán a una frecuencia ligeramente distinta puesto que la magnitud del campo magnético  $H(r)$  varía en función de la posición.

Para conseguir la excitación de los núcleos se debe emitir un pulso de RF con una frecuencia igual a la frecuencia de Larmor de los spins que se desean excitar, a esto se le conoce como la condición de Resonancia. Asimismo, para seleccionar un corte (o rebanada) dentro del volumen se elige el ancho de banda del pulso de RF necesario para excitar los spins donde se cumpla la condición de resonancia. El espesor del corte (ST) varía con respecto al ancho de banda de la RF transmitida que se aplica conjuntamente con este gradiente.

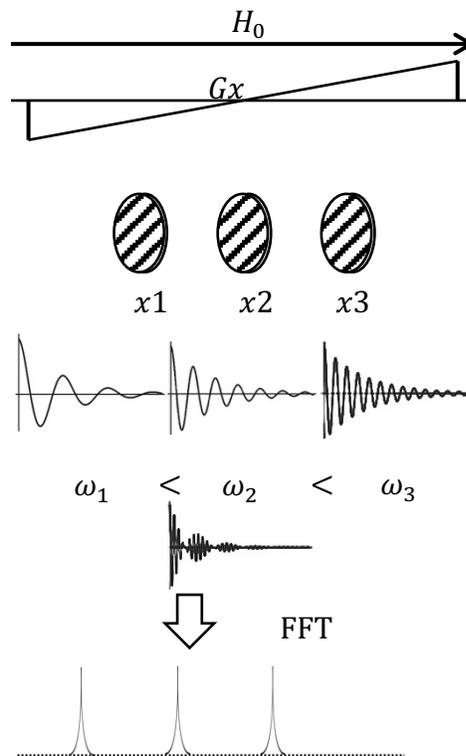


Fig. 3.6. Diagrama del gradiente de un campo magnético aplicado en la dirección  $x$ .

La dirección del gradiente de selección de corte es ortogonal al plano de interés. Si se desea obtener un corte oblicuo es necesaria la aplicación de dos gradientes conjuntamente que sean ortogonales al plano de corte seleccionado.

La señal después de realizar la selección del corte puede ser representada matemáticamente (de forma simplificada) como:

$$s(t) = \int \mathbf{M}(\mathbf{r}, t) e^{-j\omega t} d\mathbf{r} \quad (3.6)$$

donde  $\mathbf{M}(\mathbf{r}, t)$  es la magnetización de los núcleos con posición  $\mathbf{r}$  dentro del corte seleccionado denominada “densidad protónica” y  $\omega t = \phi$  es el ángulo de fase de los núcleos fuera de resonancia.

### **3.2.2. Gradiente de codificación de fase ( $G_\phi$ ).**

Una vez seleccionado el corte, los spins se encuentran precesando en el plano elegido con una misma frecuencia y fase. Para asociar las señales a cada punto en el espacio es necesario codificar las 2 direcciones de ese plano. Una de esas direcciones se codifica con el gradiente de codificación de fase.

El gradiente de codificación de fase se usa para impartir cierto ángulo específico a la magnetización transversal de los spins e identificarlos espacialmente. Aquellos spins que experimenten mayor intensidad de campo magnético comenzarán a precesar más rápido de forma que los spins adquieren una diferente fase en función de su posición.

Con la aplicación de este gradiente cada fila o columna del plano seleccionado adquirirá una fase diferente; sin embargo se requiere la aplicación de un tercer gradiente para codificar en frecuencia esa fila o columna para asociar cada señal con su localización espacial.

### **3.2.3. Gradiente de codificación de frecuencia ( $G_f$ ).**

Seguido del gradiente de codificación de fase se aplica un tercer gradiente de codificación de frecuencia; este es el último gradiente magnético que se aplica para conseguir una caracterización de cada píxel de la imagen. Este gradiente se aplica durante

la adquisición de la señal y permite asociar la señal de cada spin con su posición espacial haciendo precesar de manera diferente a los spins en una fila o columna.

Con la aplicación de los gradientes magnéticos los spins precesan con una frecuencia y fase únicas. La señal de RM puede pensarse como un grupo de funciones sinusoidales con distintas fases y frecuencias  $\omega_x$  y  $\omega_y$  que se adquiere de los spins excitados. El modelo matemático de la señal observada en cada instante de tiempo es la suma de las magnetizaciones transversales de los núcleos en  $(x, y)$  y está dado por:

$$s(t) = \iint M_{xy}(x, y) e^{-j\omega_x t} e^{-j\omega_y t} dx dy \quad (3.7)$$

la cual de acuerdo a la ecuación 3.5 (ignorando  $H_0$ , por simplicidad):

$$s(t) = \iint M_{xy}(x, y) e^{-j\gamma G_x(t)x t} e^{-j\gamma G_y(t)y t} dx dy \quad (3.8)$$

donde  $G_x(t)$  y  $G_y(t)$  son la magnitud de los gradientes magnéticos en la dirección  $x$  e  $y$ , respectivamente. Éstos generalmente se redefinen mediante  $k_x(t) = \gamma G_x t$  y  $k_y(t) = \gamma G_y t$ , donde  $k_x(t)$  y  $k_y(t)$  es la denominada “frecuencia espacial”. La señal ahora es una función de los gradientes magnéticos que varían en el tiempo la cual se expresa en términos de la frecuencia espacial como:

$$S(k_x, k_y) = \iint I(x, y) e^{-2\pi j(k_x x + k_y y)} dx dy \quad (3.9)$$

donde  $M_{xy}(x, y)$  se ha cambiado por  $I(x, y)$  la cual representa *la imagen que se busca reconstruir*.

A la representación del contenido en frecuencias espaciales de los datos se le conoce como *espacio k*. El espacio  $k$  posee toda la información necesaria para formar una imagen de RM.

Al aplicar la Transformada Inversa de Fourier de  $S(k_x, k_y)$  los datos son transformados del dominio de la frecuencia (espacial,  $k_x, k_y$ ) al dominio espacial  $(x, y)$  de tal manera que se recuperan las señales cuyas intensidades dependen de la posición,  $x$  e  $y$ . Esta operación

resulta en una imagen bidimensional  $I(x, y)$  de la cantidad de nucleidos presentes en el volumen seleccionado, esto es:

$$I(x, y) = \iint S(k_x, k_y) e^{2\pi j(k_x x + k_y y)} dk_x dk_y \quad (3.9)$$

### 3.2.4. Secuencia de pulsos Spin-Eco.

Una de las metodologías clásicas de IRM es la secuencia de pulsos desarrollada por Hahn llamada Spin-Eco [30].

Esta secuencia, consiste en la aplicación de un pulso inicial de  $90^\circ$ , seguido de un intervalo de tiempo  $T_E/2$  donde  $T_E$  es el **tiempo de eco**, continuando con la aplicación de un segundo pulso de RF de  $180^\circ$ , seguido de un intervalo de tiempo  $T_E/2$  y de la adquisición del primer eco producido en la señal de RM (figura 3.7).

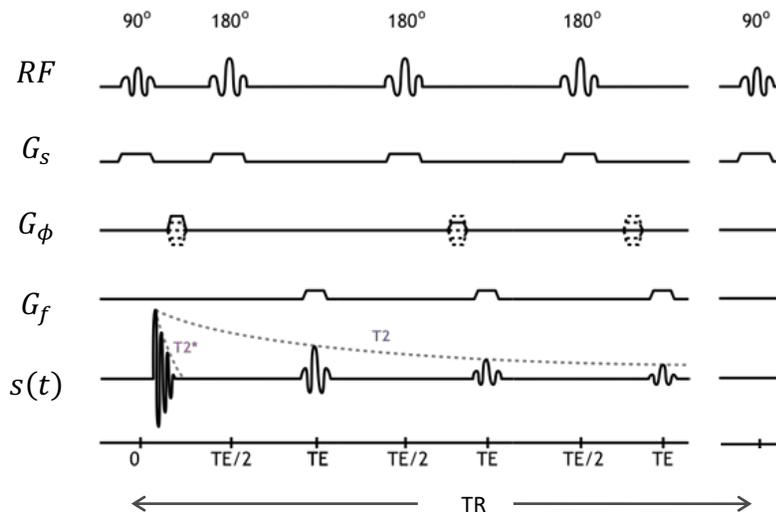


Fig. 3.7. Secuencia de pulsos de la metodología de IRM Fast Spin-Eco con sus respectivos gradientes magnéticos.

Dicha secuencia de IRM se repite después de un tiempo  $T_R$  denominado **Tiempo de Repetición**. Cuando se aplica un tren de pulsos de  $180^\circ$  entre los pulsos de  $90^\circ$  se consigue un mayor número de ecos en la adquisición de la señal y por lo tanto es posible obtener mucho más rápido una imagen. A esta modificación de la secuencia original se le denomina *Fast-Spin Eco (FSE)* o *Train Spin Eco (TSE)*.

Mediante ésta y otras secuencias se puede generar distintos contrastes en la imagen modificando los tiempos característicos  $T_E$  y  $T_R$  propios de la secuencia.

Las señales que se obtienen mediante la metodología de IRM Spin-Eco depende de los parámetros de relajación  $T_1$  y  $T_2$  y así, las intensidades de la imagen que se adquiere mediante la secuencia spin-eco se describe por: [31]

$$I(x, y) \propto (1 - e^{-T_R/T_1}) e^{-T_E/T_2} \quad (3.10)$$

Donde  $T_1$  y  $T_2$  son específicos para cada material y pueden variar ligeramente con campo magnético  $H_0$  del equipo de RM. Estas propiedades de relajación son medidas mediante un técnica llamada relaxometría y en el caso del hueso trabecular, cortical y médula ósea están disponibles en la literatura. [32].

### 3.3. Espectroscopia por Resonancia Magnética.

La Espectroscopia por Resonancia Magnética (ERM) trabaja bajo el mismo principio que la IRM. La diferencia entre ambas modalidades radica en la manipulación de la señal durante y posterior a la adquisición.

La intensidad de la señal de RM es en esencia directamente proporcional al número de núcleos presentes en la muestra. Por lo tanto, mediante la ERM es posible medir las concentraciones intracelulares y mediante una calibración con soluciones de referencia convertir esos valores en concentraciones absolutas.

La medición de concentraciones absolutas en ERM in vivo generalmente es muy complicada debido a la presencia de artefactos en la señal o pérdidas de la señal de RM. No obstante, generalmente se opta por realizar una medición de concentración relativa y

expresar razones de concentración entre metabolitos. Aunque la señal medida es realmente una señal eléctrica [mV] se acostumbra denotar la amplitud de la señal en unidades arbitrarias (u.a.).

### 3.3.1. Desplazamiento químico.

La frecuencia de resonancia es directamente proporcional al campo magnético estático  $H_0$  tal como lo describe la ecuación de Larmor. Esta relación está caracterizada mediante la razón giromagnética de cada núcleo. Para el Hidrógeno ( $^1\text{H}$ ) o protón, la razón giromagnética es 42.58 MHz/T en cambio para el  $^{31}\text{P}$  ésta posee un valor de 17.23 MHz/T.

