

**ESTUDIO DE LA DENSIDAD
ÓSEA EN NIÑOS Y
ADOLESCENTES CON
AFECTACIÓN MODERADA Y
SEVERA POR PARÁLISIS
CEREBRAL**

Ángela Tatay Díaz.

*“Nuestra recompensa se encuentra en el esfuerzo y no en el resultado. Un
esfuerzo total es una victoria completa”*

Mahatma Gandhi

A mis hijos Eusebio, Antía, Gonzalo y Ángela, por quienes daría todo.

A mis padres, que me lo han dado todo.

1. INTRODUCCIÓN

1.1 PARÁLISIS CEREBRAL

- i. Recuerdo histórico y concepto**
- ii. Epidemiología**
- iii. Factores etiológicos**
 - A. FACTORES PRENATALES
 - B. FACTORES PERINATALES
 - C. FACTORES POSTNATALES
- iv. Clasificación clínica de la parálisis cerebral**
 - A. ALTERACIÓN MOTORA
 - A.1. Naturaleza y tipología del trastorno motor
 - PC Espástica
 - PC Disquinética
 - PC Atáxica
 - A.2. Funcionalidad motora
 - B. PATOLOGÍA ASOCIADA
 - C. PATRÓN DE DISTRIBUCIÓN
 - C.1. Distribución anatómica
 - C.2. Hallazgos en pruebas de Neuro-imagen
 - D. ETIOLOGÍA
- v. Curso clínico de la discapacidad motora**
 - A. PARÁLISIS CEREBRAL ESPÁSTICA
 - B. PARÁLISIS CEREBRAL DISQUINÉTICA
 - C. PARÁLISIS CEREBRAL ATÁXICA
- vi. Patología asociada**

1.2. FISIOPATOLOGÍA ÓSEA

1.2.1. ARQUITECTURA DEL HUESO

- i. Organización macroscópica
- ii. Estructura microscópica
- iii. Disposición de los diferentes elementos

1.2.2. FORMACIÓN ÓSEA

- i. Osificación intramembranosa. Osificación endcondral
- ii. Mineralización de la matriz
- iii. Modelado y remodelado óseo

1.2.3. FACTORES HUMORALES QUE INTERVIENEN EN EL CRECIMIENTO Y MINERALIZACIÓN ÓSEA

- i. Hormonas reguladoras del calcio
- ii. Hormonas sistémicas
- iii. Factores de crecimiento
- iv. Otros factores locales
- v. Iones

1.2.4. FACTORES REGULADORES DE LA MINERALIZACIÓN DEL ESQUELETO DURANTE LA INFANCIA Y LA ADOLESCENCIA

- i. Capital y pico de masa ósea
- ii. Factores determinantes de masa ósea

1.2.5. PATOLOGÍA DE LA MINERALIZACIÓN ÓSEA EN PEDIATRÍA

- i. Trastornos nutricionales
- ii. Alteraciones de la vitamina D
- iii. Secundaria al empleo de fármacos o agentes inhibidores de la mineralización
- iv. Secundaria a trastornos endocrinológicos
- v. Secundaria a defectos del colágeno, metabolismo y cromosomopatías

1.3. DETERMINACIÓN DENSIDAD MINERAL ÓSEA MEDIANTE TÉCNICAS DE IMAGEN

- i. Técnicas de medición de densidad mineral ósea
- ii. Elección de la técnica densitométrica
- iii. Determinación de la densidad mineral ósea en niños y adolescentes en Cirugía Ortopédica y Traumatología Infantil
- iv. DXA Pediátrica de fémur distal en la población con PCI

2. JUSTIFICACIÓN

3. HIPÓTESIS

4. OBJETIVOS

5. MATERIAL Y MÉTODO

5.1. POBLACIÓN A ESTUDIO

5.2. MÉTODO

5.2.1. MEDICIONES DE DENSIDAD MINERAL ÓSEA

5.2.2. EVALUACIÓN CLÍNICA

- i. Datos demográficos
- ii. Datos clínicos
 - Evaluación neurológica
 - Bipedestación
 - Ingesta diaria de calcio
 - Dificultad alimentación
 - Periodos de inmovilización previa
 - Fracturas patológicas previas
 - Tratamiento con fármacos antiepilépticos
- iii. Análisis antropométrico
 - Pliegue tricipital
 - Circunferencia miembro superior dominante
 - Peso
 - Longitud de la pierna