Los electrones que rodean a la molécula generan un campo magnético que pueden contribuir o inhibir el campo magnético estático  $H_0$ . Esto causa pequeñas diferencias entre las frecuencias de resonancia de núcleos similares con ambientes químicos distintos.

Estas pequeñas diferencias son llamadas *desplazamiento químico* y usualmente se expresan en [Hz] o partes por millón [ppm].

### 3.3.2. Espectroscopia de RM in-vivo de $^{31}\text{P}$ .

El fósforo posee una frecuencia de resonancia mucho menor que la del protón. La sensibilidad de la espectroscopia por resonancia magnética es proporcionalmente menor que la de hidrógeno. El interés principal de observar el fósforo con ERM es debido a que algunos metabolitos bioquímicamente importantes contienen uno o más grupos fosfatos.

En el espectro se pueden observar dichos metabolitos y por lo general es mucho más simple de interpretar que el espectro de protón ( $^1\text{H}$ ). Un espectro común de músculo esquelético se muestra en la figura 3.8. Los picos distinguidos en el espectro de  $^{31}\text{P}$  de músculo esquelético corresponden a fosfato inorgánico ( $\text{P}_i$ ), fosfocreatina (PCr) y los 3 grupos fosfato de trifosfato de adenosina (ATP). La relación entre el desplazamiento químico de  $\text{P}_i$  y el pH intracelular es bien conocida y puede ser calibrada para realizar mediciones precisas de pH intracelulares.

En el caso del tejido óseo, la concentración de estos metabolitos presentan algunas diferencias con respecto al músculo. La concentración del fósforo de la HA presente en los huesos es de 3 ordenes de magnitud mayor que el contenido de fósforo en los metabolitos intracelulares ATP, PCr y Pi [25]. En el espectro de  $^{31}\text{P}$  de hueso, el pico de PCr se encuentra traslapado por el de HA no obstante la concentración de PCr no contribuye significativamente al pico en cuestión.

En espectroscopia de RM, la altura y el ancho de los picos del espectro pueden variar ligeramente entre experimentos. Este inconveniente, puede ser minimizado mediante un tiempo de adquisición mayor, aumentando la magnitud del campo magnético  $B_0$  o con técnicas sofisticadas de procesamiento digital de señales.

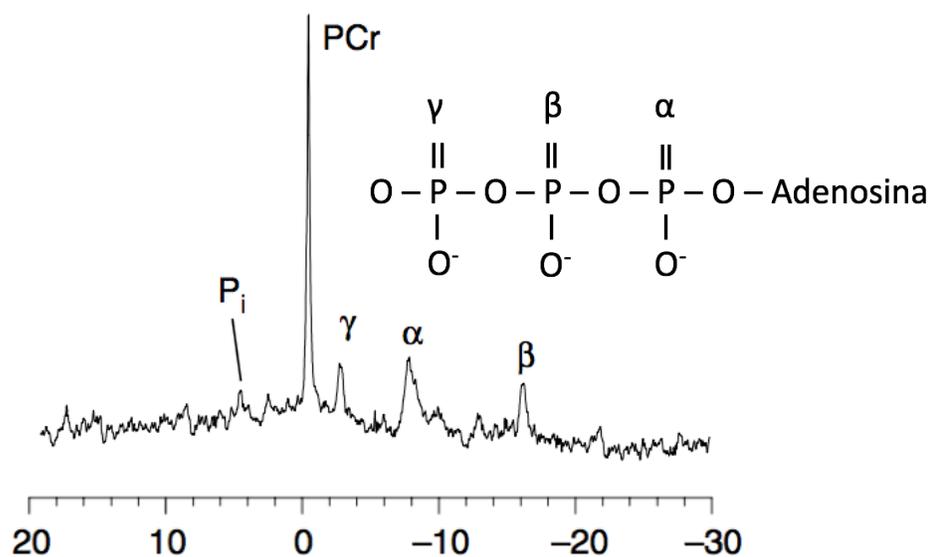


Fig. 3.8. Espectro de fósforo  $^{31}\text{P}$  de músculo esquelético y molécula de ATP.

## **Objetivos**

- Definir la utilidad clínica de la densidad de matriz ósea medida con imágenes de resonancia magnética y de la densidad mineral ósea medida con espectroscopia de <sup>31</sup>P en el diagnóstico y evaluación de Osteodistrofia Renal.
- Conocer las indicaciones, ventajas y limitaciones de la resonancia magnética en el estudio del paciente con Osteodistrofia Renal.
- Establecer el diagnóstico no invasivo de forma oportuna del paciente pediátrico con Osteodistrofia Renal.

## **Hipótesis**

El índice de mineralización ósea determinado por resonancia magnética es capaz de diagnosticar y evaluar de forma precisa (AUC > 0.85) y no invasiva las enfermedades de bajo remodelado en pacientes con osteodistrofia renal.

## **4. METODOLOGÍA.**

En esta sección se detallarán los métodos para llevar a cabo la etapa experimental de RM así como los criterios de inclusión, exclusión interrupción y eliminación que se consideraron para seleccionar la población de los **pacientes** con ODR.

### **4.1. Población de Estudio.**

#### **4.1.1. Criterios de Inclusión.**

- Pacientes menores de 21 años.
- Pacientes con algún tipo de ODR (osteopenia, raquitismo u osteomalacia).
- Pacientes valorados con biopsia ósea en un periodo menor a 24 meses.
- Firma de asentimiento informado.
- Disposición para participar en el estudio.

#### **4.1.2. Criterios de Exclusión.**

- Pacientes que no acepten el protocolo de experimentación.
- Pacientes que posean algún dispositivo médico que no sea compatible para los estudios de RM (e.g. válvulas cardiacas artificiales, clips para aneurisma cerebral, marcapasos cardiaco, implantes cocleares, prótesis de rodilla o cadera).
- Claustrofobia o necesidad de sedación a causa de la inhabilidad de mantenerse inmóvil durante el estudio.

#### **4.1.3. Criterios de Interrupción.**

- Pacientes que no sigan adecuadamente las instrucciones durante el estudio.

#### **4.1.4. Criterios de Eliminación.**

- Estudios de IRM con artefactos.
- Estudios de ERM de  $^{31}\text{P}$  sin señal.

#### **4.1.5. Tamaño de la muestra.**

El estudio fue conformado por 4 pacientes menores a 21 años con diagnóstico de Osteodistrofia Renal confirmado mediante el estándar de oro (biopsia ósea).

### **4.2. Imagenología por RM de Fémur.**

Por lo general el hueso que se analiza mediante biopsia ósea es la cresta iliaca puesto que es muy accesible y al ser un hueso plano, es posible recabar 2 ejemplares de hueso cortical. Sin embargo dicho hueso resulta complicado analizar mediante RM pues aún cuando los cortes logren ubicarlo, se obtendrían solo un par de imágenes. Es por ello que se optó por analizar el fémur ya que en éste se puede seleccionar un volumen significativo de hueso simulando una “biopsia ósea virtual”.

Los estudios de IRM se realizaron mediante un equipo Philips Achieva de imán superconductor de 3T, con una antena de extremidades en el Centro Nacional de Investigación en Imagenología e Instrumentación Médica (CI3M) ubicado en la Ciudad de México.

Existen numerosos parámetros que influyen en las características de la imagen como la resolución espacial, el contraste de los tejidos y tiempo de la adquisición. Los criterios de diseño de la secuencia de pulsos se detallan en la siguiente sección.

#### **4.2.1. Diseño de la secuencia de pulsos de IRM.**

##### **4.2.1.1. Tiempo de adquisición (4 min).**

Los valores de los diversos parámetros involucrados fueron ajustados y optimizados tomando en cuenta el tiempo total del estudio. Un tiempo prolongado dentro del equipo de RM puede provocar incomodidad para el paciente lo que podría llevar a movimientos por parte del mismo generando artefactos en las imágenes. Esto resulta bastante considerable cuando los pacientes son infantes.

El tiempo de adquisición de las imágenes de RM fue de 4 minutos tratando de no comprometer el contraste y la resolución espacial de las imágenes.

#### 4.2.1.2. Resolución espacial.

Dado que el hueso trabecular posee un grosor de entre 100 y 300  $\mu\text{m}$  es necesario contar con una resolución aproximada a ésta para minimizar la adquisición de dos fases (hueso y médula) en un mismo vóxel (efecto de volúmenes parciales) para obtener imágenes con mayor relación señal ruido (SNR). Por otro lado conforme el vóxel se hace más pequeño, el tiempo de adquisición aumenta considerablemente por lo que se optó por un tamaño de vóxel de  $\sim 300 \mu\text{m} \times 300 \mu\text{m} \times 4 \text{ mm}$ .

#### 4.2.1.3. Secuencia de Pulsos.

El hueso presenta propiedades de relajación diferentes con respecto a los tejidos blandos por el hecho de ser estado sólido. El estado sólido generalmente posee tiempos de relajación  $T_2^*$  muy cortos (100  $\mu\text{s}$ ) y  $T_1$  largos (3.4 s) [26]. Fue por tal motivo que se optó por utilizar una secuencia de pulsos *Spin Eco*, en específico, la secuencia de Spín-Eco rápida llamada “Turbo Spin-Eco” en lugar de otro tipo de secuencia como Gradiente-Eco o Inversión-Recuperación ya que la elegida depende del tiempo de relajación transversal “real” ( $T_2$ ) en lugar del tiempo de relajación “efectivo” ( $T_2^*$ ) haciéndola menos susceptible a las inhomogeneidades del campo magnético y por lo tanto proporciona una mayor relación señal-ruido (SNR). La relación entre estos parámetros está dada por:

$$T_{\text{adq}} \propto \left[ \frac{T_E, T_R, N_{\text{ex}}}{\Delta x, \Delta y, \Delta z} \right] \quad (4.1)$$

donde  $T_{\text{adq}}$  es el tiempo total de adquisición,  $T_E$  es el tiempo de eco,  $T_R$  es el tiempo de repetición,  $N_{\text{ex}}$  es el número de excitaciones y  $\Delta x, \Delta y, \Delta z$  es la dimension del vóxel.

#### 4.2.1.4. Material de Referencia.

La intensidad de la señal de RM depende de la localización de la antena receptora, por lo que existe un error sistemático en la adquisición. El uso de un material de referencia elimina este error aunque convierte la metodología dependiente del mismo. Se procedió a utilizar un material de referencia en todos los estudios y normalizar la intensidad de las imágenes. Ésta referencia debía ser de un material que no cambiara su intensidad de un estudio a otro mientras se utilizaran los mismos parámetros de la secuencia de pulsos. Es decir, que no fuera susceptible a las variables del ambiente (temperatura y humedad). Por otro lado, debía ser un material que no fuera tóxico para el paciente, no resultara incómodo al momento de colocarlo y que tuviera suficiente intensidad en la imagen de IRM para identificarlo. De acuerdo a las características mencionadas anteriormente, se optó por utilizar una perla de *benzonatato* ubicada al frente de la rótula.

Finalmente, a partir de las consideraciones anteriores se determinaron los valores de los parámetros de la secuencia de pulsos mostrados en resumen en la tabla 4.1.

El tiempo de repetición  $T_R$  y el tiempo de eco  $T_E$ , fueron ajustados para obtener una secuencia de pulsos ponderada en  $T_1$  lo que redujo la duración de la secuencia y permitió aumentar el número de excitaciones a dos (NEX=2) y por consiguiente aumentar la relación señal-ruido de las imágenes (SNR).

Tabla 4.1. Parámetros de la secuencia de pulsos de IRM.

Parámetro	Valor
TE	8.3 ms
TR	633 ms
Número de excitaciones (NEX)	2
Matriz (MX)	512 x 512
Número de rebanadas (NS)	20
Tamaño del pixel	312.5 x 312.5 $\mu$ m
Grosor de la rebanada (ST)	4 mm
Tiempo del Scan	~4 min

### 4.3. Espectroscopia de $^{31}\text{P}$ de Fémur.

Al igual que en Imagenología, en Espectroscopia se tiene el problema de pérdida de señal debido a las propiedades de relajación del hueso. En este caso las magnitudes de  $T_1$  y  $T_2$  para RM de  $^{31}\text{P}$  son de 10.1 s y 179  $\mu\text{s}$ , respectivamente [25].

Asimismo, la concentración de fósforo en el cuerpo humano es menor, en más de un orden de magnitud, que la de hidrógeno, por lo que se obtiene menor cantidad de señal en cada experimento que en el caso de una imagen de hidrógeno de RM.

El tamaño del volumen seleccionado fue maximizado cuidando que se ubicara dentro del hueso trabecular y que pudiera ser utilizado para cualquier paciente independientemente de la longitud de su fémur, ya que los pacientes, al ser infantes, presentaban tallas muy variadas. Ya que adquisición del espectro es inherentemente tridimensional y que éste se mantuvo constante en todos los estudios, la amplitud del pico de HA en el espectro representa un valor de Densidad volumétrica de Mineral Ósea (DMO). La secuencia de pulsos utilizada para espectroscopia, *Image Selected In-Vivo Spectroscopy (ISIS)* requiere la selección de un volumen relativamente grande para adquirir el espectro satisfactoriamente [34,35] por lo que se determinó el tamaño del volumen del espectro sin comprometer el tiempo de la adquisición de 12 min aproximadamente, ni el número de puntos (NP) de la señal igual a 2048.

Previo a la adquisición del espectro de  $^{31}\text{P}$  se obtuvieron imágenes localizadoras en los 3 planos ortogonales (axial, sagital y coronal) para ubicar el volumen de interés ( $VOI_{P^{31}}$ ) como se aprecia en la figura 4.1 el cual fue ubicado en la tercera parte distal del fémur de la pierna derecha de los pacientes con un tamaño de 25 mm x 25 mm x 150 mm.

Posteriormente, se sintonizó manualmente la antena de fósforo  $^{31}\text{P}$  P-140 (figura 4.2) por medio de los potenciómetros mostrados en la figura 4.3 hasta obtener una curva centrada en cero similar a la que se muestra en la figura 4.2.

Consecutivamente, se procedió a la adquisición del espectro mediante una secuencia de pulsos *ISIS* la cual consiste en la aplicación conjunta de 3 gradientes magnéticos ortogonales para la selección del volumen deseado.

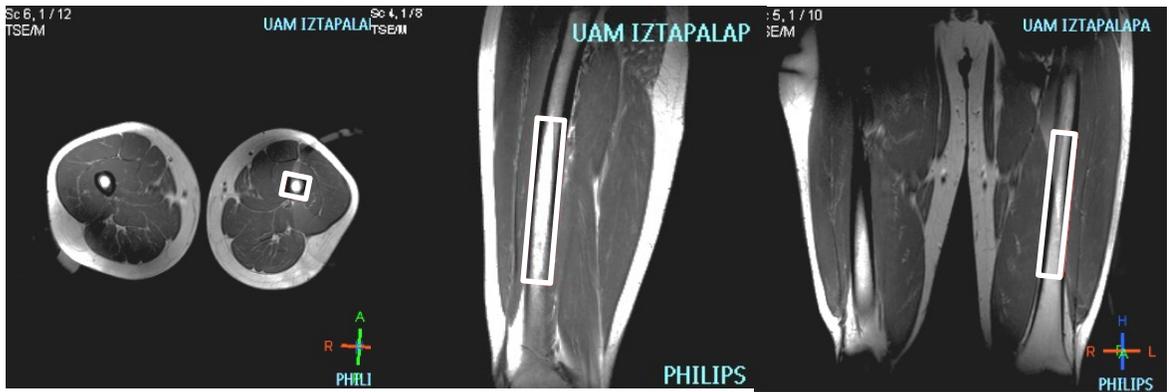


Fig. 4.1. Ubicación del volumen de interés ( $VOI_{P_{31}}$ ) para la adquisición del espectro de  $^{31}P$ .

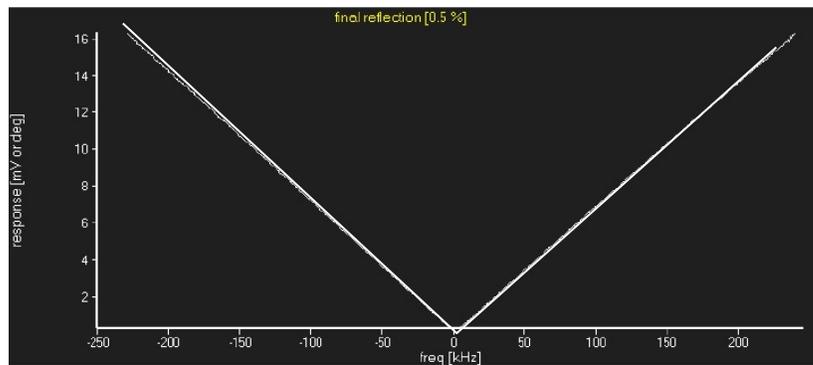


Fig. 4.2. Curva de sintonización de la antena de fósforo.

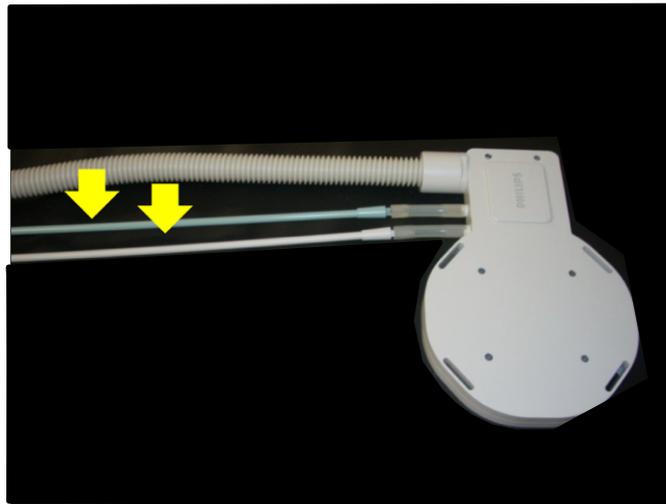


Fig. 4.3. Antena de fósforo  $^{31}P$ ; Philips P-140. Las flechas señalan los potenciómetros para sintonización.

Finalmente se obtuvieron los espectros de  $^{31}\text{P}$  con los parámetros de adquisición que se muestran en resumen en la tabla 4.2.

*Tabla 4.2. Parámetros de los valores de la secuencia para espectroscopia de  $^{31}\text{P}$ .*

Parámetro	Valor
TE/TR	0.0956/4500 ms
NSA	128
BW	3000 Hz
NP	2048
APsize	25 mm
RLsize	25 mm
FHsize	150 mm
VOL	93750 mm <sup>3</sup>
Tiempo del Scan	~12 min

Donde: TE es el tiempo de eco, TR es el tiempo de repetición, NSA es el número de adquisiciones, BW es el ancho de banda de la RF, NP es el número de puntos de la señal adquirida (y muestreada); APsize, RLsize y FHsize es el tamaño del vóxel en las direcciones Antero-Posterior, Derecha-Izquierda y Pies-Cabeza, respectivamente y VOL es el volumen del vóxel en mm<sup>3</sup>.

Como se mencionó antes, el tiempo de la secuencia juega un papel muy importante en este estudio debido a que los pacientes son infantes y suelen tener menos paciencia que un adulto. Aunque esta metodología pretende ser totalmente no invasiva, una posible alternativa es el uso de sedante durante la adquisición. Se recomienda que el paciente llegue al estudio con sueño ya que podría ayudar a evitar el movimiento.

#### **4.4. Protocolo clínico de RM en pacientes con ODR.**

Tomando en cuenta los criterios descritos anteriormente se procedió a realizar el estudio en pacientes voluntarios con osteodistrofia renal valorados mediante biopsia ósea

por el Laboratorio de Investigación en Nefrología y Metabolismo Mineral Óseo del Hospital Infantil de México “Federico Gómez” en la Ciudad de México.

Cada estudio de RM se realizó en una única sesión por paciente siguiendo el procedimiento que se describe a continuación:

1. Se colocó un phantom como referencia a la altura de la rótula.
2. Se llevó a cabo la adquisición de imágenes ponderadas en T1 de fémur distal, fémur proximal y columna lumbar con las antenas de rodilla, cardiaca y columna, respectivamente.
3. Se efectuaron 3 secuencias localizadoras para planear la adquisición del espectro con la antena cardiaca en la parte distal del fémur.
4. Se realizó la adquisición del espectro de fósforo  $^{31}\text{P}$  del fémur distal.

Tiempo total aproximado del estudio por paciente: 30 minutos.

El protocolo clínico de este estudio fue revisado por un comité de ética y supervisado por el comité científico del Centro Nacional de Investigación en Imagenología e Instrumentación Médica (Ci3M) de la UAM-Iztapalapa.

#### **4.5. Medición de la Densidad de Matriz Ósea ( $\rho$ ).**

Para la medición de la densidad de matriz ósea se utilizaron imágenes de RM adquiridas en plano sagital luego de una inversión de la escala de grises. Esta inversión se tuvo que realizar debido a que el hueso posee un tiempo de relajación  $T_2$  muy corto (propio del estado sólido) y por lo cual se obtiene una señal aproximadamente nula proveniente del mismo. Al realizar dicha inversión esta ausencia de señal se resalta obteniendo intensidades hiper-intensas en las estructuras más densas (hueso mineralizado).

La densidad de la matriz ósea ( $\rho$ ) se calculó mediante la sumatoria de los valores de intensidad de un volumen de interés ( $VOI_h$ ) de hueso trabecular del fémur en las imágenes de IRM dividida entre el número de vóxeles seleccionados. El tamaño del  $VOI_h$

se mantuvo constante en todos los casos (20 mm x 5 mm x 20 mm). Esta medición posee unidades de intensidad por voxel (la cual podría también expresarse en  $\text{int}/\text{cm}^3$ ).

El diagrama de bloques del cálculo de la densidad de matriz ósea se muestra en la figura 4.4 el cual se describe a continuación: se seleccionan las imágenes dónde se pueda observar claramente el hueso trabecular del fémur distal. Posteriormente, se realiza la inversión de la escala de grises (negativo). A continuación se selecciona el  $\text{VOI}_h$  el cual consiste en una matriz de 3 dimensiones con valores de intensidades en escala de grises. Seguidamente, se busca la ubicación de la referencia en una de las imágenes y se calcula el promedio de las intensidades. Finalmente, se procede al cálculo del promedio de las intensidades del VOI y se divide entre el valor promedio de las intensidades de la referencia; al resultado se le define como densidad de matriz ósea ( $\rho$ ) con unidades de intensidad/voxel.