5.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

6. RESULTADOS

6.1. MEDICIÓN DENSIDAD MINERAL ÓSEA

6.2. EVALUACIÓN DATOS CLÍNICOS

6.3. EVALUACIÓN ANÁLISIS ANTROPOMÉTRICO

7. DISCUSIÓN

8. CONCLUSIONES

9. ANEXOS

9.1. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

9.2. TABLAS Y FIGURAS

10. BIBLIOGRAFIA

1. INTRODUCCIÓN

Una de las mejores formas de valorar el nivel de desarrollo de una sociedad es comprobar su grado de sensibilidad y de atención hacia sus niños. Atención no solamente encaminada a su protección, sino a su consideración como sujetos de derechos, que no la otorga el cumplimiento de una edad determinada sino que se tiene desde el mismo momento de nacer. La nueva representación social acerca de la Infancia ha facilitado que se asuma su presencia como categoría social con necesidades específicas, con capacidad para intervenir no sólo activamente sobre su propio desarrollo y sobre su entorno, sino para poder cambiarlo, impulsando el desarrollo de la propia sociedad.

La Parálisis Cerebral, que a pesar de los mejores Índices Sanitarios sigue presentando tasas estables de prevalencia, requiere esfuerzos diversificados en cuanto a la investigación y el tratamiento con un nuevo enfoque multidisciplinar en el manejo clínico en respuesta a sus especiales connotaciones desde el punto de vista médico, familiar y social.

En el año 2007 se creó, en el Hospital Infantil del Hospital Universitario Virgen del Rocío, la Unidad Multidisciplinar de Patología Neuromuscular en la Infancia para dar respuesta a estas necesidades especiales en pacientes complejos. El nuevo abordaje de la patología neuromuscular pone de manifiesto aspectos clínicos que, por encontrarse a caballo entre diferentes especialidades, habían sido abordados hasta la fecha de forma muy superficial. Desde la Sección de Cirugía Ortopédica y Traumatología Infantil y, a partir de la detección de ciertas complicaciones en el anclaje de diversos sistemas de osteosíntesis, comenzó a surgir la semilla de un interés creciente por la calidad ósea de los pacientes más severamente afectados.

1.1 PARÁLISIS CEREBRAL

i. Recuerdo histórico y concepto.

La primera descripción de Parálisis Cerebral la realizó Little¹ en 1861 vinculando las ideas de parto anormal, prematuridad y desarrollo de la deformidad. Esta descripción alcanzó tal relieve en la literatura que la Parálisis Cerebral se ha conocido también como Enfermedad de Little. La elaboración de una definición para la Parálisis Cerebral es un reto que lleva vigente desde el siglo XIX y los diversos

intentos han quedado recogidos en la literatura a lo largo de los años hasta la versión finalmente la consensuada en Abril de 2006² que reza:

“El término Parálisis Cerebral describe un grupo de trastornos permanentes del movimiento y la postura que provocan limitación de la actividad y que son secundarios a un daño puntual y no progresivo en el cerebro en desarrollo. Los trastornos motores de la Parálisis Cerebral se acompañan con frecuencia de alteraciones sensitivas, perceptivas, cognitivas, de la comunicación y el comportamiento, epilepsia y problemas secundarios a nivel del sistema musculoesquelético”

Esta definición excluye aquellas alteraciones transitorias del movimiento y la postura, pero reconoce la existencia de patrones cambiantes de afectación a lo largo de la vida de los individuos afectados. Así mismo incide sobre el carácter no progresivo de la lesión que provoca el daño inicial sobre el cerebro, de modo que una disfunción motora secundaria a una alteración cerebral de reconocido curso progresivo, no puede considerarse como Parálisis Cerebral.

La noción de alteración sobre un cerebro es desarrollo en clave en la comprensión del concepto de Parálisis Cerebral puesto que es lo que la diferencia de otras patologías fenotípicamente similares pero que son el fruto de lesiones en una etapa más tardía, cuando el desarrollo motor básico está relativamente bien establecido. La afectación motórica comienza con un retraso en la adquisición de hitos del desarrollo motor progresando hacia la limitación funcional en diversa cuantía en función del grado de afectación. La situación clínica del paciente con Parálisis Cerebral evoluciona con el paso del tiempo, el desarrollo motor, el aprendizaje la edad y las patologías asociadas.

ii. Epidemiología

A pesar de los avances en la comprensión, tratamiento y prevención de los acontecimientos que predisponen al daño cerebral, la Parálisis Cerebral continúa siendo la discapacidad más frecuente en la infancia. El avance en los cuidados obstétricos y neonatales aumentan la esperanza de reducir la morbilidad neurológica en los supervivientes.

Dada la diversidad de factores etiológicos que provocan Parálisis Cerebral, la prevalencia de la enfermedad varía en función de la literatura consultada, sin embargo resulta relativamente similar en todo el mundo. En Suecia en la década de los 80

existía una prevalencia de 2,4 recién nacidos vivos/1000³ que se modificó a 2,5/1000⁴ en la siguiente década; 2,3/1000⁵ en Atlanta y 1,6/1000⁶ en China. Si bien la prevalencia no se ha modificado prácticamente en los últimos 40 años, sí ha existido un cambio en cuanto a los patrones clínicos, tendiendo más hacia la diplejía y tetraplejía espástica en lugar de atetosis o hemiplejía⁷. Esta modificación se atribuye a un incremento en la supervivencia de recién nacidos de bajo peso con complicaciones perinatales y a un mejor manejo inicial de la isoimmunización Rh causa de lesión en los ganglios basales.

iii. Factores etiológicos.

Los factores etiológicos de la Parálisis Cerebral han sido objeto de múltiples estudios a lo largo de los años⁸. Es evidente que, aunque se consideren múltiples factores de riesgo, en una gran proporción de los casos son desconocidos. Análisis correlativos de amplias muestras de embarazos en poblaciones con Parálisis Cerebral han permitido reconocer que las causas prenatales tienen una contribución más importante de la que se preveía. Paradójicamente, combinaciones de antecedentes adversos similares o idénticos no conducen a una morbilidad uniforme.

La mayoría de los factores etiológicos puede clasificarse en función del periodo de tiempo en que se produce el insulto cerebral en: prenatal, perinatal y postnatal.

A) FACTORES PRENATALES

- Complicaciones placentarias (corionitis, placenta de bajo peso, infartos placentarios) que afectan el desarrollo fetal. El riesgo aumenta si existe historia previa de infertilidad⁹.
- Hemorragias del tercer trimestre.
- Proteinuria severa con preeclampsia o eclampsia.
- Infecciones materno-fetales intrauterinas (toxoplasmosis, rubeola, herpes simple).
- Patología materna con compromiso cardio-respiratorio severo. Traumatismo abdominal en la mujer embarazada¹⁰.
- Agentes tóxico/teralógicos por ingestión materna o medioambientales, tratamiento anticomicial durante el embarazo.

- Disposición genética. Historia familiar, déficit motor en hermanos mayores. Los factores genéticos están implicados en los síndromes atáxico, dipléjico y distónico no progresivos de origen no conocido con predisposición familiar¹¹.
- Malformaciones congénitas (lisencefalia, esquisencefalia, microcefalia primaria, porencefalia, etc).
- Edad gestacional igual o inferior a 32 semanas. La prematuridad es el antecedente más común de Parálisis Cerebral y la prevalencia de ésta se relaciona de forma inversamente proporcional con el peso al nacimiento. Estudios de niños prematuros nacidos entre finales de 1970 y mediados de 1980 mostraron que las tasas de prevalencia por cada 1000 recién nacidos vivos oscilaban entre el 8-10% en el grupo de bajo peso de 1500 a 2499 gr, y de 18-20% en los inferiores a 1500 gr¹².
- Retraso en el crecimiento intrauterino, deprivación fetal o malnutrición, anoxia crónica intrauterina.
- Edad materna elevada¹³. Embarazo múltiple¹⁴, la tasa de prevalencia por gestación es de 0,2% en embarazo simple, 1,5% en gemelos, 8,0% en trillizos y 43% para cuatrillizos.

B) FACTORES PERINATALES

- Asfixia perinatal intraparto. Utilizado el test de Apgar como una medida de asfixia, una puntuación de 3 a los 10 y a los 15 minutos equivale de un 10 a 15% de riesgo de padecer Parálisis Cerebral. Más del 75% de casos de Parálisis Cerebral tienen puntuaciones de Apgar normales¹⁵. Nelson y Ellemberg encontraron que puntuaciones iguales o menores a 3 al minuto se asociaban a un índice de supervivencia del 80% y una morbilidad de 1,7% a la edad de un año. Con las mismas puntuaciones a los 20 minutos, el índice de mortalidad alcanzó el 87% en el primer año y la morbilidad entre los supervivientes fue del 36%¹⁶.
- Complicaciones obstétricas. La naturaleza y el mecanismo patológico de las complicaciones obstétricas como antecedentes de Parálisis Cerebral han sido ampliamente debatidas^{17,18}. El índice de Parálisis Cerebral no excedía el 2% tras placenta previa, desprendimiento de placenta, hemorragia intraparto, prolapso de cordón, vuelta de cordón y parto por fórceps¹⁷. La vulnerabilidad de los niños prenatalmente comprometidos al estrés del parto hace que en ocasiones sea erróneo atribuir la Parálisis Cerebral a la asfixia intraparto¹⁹.