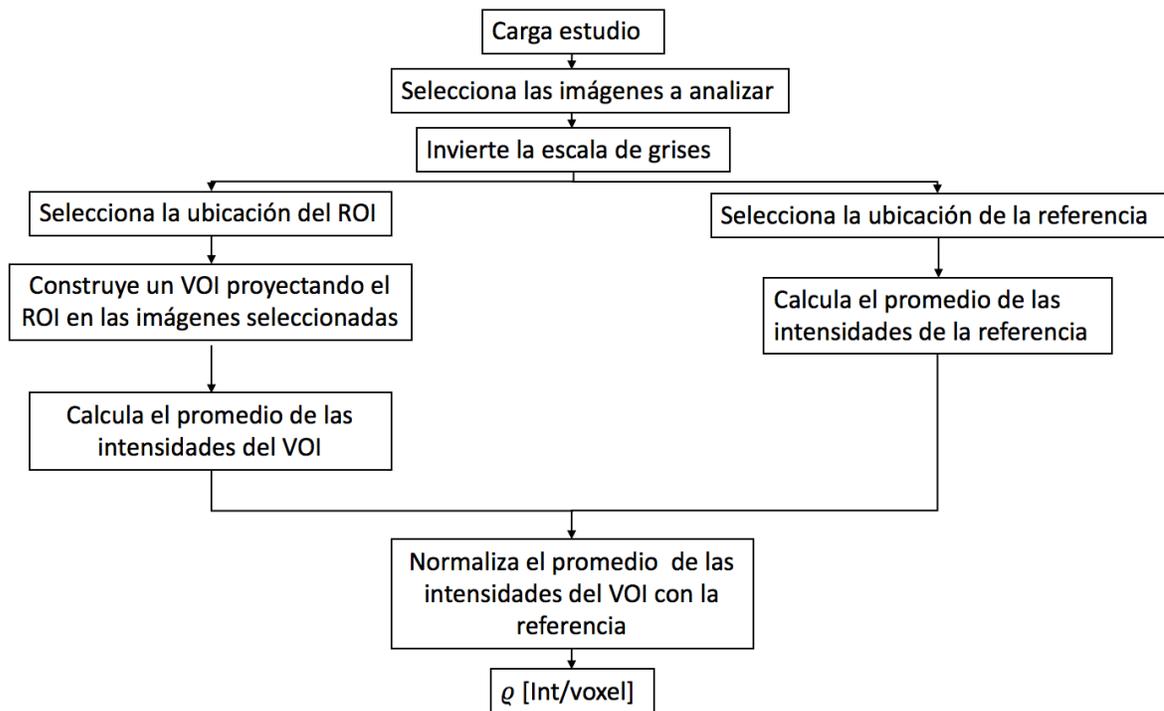


Fig. 4.4. Diagrama de bloques del cálculo de la densidad de matriz ósea.

Adicionalmente, se desarrolló una interfaz gráfica con MATLAB (figura 4.5) con el objeto de que dicha medición pudiera ser efectuada por cualquier usuario de forma simple.

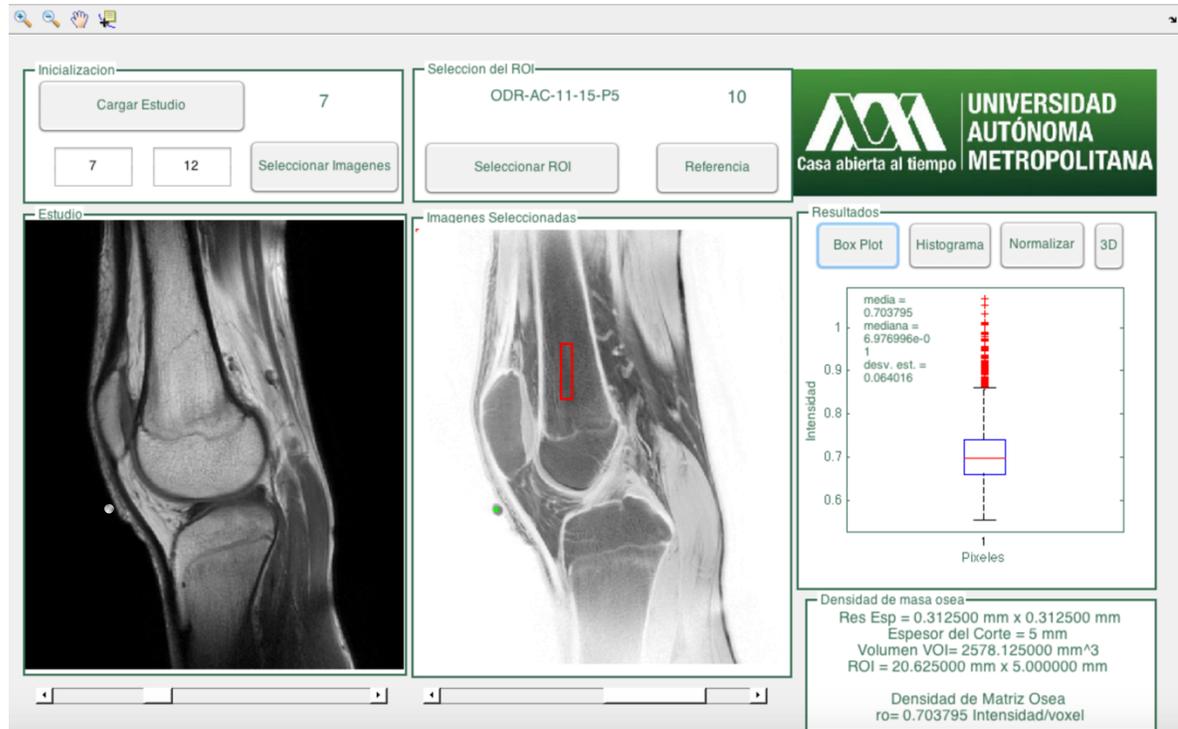


Fig. 4.5. Interfaz Gráfica con MATLAB para la medición de la densidad de matriz ósea

#### 4.6. Medición de la Densidad Mineral Ósea (DMO).

Se analizaron los espectros de  $^{31}\text{P}$  con el software del equipo de IRM SpectroView para las mediciones de la densidad mineral ósea (DMO) donde se efectuó la sustracción de línea de base y corrección de fase.

En el espectro de  $^{31}\text{P}$  se tomó el valor de la amplitud del pico aproximado a las 0 ppm del espectro, dado que es donde se encuentra la frecuencia de resonancia de la Hidroxiapatita y de la fosfocreatina (PCr).

## **4.7. Índice de mineralización ósea (IMO).**

A continuación se propone un tercer parámetro llamado Índice de Mineralización Ósea (IMO) y se define como el producto de la densidad de mineral óseo y la densidad de matriz ósea, denotando el grado de mineralización ósea o bien la cantidad de matriz mineralizada. El IMO está entonces dado por:

$$IMO = (DMO)(\rho) \quad (4.2)$$

## **4.8. Análisis Estadístico.**

### **4.8.1. Estadística descriptiva.**

Se calcularon medidas de tendencia central de las características demográficas de los pacientes que participaron en el estudio, así como de las mediciones con RM.

### **4.8.2. Estadística analítica o Inferencial.**

Se realizó un análisis de curva ROC (Receiver Operating Characteristic) para estimar la efectividad de predicción de enfermedades de bajo remodelado (osteopenia/osteomalacia) en niños con trasplante renal, así como parámetros cuantitativos de desempeño de la clasificación como sensibilidad, especificidad y área bajo la curva ROC.

## 5. RESULTADOS.

Posteriormente al diseño de la secuencias de pulsos y métodos experimentales de RM se llevó a cabo la aplicación de la metodología en pacientes con ODR. En este capítulo se presentan y analizan los resultados obtenidos en la etapa experimental y se estiman algunos parámetros de hueso trabecular con RM.

### 5.1. Población de Estudio y Biopsia Ósea.

De un total de 30 pacientes aproximadamente, 5 accedieron a participar en el estudio, de los cuales, el resultado de uno de ellos fue eliminado debido a los artefactos por movimiento en las imágenes de RM y ausencia de señal en el espectro de  $^{31}\text{P}$  obteniendo finalmente un total de 4 estudios completos de imagen y espectro.

Adicionalmente se incluyeron 3 sujetos sanos de edades similares a los pacientes buscando parear algunos de los pacientes con sujetos sanos para la calibración de los parámetros y comparación individual así como entre ambos grupos. La demografía de los pacientes y sujetos sanos se muestran en la figura 5.1.

Tabla 5.1. Demografía de los sujetos sanos y los pacientes con ODR incluidos en el estudio.

Parámetro	Valor
Edad de los sujetos sanos (prom $\pm$ DS)	23 $\pm$ 7.93 años
Edad de los pacientes (prom $\pm$ DS)	15.2 $\pm$ 4.27 años
Sexo de los sujetos sanos (n, %)	
Masculino	2 (66.6%)
Femenino	1 (33.3%)
Sexo de los pacientes (n, %)	
Masculino	1 (25%)
Femenino	3 (75%)
Periodo desde la biopsia ósea de los pacientes hasta el estudio (prom $\pm$ DS)	21 $\pm$ 1.81 meses

Los parámetros histomorfométricos de la biopsia ósea transiliaca de los pacientes que participaron en este estudio se muestran a continuación en la tabla 5.2:

Tabla 5.2. Valores de los parámetros histomorfométricos de las biopsias óseas.