- Hemorragia intra-periventricular y/o infartos por hipoxia
- Enfermedad isoimmune o hemolítica del recién nacido
- Infecciones neonatales

C) FACTORES POSTNATALES

Las causas postnatales de Parálisis Cerebral se superponen en algunos casos con los grupos anteriores. El periodo de tiempo generalmente aceptado para designarse como Parálisis Cerebral postnatal comienza tras el periodo neonatal hasta antes de completarse la maduración cerebral postnatal, es decir, desde las 4 semanas hasta los 5 años¹⁸. Aunque los datos en la literatura son dispares, entre un 10-25% de casos de Parálisis Cerebral tienen origen postnatal⁵.

- Traumatismo craneoencefálico. Abuso infantil: “Síndrome Niño Zarandeado”
- Encefalopatías metabólicas
- Infecciones
- Eventos anóxicos prolongados (casi-ahogamiento)

iv. Clasificación clínica de la Parálisis Cerebral

El término Parálisis Cerebral engloba un amplio rango de presentaciones clínicas y de grados de limitación funcional. Es por ello que se hace imprescindible categorizar a los individuos que la padecen en diferentes grupos. Los propósitos de tal clasificación incluyen²:

- *Descripción*: detallando la naturaleza del problema y su grado de severidad.
- *Predicción*: con la finalidad de que los profesionales de la salud al cargo puedan tener en cuenta las necesidades actuales y futuras de los pacientes con Parálisis Cerebral.
- *Comparación*: establecer grupos homogéneos para comparar diferentes aspectos de la evolución, manejo y resultado de diferentes intervenciones.
- *Evaluación*: de la situación del paciente a lo largo de su vida con el fin de permitir la comparación entre momentos puntuales.

Tradicionalmente los esquemas de clasificación se realizan en base al patrón de distribución de la afectación motora, con la posibilidad de añadir modificadores que describen el tipo predominante de tono muscular o de alteración del movimiento

asociada. Sin embargo, ha quedado demostrado que tanto para el conocimiento de la patología, como para su posterior manejo, son imprescindibles datos adicionales para elaborar la clasificación.

Los componentes de un adecuado sistema de clasificación serían:

A. ALTERACIÓN MOTORA

A.1. Naturaleza y tipología del trastorno motor

PC Espástica

PC Disquinética

PC Atáxica

A.2. Funcionalidad motora

B. PATOLOGÍA ASOCIADA

C. PATRÓN DE DISTRIBUCIÓN

C.1. Distribución anatómica

C.2. Hallazgos en pruebas de Neuro-imagen

D. ETIOLOGÍA

A. ALTERACIÓN MOTORA

A.1. *Naturaleza y tipología del trastorno motor*

La clasificación se establece en función del tipo de alteración del tono o trastorno de movimiento dominante siguiendo las recomendaciones de la NINDS²⁰ de 2001, en: *espasticidad, distonía, coreoatetosis y ataxia*. El término “mixta” sólo debe ser empleado si se especifican las alteraciones que lo componen²¹.

Sin embargo, estas alteraciones no son estáticas, sino que pueden modificarse con el tiempo; esta variación no sólo es importante a la hora de tipificar o clasificar a cada paciente, sino que tiene implicaciones en cuanto al manejo clínico. Así, niños que en edades tempranas son clasificados como hipotónicos desarrollan hipertonia en visitas sucesivas; la rizotomía dorsal selectiva tiene indicación en un grupo seleccionado de pacientes con diplejía espástica del prematuro, y por el contrario estaría contraindicada en una Parálisis Cerebral de tipo distónica.

- Parálisis Cerebral Espástica

Caracterizada por un incremento del tono muscular y la presencia de reflejos patológicos, tanto reflejos exaltados, que en ocasiones se asocia a clonus que no cede

de forma espontánea; como signos de respuesta piramidal (Babinski). Este incremento del tono está caracterizado por un aumento de resistencia dependiente de la velocidad²². Presentan un posicionamiento patológico de los miembros inferiores en (1)rotación interna del fémur;(2)aducción de caderas y (3)pies en equino resultando en una posición “en tijeras”.

- Parálisis Cerebral Disquinética

Presenta movimiento involuntarios, incontrolados, recurrentes y en ocasiones estereotipados. Reflejos primitivos y tono muscular cambiante. La SCPE (Surveillance of Cerebral Palsy in Europe) ²¹ establece 2 subtipos, sin embargo, en muchas ocasiones la delimitación entre ambos es difícil, debiendo entonces emplear el término disquinética.

- Parálisis Cerebral Distónica

Asocia movimientos involuntarios, movimientos voluntarios distorsionados y posiciones anormales por contractura muscular mantenida (rotación lenta, extensión o flexión de determinados segmentos corporales) dando la impresión de hipoquinesia. El tono muscular es fluctuante pero en general caracterizado por hipertonia.

- Parálisis Cerebral Coreoatetósica

Asocia hiperquinesia e hipotonía. La corea se caracteriza por movimientos involuntarios rápidos, como fragmentados, mientras que en la atetosis los movimientos son contorsionantes, lentos y continuamente cambiantes.

- Parálisis Cerebral Atáxica

Cursa con alteración en la coordinación muscular, de forma que los movimientos se realizan con la precisión, fuerza o ritmo inadecuados. El patrón de movimiento anormal se caracteriza por: (1)alteración en la coordinación con falta de equilibrio y escaso control de posicionamiento en los movimientos dirigidos; (2)temblor lento de tipo intencional y (3)hipotonía.

A.2. Funcionalidad motora

Las consecuencias de la afectación de miembros superiores o inferiores en la capacidad funcional del individuo deben ser especificadas de forma independiente y determinadas según escalas objetivas de valoración²³.

La escala GMFCS (Gross Motor Function Classification System)²⁴ se emplea de forma habitual para clasificar a los pacientes con Parálisis Cerebral en uno de los 5 subgrupos definidos en función de su movilidad funcional o la limitación para realizar determinadas actividades. Esta escala, pese a haber probado su validez y fiabilidad, se mantiene estable en el tiempo y no muestra cambios en respuesta a una determinada intervención, así como tampoco es útil para clasificar a aquellos pacientes que utilizan algún tipo de dispositivo de ayuda para la marcha o silla de ruedas. La escala FMS (Functional Mobility Scale)²⁵ solventa estas dificultades puesto que describe la movilidad funcional en tres escenarios: domicilio (representando una distancia de 5 metros), en el colegio (50 metros) y en la comunidad (500 metros). De esta forma incrementa su sensibilidad frente a diferentes intervenciones manteniendo su validez y fiabilidad.

Existen diversas escalas para valorar la funcionalidad de las extremidades superiores: Bimanual Fine Motor Function Scale (BFMF)²⁶ y Manual Ability Classification System (MACS)²⁷, sin embargo, su uso no está tan extendido y su utilidad probada como la GMFCS. La SCPE escoge como escala más útil la BFMF porque (1) tiene en cuenta la posible existencia de asimetría en cuanto a la funcionalidad de la mano y (2) puede cumplimentarse exclusivamente con datos recogidos de la historia sin necesidad de examinar al paciente²¹.

Sin embargo, hasta la fecha no existen escalas que evalúen de forma integrada múltiples déficits. Los resultados de la valoración con las escalas GMFCS y BFMF están influidos en gran medida por la presencia/ausencia de afectación cognitiva asociada, por lo que no sólo describen la funcionalidad motora²⁸.

La presencia de disfunción bulbar y oromotora debe quedar recogida en la historia pese a no existir escalas que las valoren y cuantifiquen.

B. PATOLOGÍA ASOCIADA

En muchos individuos con Parálisis Cerebral la patología asociada al trastorno motor interfiere de forma más importante con la capacidad de realizar actividades de la vida diaria que el propio trastorno motor. La epilepsia, problemas visuales y auditivos, déficits cognitivos y alteraciones emocionales o del comportamiento, deben ser incluidos en la descripción de cada individuo afecto, indicando en la medida en que afectan la capacidad del individuo de participar en determinadas actividades. La información mínima que debe quedar recogida es:

- Afectación cognitiva.

- Afectación visual y auditiva. Indicar la presencia o ausencia de la afectación, clasificándolas como severa o no según: agudeza visual (<0,1 en ambos ojos tras la corrección) y pérdida de audición (mayor de 70 dB en el oído menos afecto tras la corrección).
- Epilepsia.