PARÁMETROS ESTRUCTURALES					
	P-01	P-02	P-03	P-04	Valores Normales
Ct.Pf.Wi ( $\mu\text{m}$ ) = ancho cortical	740.94	441.92	<b>351.26</b>	<b>368.04</b>	406.28-893.98
Ct.B.Ar ( $\text{mm}^2$ ) =área de hueso cortical	2.27	<b>1.55</b>	<b>1.11</b>	1.6	1.57-2.83
Ct.Po (%) = porosidad de la cortical	<b>1.72</b>	<b>3.03</b>	<b>11.64</b>	7.6	3.53-8.87
N. Ot en Ct = No. de osteocitos en el hueso cortical por $\text{mm}^2$	154	<b>74.22</b>	141.33	173.55	100.29-185.59
BV/TV (%) = volumen óseo/volumen de tejido	23.03	<b>13.39</b>	<b>27.84</b>	19.3	19.22-25.58
Tb.Th ( $\mu\text{m}$ ) = grosor trabecular	<b>48.81</b>	69.19	68.63	86.81	59.78-94.62
Tb.N /mm = número de trabéculas	4.71	<b>1.93</b>	4.05	<b>2.22</b>	2.35-3.65
PARÁMETROS ESTÁTICOS DE FORMACIÓN ÓSEA					
OS/BS (%) = superficie de osteoide/superficie ósea	<b>36.88</b>	<b>52.45</b>	<b>46.61</b>	<b>109.52</b>	10.67-36.71
Ob.S/BS (%) = superficie de osteoblastos/superficie ósea	10.46	8.61	11.41	11.68	6.47-12.51
O. Th ( $\mu\text{m}$ ) = grosor del osteoide	<b>9.95</b>	6.05	<b>12.19</b>	<b>13.55</b>	5.84-8.98
OV/BV (%) = volumen de osteoide/volumen óseo	<b>7.88</b>	4.84	<b>9.14</b>	<b>17.91</b>	0.99-5.01
PARÁMETROS DINÁMICOS DE FORMACIÓN ÓSEA					
MS / BS (%) = superficie mineralizando /superficie ósea	<b>2.34</b>	<b>3.84</b>	6.99	7.09	4.77-14.39
MAR ( $\mu\text{m}/\text{día}$ ) = velocidad de agregación normal	<b>0.44</b>	<b>0.44</b>	0.7	<b>0.31</b>	0.46-1.12
MLT (días) = tiempo de la mineralización	<b>352.34</b>	<b>185.83</b>	<b>120.35</b>	<b>659.77</b>	11.5-25.26
Omt (días) = tiempo de mineralización del osteoide	<b>22.35</b>	<b>13.63</b>	<b>17.31</b>	<b>42.72</b>	5.8-12.52
BFR/BS [ $\mu\text{m}^3/(\mu\text{m}^2 \cdot \text{año})$ ] = velocidad de formación del hueso	<b>3.8</b>	<b>6.23</b>	17.98	<b>8.21</b>	12.03-39.57
PARÁMETROS DE RESORCIÓN ÓSEA					
ES/BS (%) = superficie ósea erosionada	<b>1.25</b>	<b>4.96</b>	<b>3.64</b>	12.72	11.04-22.9
Oc. S/BS (%) = superficie de osteoclastos/superficie ósea	<b>0.27</b>	0.71	1.03	<b>2.03</b>	0.56-1.28
<b>Diagnóstico del Médico Especialista</b>	OP/OM	OP	OP/OM	OP/OM	

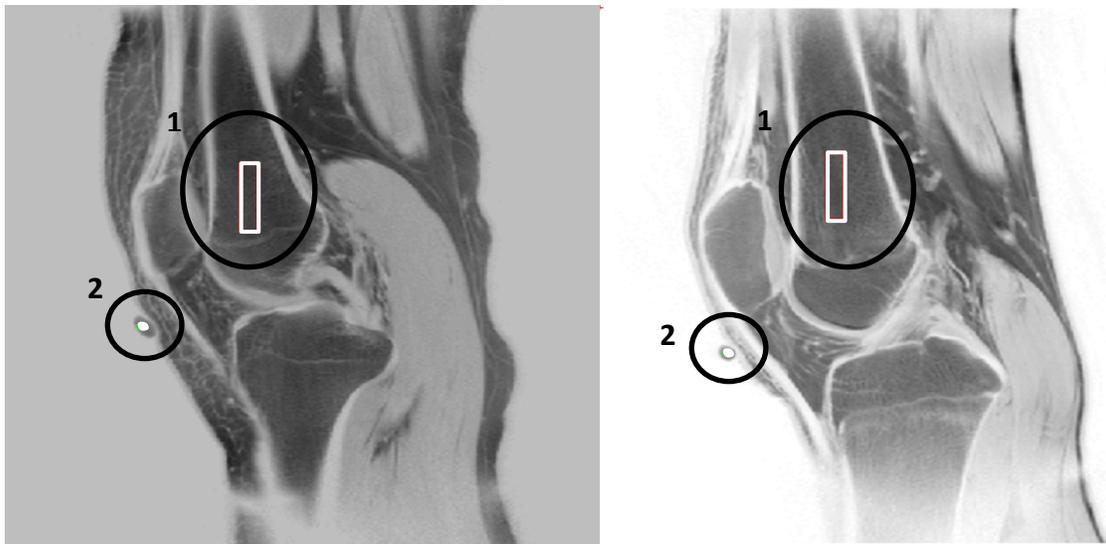
Los valores en negritas representan valores fuera del rango normal. El rango normal corresponde al intervalo del valor control  $\pm$  desviación estándar. Se resalta el parámetro OV/BV del paciente con OP para enfatizar que se encuentra dentro de los valores normales y tiene menor valor que los demás pacientes. Ya que este parámetro denota la relación del volumen de matriz ósea sin mineralizar con respecto a la mineralizada se concluye que la insuficiente matriz ósea del paciente con OP se encuentra mineralizada.

El diagnóstico de los pacientes determinado por biopsia ósea manifestó que los 4 pacientes presentaban Osteopenia, de los cuales 3 exhibían también Raquitismo/Osteomalacia. En la tabla 5.3 se indica la condición de cada paciente con las abreviaturas **OP** para osteopenia y **OP/OM** para osteopenia + osteomalacia.

## 5.2. Resultados de IRM de fémur.

En la figura 5.1 se muestra una imagen representativa de IRM de fémur con la escala de grises invertida en plano sagital de uno de los pacientes con ODR así como una imagen del sujeto sano. Se puede observar la presencia del material de referencia cerca de la rótula de la rodilla. Asimismo se observa la región que se seleccionó para la medición de  $\rho$ .

Los estudios de IRM se cargaron en la interfaz gráfica de MATLAB para la medición de la densidad de matriz ósea  $\rho$  obteniendo los resultados que se muestran en la tabla 5.3.



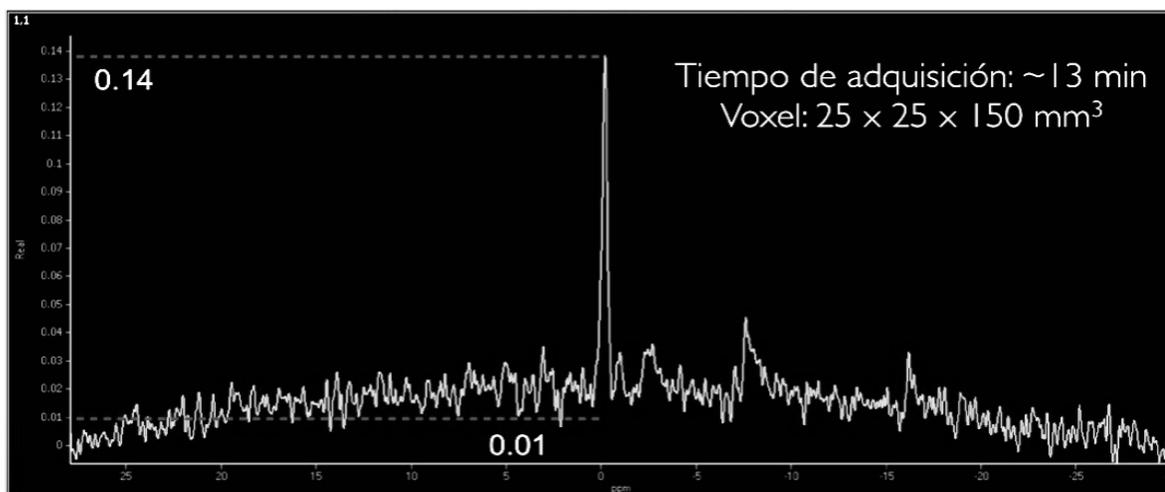
*Fig. 5.1. (Izquierda) Imagen de IRM de fémur de un sujeto sano.*

*(derecha) Imagen de IRM de fémur de un paciente con ODR.*

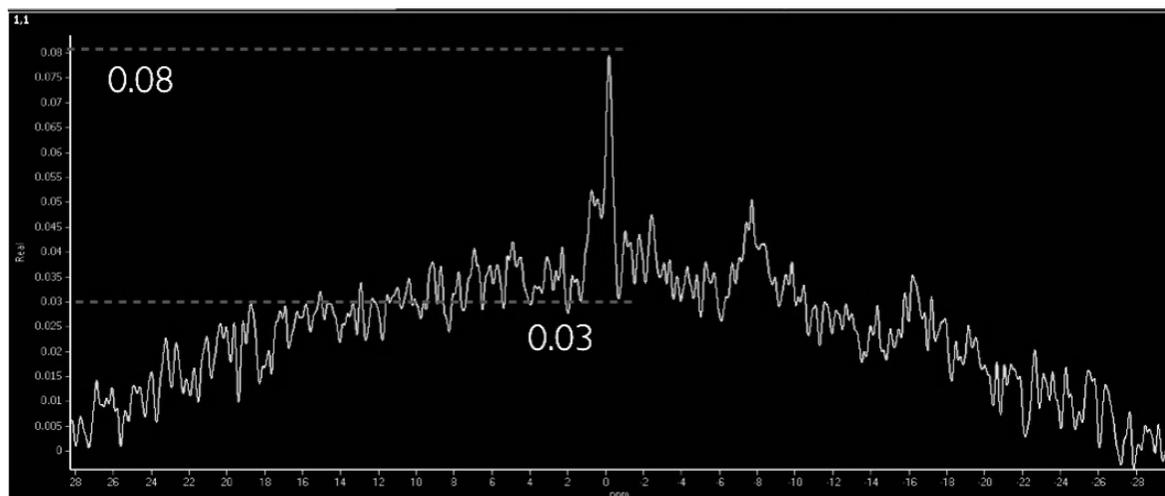
*La región 1 muestra el volumen de interés  $VOI_h$  de hueso trabecular  
y la región 2 el material de referencia.*

### 5.3. Resultados de ERM de $^{31}\text{P}$ de fémur.

Una vez procesado el espectro de fósforo  $^{31}\text{P}$  se procedió a cuantificar la amplitud del pico de Hidroxiapatita ubicado aproximadamente en 0 ppm del espectro. En la figura 5.2 se muestran el espectro de un paciente sano y de un paciente con ODR.



(a)



(b)

Fig. 5.2. (a) Espectro de  $^{31}\text{P}$  del paciente sano.

(b) Espectro de  $^{31}\text{P}$  de un paciente con ODR.

Tabla 5.3. Parámetros óseos estimados con RM.

Paciente	Edad (años)	Género	$\rho$ [Int / voxel]	DMO [u.a.]*	IMO**[u.a.]
<b>S-01</b>	32	M	1.22	0.130	15.85
<b>S-02</b>	20	M	0.98	0.0575	5.65
<b>S-03</b>	17	F	0.66	0.120	7.92
Prom $\pm$ SD	23 $\pm$ 7.93		0.9533 $\pm$ 0.281	0.1025 $\pm$ 0.039	9.8 $\pm$ 5.35
<b>P-01 (OP/OM)</b>	10	F	0.99	0.105	10.395
<b>P-02 (OP)</b>	17	F	0.78	0.120	9.36
<b>P-03 (OP/OM)</b>	14	F	0.90	0.075	6.75
<b>P-04 (OP/OM)</b>	20	M	0.67	0.045	3.015
Prom $\pm$ SD	15.2 $\pm$ 4.27		0.8350 $\pm$ 0.1396	0.091 $\pm$ 0.03	7.38 $\pm$ 3.28

\*Amplitud del pico a 0 ppm; \*\*Valores multiplicados por  $10^{-2}$ .

Se realizó una comparación gráfica entre los valores de los pacientes y los sujetos sanos. La figura 5.3 muestra dicha comparación para cada uno de los parámetros obtenidos.