C. PATRÓN DE DISTRIBUCIÓN

C.1. Distribución anatómica

Las recomendaciones actuales en cuanto a la descripción de la distribución anatómica de la enfermedad incluyen la distinción de tres regiones anatómicas: tronco, extremidad superior y extremidad inferior, así como la diferenciación entre afectación uni o bilateral²¹. Incluso esta nueva descripción puede resultar engañosa puesto que muchos pacientes con Parálisis Cerebral de tipo principalmente unilateral pueden tener cierto grado de afectación en el lado contralateral, y de igual forma, una enfermedad de tipo bilateral puede cursar con distinto grado de afectación en cada lado. Si se emplean los términos habituales de diplejía o tetraplejía para describir las regiones anatómicas afectas, es imprescindible una matización en cuanto a la severidad de afectación de cada región respecto a las demás.

La alteración del patrón de marcha es un componente clave del trastorno motor de la Parálisis Cerebral, y es el resultado de la interacción entre los efectos de la lesión cerebral y las deformidades secundarias que acontecen en el sistema musculoesquelético²⁹. El análisis instrumentado de la marcha es una herramienta de gran valor para la descripción de la afectación de cada individuo, la planificación de intervenciones quirúrgicas y el análisis de los resultados de dichas intervenciones.

- Parálisis Cerebral Unilateral: Hemiplejía Espástica

La clasificación realizada por Winters³⁰ y colaboradores en el año 1987 ha sido adoptada de forma universal para la descripción de los patrones de marcha en la hemiplejía espástica y sienta las bases para la elaboración de algoritmos de tratamiento. Rodda y Graham amplían la clasificación original incluyendo parámetros sagitales que definen los cambios en el plano transversal durante la marcha^{31,32}.

- Parálisis Cerebral Bilateral: Diplejía/Tetraplejía Espástica

Los patrones de marcha en pacientes con afectación de tipo bilateral son mucho más complejos, variables y menos estandarizados que en los casos con afectación unilateral. Recientemente se ha desarrollado un nuevo sistema de

clasificación basado en parámetros cinemáticos del plano sagital, válido, fiable y clínicamente muy útil³³.

C.2. Hallazgos en pruebas de Neuro-imagen

En la actualidad, la correlación entre los hallazgos en las pruebas de neuro-imagen y la situación clínica es bastante débil; sin embargo, los avances en la tecnología de las pruebas de imagen así como el análisis cuantitativo del trastorno motor harán cambiar el panorama actual. En un estudio multicéntrico en Europa para el estudio de la Parálisis Cerebral³⁴ se examinaron 350 pruebas de resonancia magnética (RM) de una población de 430 pacientes. En un 71% de los pacientes con diplegía espástica se objetivó lesión de la sustancia blanca por prematuridad, incluyendo leucomalacia periventricular. Sin embargo en un gran número de pacientes el daño se restringe a la región posterior del cerebro. En la tetraplejía espástica los hallazgos en la RM son muy diferentes. Un 35% de los pacientes presenta lesiones en la sustancia blanca pero que, a diferencia de lo que ocurre en la diplegía, son extensas, y además asocian leucomalacia periventricular y otras lesiones cortico-subcorticales. Son este tipo de lesiones las que provocan la mayor severidad de afectación en la tetraplejía con GMFCS niveles IV y V, la ausencia de movimientos a nivel de miembros superiores y los déficits en comunicación y aprendizaje. En los pacientes hemipléjicos, el 27% estaban originados por infartos a nivel de la arteria cerebral media y en un 34% por leucomalacia periventricular de distribución asimétrica.

D. ETIOLOGÍA

Dado que resulta evidente que en muchos casos la Parálisis Cerebral tiene un origen multifactorial y que, hasta en un 30% de los casos, no existe causa identificable, sería poco realista la categorización en función del factor etiopatogénico.

v. Curso clínico de la discapacidad motora

Tal y como quedaba recogido en la definición del término Parálisis Cerebral, la lesión neurológica inicial no es progresiva, si bien da lugar a una patología caracterizada por sufrir cambios en cuanto a la funcionalidad motora a lo largo del crecimiento del paciente. La historia natural puede verse como una suma competitiva

de líneas de desarrollo favorables y adversas representadas por el potencial innato preservado, por una parte, y los déficits orgánicos y sus consecuencias secundarias, por el otro.