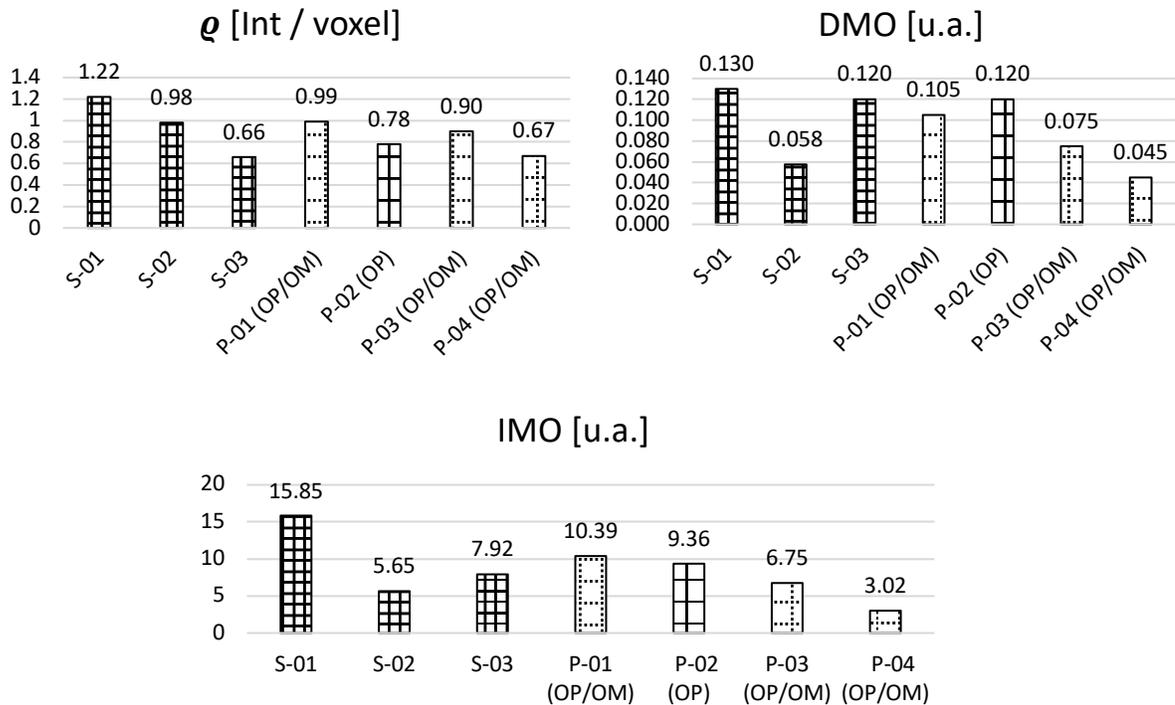


Figura 5.3. valores de  $\rho$ , DMO e IMO de los pacientes y sujetos sanos. Los patrones en las barras representan la condición ósea de cada sujeto.

## 5.4. Evaluación de la capacidad diagnóstica.

En la figura 5.4 se muestran los valores de  $\rho$  vs DMO de los pacientes y los sujetos sanos. Se puede observar como los datos se encuentran distribuidos de forma dispersa haciendo difícil la separación o bien la clasificación de los mismos. Sin embargo, estos parámetros deberían poder clasificarlos en 4 posibles condiciones óseas: normal o sano, osteopenia, osteomalacia y osteopenia + osteomalacia.

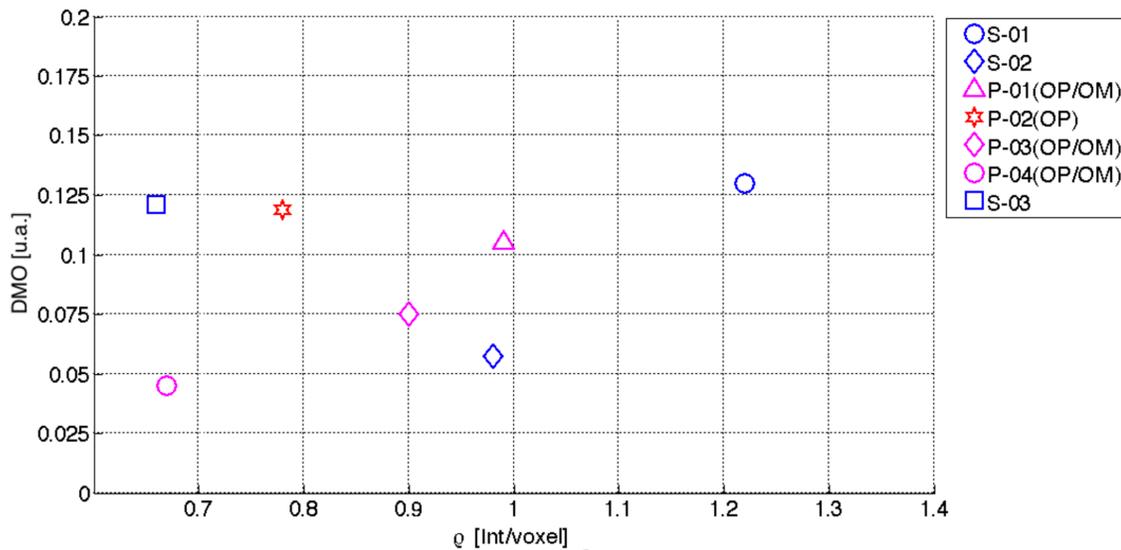


Fig. 5.4. Valores de  $\rho$  y DMO de los pacientes y de los sujetos sanos.

Para determinar los valores óptimos que pudieran clasificar los puntos en las distintas condiciones óseas se realizó un análisis de curva ROC para cada parámetro. En dichos análisis se hizo variar un umbral de clasificación y se determinó la sensibilidad y la especificidad en cada valor distinto del umbral para luego graficarlos como se muestran en la figura 5.5. Los puntos A-F corresponden a distintos valores del umbral para cada parámetro.

El punto de corte óptimo, es decir, el punto de la curva ROC con mayor capacidad predictiva y mínimo error, se determinó identificando el punto que tuviera la mínima distancia con respecto a la esquina superior izquierda ya que en esa posición se ubica el punto de corte ideal que posee sensibilidad = 1 y especificidad = 1 (o de igual manera 1 - especificidad = 0). Dicha distancia se calculó mediante la siguiente ecuación:

$$d = \sqrt{(1 - \text{sensibilidad})^2 + (1 - \text{especificidad})^2} \quad (5.1)$$

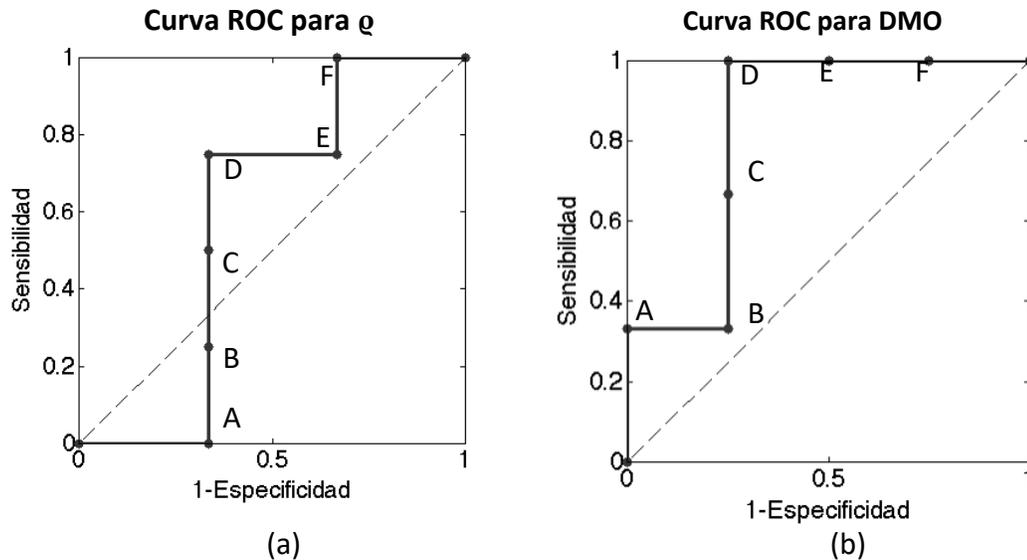


Figura 5.5. (a) Curva ROC para diagnóstico de Osteopenia.

A, B, C, D, E, F :  $q < 0.665, 0.726, 0.839, \mathbf{0.945}, 0.986, 1.104$ .

(b) Curva ROC para diagnóstico de Osteomalacia.

A, B, C, D, E, F :  $DMO < 0.0513, 0.0663, 0.0901, \mathbf{0.0111}, 0.0119, 0.125$ .

En base a este criterio se identificaron los puntos C y D de la curva ROC para OP y OM, respectivamente como los valores críticos para la ubicación de ambos umbrales. Estos puntos corresponden a los valores de  $q = \mathbf{0.945}$  y  $DMO = \mathbf{0.111}$ .

En la figura 5.6 se muestran gráficamente los umbrales que se determinaron a partir del análisis anterior.

Se determinó el área bajo la curva ROC (AUC) para ambos parámetros,  $q$  y DMO, encontrando un resultado muy pobre de  $AUC_q = \mathbf{0.5796}$  para el diagnóstico de Osteopenia y un valor aceptable de  $AUC_{DMO} = \mathbf{0.7815}$  para el diagnóstico de

Osteomalacia. En la figura 5.6 se muestran los datos clasificados mediante los umbrales derivados del análisis de curva ROC.

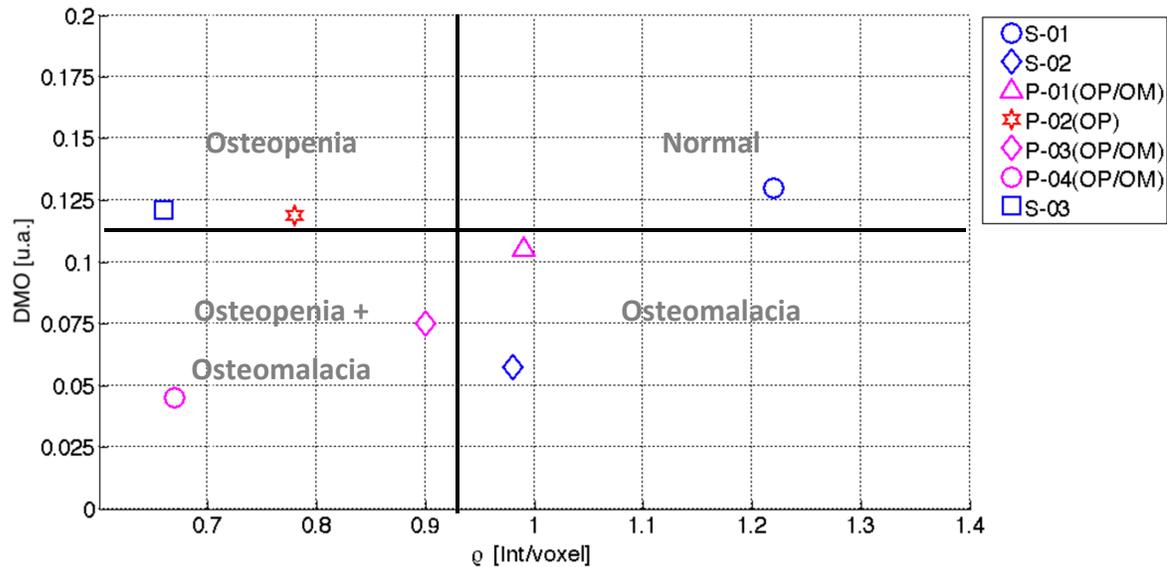


Figura 5.6. Umbrales de clasificación obtenidos mediante el análisis de curva ROC con  $q = 0.945$  y  $DMO = 0.111$ .

En resumen, el diagnóstico de *Osteopenia*, con esta metodología, posee un bajo valor predictivo debido a que el área bajo la curva ROC de la densidad de matriz ósea  $AUC_q$  fue de apenas 0.5796 mientras que para el diagnóstico de *Osteomalacia*, la metodología obtuvo mayor capacidad predictiva ya que en este caso el  $AUC_{DMO}$  fue de 0.7815.

## 6. DISCUSIÓN.

De acuerdo con los resultados obtenidos con esta metodología y como se observa en la figura 5.6, los pacientes pueden ser clasificados en 4 posibles estados de mineralización ósea utilizando 2 umbrales, uno para DMO y otro para  $\rho$ .

Como se puede observar en esta misma figura dos de los sujetos sanos se encontraron por encima del umbral para el DMO mientras que uno de ellos se encontró por debajo del mismo, mostrando un falso negativo.

Por otro lado, 3 de los pacientes se encontraron por debajo del umbral y el paciente P-02 fue clasificado como sano correctamente, ya que este último no presentaba osteomalacia. Este resultado es consistente con el diagnóstico emitido por la biopsia ósea, mostrando así 3 verdaderos negativos y un verdadero positivo.

Finalmente, con estos datos se concluye que la técnica desarrollada para el diagnóstico de *Osteomalacia* presenta una sensibilidad de 100% y especificidad de 75%.

Para el caso del diagnóstico de *Osteopenia*, uno de los pacientes se encontró por encima del umbral mostrando un evidente falso negativo, mientras que uno de los sujetos sanos se encontró por debajo del umbral, en este caso un falso positivo. Todos los demás casos se determinaron como verdaderos positivos lo que resultó en una sensibilidad de 75% y especificidad de 66%.

Al calcular el IMO se encontró que el mayor valor corresponde a un paciente sano y los menores valores a los pacientes con mayor deficiencia según el diagnóstico del médico especialista, sin embargo debido a la dependencia de la certeza de los 2 parámetros anteriores la información que proporciona este índice no es suficiente para concluir el diagnóstico o la condición ósea del sujeto si se usa únicamente este criterio. No obstante si se puede mejorar la certeza de los 2 factores del IMO se podría tener una medida adicional con información relevante en el diagnóstico.

Los valores aceptables de sensibilidad y especificidad para un buen diagnóstico clínico son de por lo menos un 80%. De manera general se elige una prueba muy sensible cuando

es preferible tener falsos positivos en lugar de falsos negativos por el contrario de una prueba muy específica donde es preferible tener falsos negativos en lugar de falsos positivos. Los valores óptimos de una técnica diagnóstica son de 100% en ambos casos.

Una de las causas principales de la baja capacidad diagnóstica de la metodología con IRM es la resolución espacial de la imagen. El hueso trabecular está constituido de laminas entrecruzadas creando una red compleja la cual se puede analizar mediante imágenes de resonancia magnética. Sin embargo, especialmente para imágenes adquiridas *in vivo* la baja resolución espacial con la que se cuenta requiere de técnicas más sofisticadas de las que comúnmente se aplican en la práctica clínica. Estos problemas se potencializan cuando el objeto de estudio es una estructura de menor tamaño que las dimensiones del vóxel, como en el caso del hueso trabecular, lo cual da lugar a *efectos de volúmenes parciales de hueso* (BVF) [36]. La presencia de hueso trabecular en proximidad con la médula ósea resulta en una modificación de la susceptibilidad magnética del hueso trabecular lo cual complica la visualización de las trabéculas individuales y por lo tanto la clasificación de los vóxeles de hueso y médula ósea.

Aunque las trabéculas, típicamente de 100-200  $\mu\text{m}$  de grosor, son de menor tamaño que las dimensiones del vóxel (312.5 x 312.5 x 4000  $\mu\text{m}$ ), la intensidad de éste representa una medida promedio de la señal adquirida de los spins excitados dentro del vóxel que puede variar dependiendo de la cantidad de médula ósea presente dentro del mismo. La mayoría de los trabajos reportados utilizan imágenes adquiridas *in vitro* o con tiempos de adquisiciones muy largos, equipo y antenas especializadas en contraste con este trabajo donde se utilizó únicamente componentes y accesorios de uso clínico común.

Otra posible causa del bajo rendimiento en la metodología con IRM es el hueso seleccionado para el estudio. La probabilidad de una fractura en el paciente con osteopenia aumenta si existe una reducción de matriz ósea y la mayor incidencia de este tipo de fracturas se presentan en el radio, vertebras, cabeza del fémur y cadera. Aunque el metabolismo de mineral óseo se presente de forma similar en todos los huesos se pueden encontrar pequeñas diferencias entre la mineralización de los mismos, inclusive entre las partes de un mismo hueso.

Por otra parte, la espectroscopia *in vivo* de  $^{31}\text{P}$  es utilizada exclusivamente para analizar músculo esquelético, hígado y algunas veces encéfalo, de modo que resulta bastante inusual analizar el hueso. Sin embargo cada vez se han encontrado más aplicaciones que sugieren el desarrollo de software y hardware para espectroscopia de  $^{31}\text{P}$  en los equipos clínicos actuales y aunque ésta no sea común, está comercialmente disponible con el fabricante (Philips).

Aunque en esta primera aplicación de la metodología se hayan encontrado resultados menores a los deseables, ésta puede ser utilizada para evaluar otro hueso donde se presente mayor evidencia de la deficiencia cuando existe un padecimiento óseo, como en el radio, vertebras o en la cresta iliaca de donde se extrae la biopsia. Sin embargo, para adquirir el espectro de fósforo se requiere de un vóxel suficientemente grande (2.5 cm x 2.5 cm x 15 cm aproximadamente) por lo que ni la cresta iliaca ni las vertebras podrían ser evaluadas con esta metodología, pero el radio si.

Estas consideraciones sugieren que la metodología de RM desarrollada en esta tesis podría ser utilizada para determinar la existencia de un padecimiento óseo de bajo remodelado e identificarlo.

Como trabajo futuro se pretende aplicar técnicas de procesamiento digital de imágenes en las obtenidas en este estudio para clasificar los vóxeles en médula ósea y hueso trabecular para realizar mediciones micro-estructurales y compararlos con los obtenidos mediante su biopsia ósea.

## 7. CONCLUSIONES.

La biopsia ósea es la técnica diagnóstica con máxima certeza conocida para la osteodistrofia renal, sin embargo ésta resulta muy invasiva para el paciente y requiere de equipo especializado y de un estudio complejo. La novedad de este trabajo es el desarrollo de una metodología no invasiva basada en imagenología por resonancia magnética y espectroscopia por resonancia magnética para el diagnóstico de enfermedades óseas provocadas por una insuficiencia renal crónica en humanos, así como la definición de un índice capaz de diferenciar entre un paciente con baja densidad de matriz ósea (osteopenia), con baja densidad mineral ósea (osteomalacia), con ambos padecimientos o uno en condiciones normales.

En base a los resultados obtenidos se concluye que la metodología aún no puede ser validada pero que hay evidencias de que puede ser mejorada.

En resumen, este trabajo destaca el potencial de la resonancia magnética como una nueva técnica no invasiva, no destructiva, no ionizante e inherentemente tridimensional para cuantificar la densidad de mineral y matriz ósea *in vivo* en humanos así como cambios estructurales del hueso asociados a la enfermedad metabólica ósea.

La principal aportación de este trabajo es la demostración de que esta metodología es aplicable a seres humanos ya que solo se cuenta con evidencias en modelos con ratas. Es importante considerar que los pacientes que se analizan anualmente mediante biopsia ósea son relativamente pocos y que el proceso de reclutamiento de pacientes puede tardar hasta un año o incluso más tiempo.

Es posible que en el futuro, se implementen secuencias especiales en los equipos clínicos con supresión tanto de agua como de grasa al mismo tiempo y/o con tiempos de eco ultra cortos ( $\sim 10 \mu\text{s}$ ) para obtener mayor señal proveniente del hueso y así un mayor contraste entre médula y trabéculas.

Hasta el momento sigue siendo de suma importancia desarrollar una técnica no invasiva y no ionizante como alternativa a la biopsia ósea.

## REFERENCIAS

- [1] D. Díaz-Barriga, M. Medeiros *et al.*, “Evaluación del metabolismo óseo pre y postrasplante renal en niños y adolescentes,” *Bol Med Hosp Infant Mex*, vol. 70, no. 2, pp. 116–123, (2013).
- [2] C. Jarava, “Estudio de la Osteodistrofia Renal. La edad como factor independiente. Utilidad diagnóstica de los marcadores del remodelado óseo” *Nefrología Vol. XX Número 4*, (2000).
- [3] W. Ganong, *Fisiología médica*, vol. 447, 2006. pp. 365.
- [4] J. S. Khurana, *Bone Pathology*. Second edition, 2009, pp. 7.
- [5] F. H. Velásquez-Forero, “Histomorfometría de la biopsia ósea previo marcaje y procesada sin descalcificar,” *Patol. Rev. Latinoam. Vol.*, vol. 47, no. 2, pp. 108–117, (2009).
- [6] J. B. Cannata, C. Gómez, et al. “Osteodistrofia renal: clasificación y concepto actual” *Nefrología*, Vol. XV, (1995).
- [7] V. Sellares, M. Rodríguez, R. Pérez, y J. B. Cannata, “De la osteodistrofia renal a las alteraciones del metabolismo óseo y mineral asociado a la enfermedad renal crónica: Evolución de un concepto,” *Nefrologia*, vol. 27, no. 5, pp. 527–533, (2007).
- [8] M.W. Abdullah, El-Kishawi and A. M. El-Nahas, “Renal Osteodystrophy: Review of the Disease and its Treatment,” *Saudi J Kidney Dis Transpl.*, vol. 17, no. 3, pp. 373–382, (2006).
- [9] M. Serrano, A. González, C. Díaz, and J. B. Cannata, “Aspectos de interés sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la osteodistrofia renal,” *Biseden*, vol. 1, pp. 16–21, (1997).
- [10] J. B. Cannata, A. Weruaga, C. Gómez Alonso, “Osteodistrofia renal: diagnóstico y tratamiento”, *Nefrología Vol. XVIII* (1998).