Los primeros años están marcados por signos neurológicos cambiantes mientras que continúa el proceso de maduración aberrante del sistema nervioso central. Pese a que el desarrollo está limitado y retrasado por la lesión cerebral, la maduración trabaja a favor de nuevas suplencias funcionales. La espasticidad y disquinesia tienden a evolucionar gradualmente con una aparente intensificación de los signos clínicos como parte de su curso natural. Cuando la lesión cerebral está circunscrita a un área pequeña, la compensación funcional continúa durante muchos años a pesar de la existencia de una paresia espástica u otro tipo de desorden del movimiento. En los casos de lesiones mayores, la función motora permanece detenida.

En la infancia, las manifestaciones clínicas cambiantes están relacionadas con las secuelas musculoesqueléticas derivadas de un déficit neurológico establecido³⁵⁻³⁷. El desarrollo de estas complicaciones es más temprano y frecuente en niños con mayor grado de afectación, y progresan rápidamente durante las fases aceleradas de crecimiento como la adolescencia, provocando una serie de limitaciones mecánicas de la movilidad con el consecuente deterioro funcional. A la progresión del hándicap motor se añade la discapacidad psico-social que reducen el avance del desarrollo natural conduciendo al fracaso para conseguir las expectativas máximas o a un fracaso de la función^{38,39}.

- **PARÁLISIS CEREBRAL ESPÁSTICA**

Tras el estadio hipotónico inicial, la espasticidad aparece generalmente alrededor de los 6 meses^{38,40}. Un tono significativamente aumentado o la persistencia de la hipotonía durante 1 año, sugieren generalmente una disfunción neuromuscular severa. Las características clínicas del comportamiento motor patológico en la Parálisis Cerebral espástica pueden considerarse como (1) tono aumentado y anormalmente distribuido, (2) desviaciones posturales bajo la influencia de reflejos desinhibidos, (3) ausencia, falta de desarrollo o retraso en el control de los mecanismos posturales y (4) paresia espástica con incapacidad para realizar movimientos voluntarios controlados³⁸.

El desbalance muscular conduce al desarrollo de contracturas a nivel miotendinoso, dejando una impronta sobre el crecimiento esquelético. El riesgo de

deformidades óseas y articulares está directamente relacionado con la severidad del desequilibrio muscular espástico^{36,40}.

A.1. Hemiplejia espástica.

El estadio hipotónico inicial es generalmente corto, y con frecuencia inapreciable. El diagnóstico se suele realizar durante el primer año de vida, salvo en los casos con afectación muy leve.

La perspectiva para la marcha es ampliamente favorable, comienzan entre los 18 y 21 meses y a la edad de 3 años prácticamente la mayoría de pacientes afectados alcanzan la deambulación³⁸. Las características principales de la marcha hemiparética son la desproporción en la longitud del paso y fase de apoyo, espasticidad del complejo gastro-sóleo con ausencia o disminución del apoyo del talón en el inicio de la toma de contacto y un despegue de los dedos inefectivo. La contractura del tendón de Aquiles y las deformidades a nivel del pie, particularmente el equino o equino-varo, son las complicaciones más frecuentes.

La postura anormal de la extremidad superior incrementa durante la realización de actividades físicas. Su funcionalidad depende del grado de paresia y "feedback" sensitivo. El déficit sensitivo cortical es una característica única de este subtipo clínico y debe ser sospechado cuando el niño tiende a ignorar el brazo hemiparético. Pueden existir contracturas de los pronadores del antebrazo y de los flexores de codo y muñeca; el pulgar adductus y la hiperextensión de la articulación metacarpofalángica con flexión de las interfalángicas de los dedos, son características de la mano espástica. A pesar de la limitación funcional, estos pacientes alcanzan la autonomía en las actividades de la vida diaria salvo que los déficits cognitivos y perceptivos interfieran con el aprendizaje y adquisición de habilidades.

De forma constante existe un hipodesarrollo de las extremidades hemiparéticas, que no suele ser proporcional a la extensión de la paresia espástica, pero que tiende a ser mayor si se asocia a un déficit sensitivo. El retraso en la aparición de los centros de osificación del carpo sugiere la existencia de un fenómeno trófico neurológico⁴¹.

A.2. Diplejia espástica.

La hipotonía es seguida de espasticidad generalmente en la segunda mitad del primer año. Una hipertonía extensora precoz dominante puede cambiar a un tono flexor excesivo en una etapa tardía³⁸.