- [11] G. B. Spasovski, "Bone biopsy in the diagnosis of renal osteodystrophy", *Sec. Biol. Med. Sci. MASA*, XXV, 1-2, p. 83-93 (2004).
- [12] KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes, "Clinical Practice Guideline Update for the Diagnosis, Evaluation, Prevention, and Treatment of Chronic Kidney Disease—Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD)" (2017).
- [13] T. M. Link, "The founder's lectura 2009: advances in imaging of osteoporosis and osteoarthritis" *Skeletal Radiol* (2010) 33:943-955, (2010).
- [14] N. Bossio, "Densitometria Mineral Ósea por Tomografía Computada", *RAAO- vol. LIV - núm 2- 2015*, (2015).
- [15] J. Griffith, "New Imaging Modalities In Bone", *Curr Rheumatol Rep* 13:241-250, (2011).
- [16] R. M. L. Ramos, J. A. Armán, N. A. Galeano, A. Mu, J. M. G. Gómez, and J. Gredilla, "Absorciometría con rayos X de doble energía . Fundamentos , metodología y aplicaciones clínicas," vol. 54, no. 5, pp. 410–423, (2015).
- [17] H.H. Bolotin, "DXA in vivo BMD methodology: an erroneous and misleading research and clinical gauge of bone mineral status, bone fragility, and bone remodelling", *Bone* 41:138-154, (2007).
- [18] Y. Wu et al., "Water- and fat-suppressed proton projection MRI (WASPI) of rat femur bone," *Magn. Reson. Med.*, vol. 57, no. 3, pp. 554–567 (2007).
- [19] T. M. Link et al., "Changes in calcaneal trabecular bone structure assessed with high-resolution MR imaging in patients with kidney transplantation," *Osteoporos. Int.*, vol. 13, no. 2, pp. 119–129 (2002).
- [20] F. W. Wehrli, M. B. Leonard, P. K. Saha, and B. R. Gomberg, "Quantitative high-resolution magnetic resonance imaging reveals structural implications of renal osteodystrophy on trabecular and cortical bone," *J. Magn. Reson. Imaging*, vol. 20, no. 1, pp. 83–89 (2004).
- [21] Y. Wu et al., "Bone Matrix Imaged In Vivo by Water and Fat Suppressed Proton Projection MRI (WASPI) of Animal and Human Subjects" *J. Magn. Reson. Imaging*, 31(4) 954-963 (2010).

- [22] H. Cao et al., "Quantitative  $^{31}\text{P}$  NMR spectroscopy and  $^1\text{H}$  MRI measurements of bone mineral and matrix density differentiate metabolic bone diseases in rat models," *Bone*, vol. 46, no. 6, pp. 1582–1590, (2010).
- [23] C. E. Brown, J. R. Allaway, K. L. Brown, and J. H. Battocletti, "Noninvasive Evaluation of Mineral Content of Bone without Use of Ionizing Radiation," vol. 33, no. 2, pp. 227–236, (1987).
- [24] C. E. Brown, J. H. Battocletti, R. Srinivasan, J. R. Allaway, J. Moore, and P. Sigmann, "In vivo  $^{31}\text{P}$  nuclear magnetic resonance spectroscopy of bone mineral for evaluation of osteoporosis," *Clin. Chem.*, vol. 34, no. 7, pp. 1431–1438, (1988).
- [25] M. D. Robson, P. D. Gatehouse, G. M. Bydder, and S. Neubauer, "Human Imaging of Phosphorus in Cortical and Trabecular Bone In Vivo," *Magn. Reson. Med.*, vol. 51, no. 5, pp. 888–892, (2004).
- [26] H. Cao, J. L. Ackerman et. al. Quantitative bone density measurement by water and fat suppressed proton projection MRI (WASPI) with polymer calibration phantoms, *Magn. Reson. Med.* 60(6): 1433-1443, (2008).
- [27] Y. Wu et al., "Multinuclear solid-state three-dimensional MRI of bone and synthetic calcium phosphates," *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.*, vol. 96, no. 4, pp. 1574–8, (1999).
- [28] A. C. Seifert et al., "Bone mineral  $^{31}\text{P}$  and matrix-bound water densities measured by solid-state  $^{31}\text{P}$  and  $^1\text{H}$  MRI," *NMR Biomed.*, vol. 27, no. 7, pp. 739–748, (2014).
- [29] A. M. Parfitt, S. Qiu, and D. S. Rao, "The mineralization index — A new approach to the histomorphometric appraisal of osteomalacia," vol. 35, pp. 320–325, (2004).
- [30] F. Bloch, "Nuclear Induction", *Phys. Rev.* 70, 460–474, (1946).
- [31] E. L. Hahn, "Spin Echoes" *Phys. Rev.* 80, 580 (1950).
- [32] Z. H. Cho, J. P. Jones y M. Singh; "Foundations of medical Imaging"; Ed. Wiley-Interscience Pub. New York, (1993).

- [33] C. D. Jordan, M. Saranathan, N. K. Bangerter, B. A. Hargreaves, and G. E. Gold, "Musculoskeletal MRI at 3.0 T and 7.0 T: A comparison of relaxation times and image contrast," *Eur. J. Radiol.*, vol. 82, no. 5, pp. 734–739, (2013).
- [34] R. J. Ordidge, A. Connelly, and J. A. B. Lohman, "Image-selected in Vivo spectroscopy (ISIS). A new technique for spatially selective nmr spectroscopy," *J. Magn. Reson.*, vol. 66, no. 2, pp. 283–294, (1986).
- [35] S. Schaefer et al., "Nuclear Magnetic Resonance Imaging-Guided Phosphorus-31 Spectroscopy of the Human Heart," *J. Am. Coll. Cardiol.*, vol. 12, no. 6, pp. 1449–1455, (1988).
- [36] S. Hwang, F. Wherli, Estimating Voxel Volume Fractions of Trabecular Bone on the Basis of Magnetic Resonance Images Acquired In Vivo, John Wiley & Sons, Inc. Vol. 10, 186-198 (1999).
- [37] J. V. Almada, "Osteoporosis, osteopenia y osteomalacia," *Ortho-tips* Vol. 6 No. 1. (2010).

## APÉNDICE

### A.1. Posicionamiento de la antena de Fósforo P-140.

La antena de fósforo P-140 es una antena de superficie la cual posee 2 posibles orientaciones. Es muy importante que la antena permanezca paralela al campo magnético  $B_0$  del equipo en todo momento durante el estudio. Al ser una antena plana tiene 2 posibles orientaciones y frecuentemente se confunde el lado correcto para adquirir el espectro. En la figura A.1 se muestra la manera correcta de posicionar a antena P-140 para la adquisición de un espectro de  $^{31}\text{P}$  de hígado. La antena cuenta con un marcador interno para localizarla en la imagen de IRM. Se recomienda posicionar el volumen de interés a la misma altura que el marcador para maximizar el SNR. La profundidad de penetración de la antena es aproximadamente la mitad del diámetro de la antena.



Figura A.1. Posicionamiento de la antena de fósforo para adquisición de espectro  $^{31}\text{P}$  de hígado.

## GLOSARIO

**Hueso.**- Matriz ósea mineralizada.

**Osteoide.**- Matriz ósea no mineralizada.

**Tejido óseo.**- Ambos tipos de hueso así como los tejidos blandos concomitantes, como la médula ósea.

**OV/BV.**- Relación entre el volumen del osteoide y el volumen del hueso. Relación del volumen de la matriz ósea no mineralizada y la matriz ósea mineralizada.

**Isótopos.**- átomos de un mismo elemento, cuyos núcleos tienen una cantidad diferente de neutrones, y por lo tanto, difieren en número másico.

**Osteomalacia.**- grupo de trastornos en los que existe mineralización defectuosa de la recién formada matriz ósea del esqueleto. Se reserva el uso de este término para referirse a los trastornos de mineralización del esqueleto adulto.

**Raquitismo.**- Cuando la mineralización se encuentra disminuida en niños con esqueleto en crecimiento. En esta etapa se encuentra afectada la mineralización no sólo del hueso, sino también la matriz cartilaginosa de la placa de crecimiento.

**Osteopenia.**- Se caracteriza por la disminución en el número y calidad de las trabéculas óseas. Se puede decir que es una condición precursora de osteoporosis. Algunas veces, este término es usado para referirse a la condición anteriormente definida en cualquier tipo de población (ver osteoporosis).

**Osteoporosis.**- Enfermedad del esqueleto caracterizada por disminución de la matriz ósea y pobre calidad del hueso. Algunos autores utilizan el término "osteopenia" para referirse a ella en la población en general argumentando que en un inicio el término osteoporosis se definió para mujeres postmenopáusicas anglosajonas y teutonas. La diferencia primordial entre ésta y la osteopenia es sólo cuantitativa. En todo caso el tratamiento no difiere con el de la osteoporosis. [37]

**Vóxel.**- Unidad cúbica fundamental que compone un objeto tridimensional. Es equivalente al píxel en un objeto 2D.



Casa abierta al tiempo

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA

### ACTA DE EXAMEN DE GRADO

No. 00121

Matricula: 2143805432

ÍNDICE DE MINERALIZACIÓN  
ÓSEA POR RESONANCIA  
MAGNÉTICA EN PACIENTES CON  
OSTEODISTROFIA RENAL.

En la Ciudad de México, se presentaron a las 11:00 horas del día 13 del mes de junio del año 2019 en la Unidad Iztapalapa de la Universidad Autónoma Metropolitana, los suscritos miembros del jurado:

DR. EMILIO SACRISTAN ROCK  
DRA. MARA MEDEIROS DOMINGO  
DRA. VERONICA MEDINA BAÑUELOS

Bajo la Presidencia del primero y con carácter de Secretaria la última, se reunieron para proceder al Examen de Grado cuya denominación aparece al margen, para la obtención del grado de:

MAESTRO EN CIENCIAS (INGENIERIA BIOMEDICA)

DE: MARIO OMAR MATA CASTILLO

y de acuerdo con el artículo 78 fracción III del Reglamento de Estudios Superiores de la Universidad Autónoma Metropolitana, los miembros del jurado resolvieron:

— APROBAR —

Acto continuo, el presidente del jurado comunicó al interesado el resultado de la evaluación y, en caso aprobatorio, le fue tomada la protesta.

2143805432



*Mario Mata*

MARIO OMAR MATA CASTILLO  
ALUMNO

REVISÓ



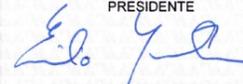
MTRA. ROSALIA SERRANO DE LA PAZ  
DIRECTORA DE SISTEMAS ESCOLARES

DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE CBI



DR. JESUS ALBERTO OCHOA TAPIA

PRESIDENTE



DR. EMILIO SACRISTAN ROCK

VOCAL



DRA. MARA MEDEIROS DOMINGO

SECRETARIA



DRA. VERONICA MEDINA BAÑUELOS

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA METROPOLITANA  
UNIDAD IZTAPALAPA  
DIVISIÓN DE CIENCIAS BÁSICAS E INGENIERÍA**



Casa abierta al tiempo

**ÍNDICE DE MINERALIZACIÓN ÓSEA  
POR RESONANCIA MAGNÉTICA EN PACIENTES  
CON OSTEODISTROFIA RENAL**

MAESTRÍA EN CIENCIAS (INGENIERÍA BIOMÉDICA)

ALUMNO:

I.F. MARIO OMAR MATA CASTILLO

ASESOR:

DR. EMILIO SACRISTÁN ROCK

SINODALES:

DR. EMILIO SACRISTÁN ROCK  
DRA. VERÓNICA MEDINA BAÑUELOS  
DRA. MARA MEDEIROS DOMINGO

CIUDAD DE MÉXICO, JUNIO 2019