El curso del desarrollo motor y las limitaciones funcionales finales son muy variables. En un estudio prospectivo de niños con diplejía espástica, el control de la sedestación a los 2 años fue un buen signo predictivo de deambulación. Los niños que a la edad de 4 años no consiguen la sedestación, no alcanzaron la deambulación posteriormente. De igual forma, la persistencia de reflejos primitivos más allá de los 18 meses implicó un peor pronóstico en cuanto a capacidad de deambulación. La capacidad de deambulación se estabiliza a la edad de 7 años, de manera que si un niño no deambula a esta edad con toda probabilidad no lo hará nunca³⁸. Aproximadamente el 20% de los niños precisaron ayudas ortésicas para la marcha y un 15% terminaron empleando la silla de ruedas de forma constante debido a la severidad de la disfunción neuromuscular, déficit intelectual o ambos⁴². El estudio de Badell-Ribera concluye que el control motor en la sedestación y el gateo al año y medio y dos años predice el potencial ambulatorio en los niños dipléjicos⁴³.

Las desviaciones posturales se deben a distintos grados de afectación de las diferentes articulaciones de los miembros inferiores. La postura espástica característica varía en función de la edad: en el niño pequeño predomina la postura extensora en tijera, postura flexora en el niño en edad escolar deambulante y, rotación interna de la extremidad inferior, genu valgo, pies plano-valgo y oblicuidad pélvica en el adolescente³⁷. El desbalance muscular espástico severo o las contracturas de los flexores y aductores de cadera conducen a una persistencia de la coxa-valga infantil y anteversión femoral. La subluxación, displasia acetabular adquirida y posterior luxación de la cadera se suceden, particularmente en los niños no deambulantes severamente afectados^{35,37,40}. La oblicuidad pélvica y la escoliosis son consecuencias inevitables de la luxación de cadera unilateral. La escoliosis progresiva puede comprometer la capacidad y la comodidad en la sedestación, la realización de actividades bimanuales y el estado cardio-respiratorio por enfermedad pulmonar restrictiva.

Los niños con diplejía espástica tienen generalmente un control adecuado de miembros superiores. Sin embargo, en ocasiones puede existir una disfunción neurológica leve y asimétrica con aumento leve del tono, incoordinación y temblor fino intencional. Desde el punto de vista de la discapacidad física, la autonomía en las actividades de la vida diaria tiene unas expectativas razonables, sin embargo, los logros funcionales dependen también del estado cognitivo⁴².

A.3. *Tetraplejia espástica.*

Debido a la existencia de lesiones cortico-subcorticales asociadas a las de sustancia blanca, este subtipo clínico tiene la más alta incidencia de minusvalía física severa. Sin embargo, y dado que la extensión de la lesión inicial es muy variable, existe un espectro de casos leves a severos con diferencias considerables en cuanto al resultado funcional final³⁸.

Los signos y síntomas precoces, el curso evolutivo y las anomalías en la bipedestación y la marcha son similares a las de los niños dipléjicos, pero las complicaciones musculoesqueléticas son más frecuentes y severas debido a la extensa discapacidad motora^{35,36}. Como en la diplejía, el control de la sedestación a los 2 años y la supresión de los reflejos primitivos a los 18 meses, son indicadores pronósticos positivos para la adquisición de potencial de ambulación⁴². Aproximadamente la cuarta parte de los niños con tetraparesia espástica no serán nunca deambulantes y son dependientes para su cuidado por la asociación de la afectación a nivel de ambas extremidades, déficit cognitivo o ambos. Alrededor de un tercio de los niños pueden caminar sólo con ayudas ortésicas; algunos de ellos son deambulantes limitados a la comunidad. Un tercio adicional del grupo está levemente afectado y tienen mínima o ninguna restricción para la marcha y otras actividades de la vida diaria. Como regla general, los niños que caminan independientemente o con ayudas ortésicas tienen un adecuado control motor de las extremidades superiores para ser independientes en otras áreas de la funcionalidad motora, pero el resultado global en cuanto a funcionalidad está condicionado por el déficit cognitivos.

La luxación de cadera, en muchos casos bilateral, y la escoliosis neuromuscular severa son frecuentes y objeto de seguimiento exhaustivo en esta población de pacientes.

Como resultado de las lesiones del S.N.C. puede ocurrir una afectación supranuclear de los pares craneales inferiores. Dificultad en la succión y masticación, babeo y lenguaje disártrico son algunos de los signos clínicos de la parálisis pseudobulbar resultante^{44,45}.

- **PARÁLISIS CEREBRAL DISQUINÉTICA**

El neonato con encefalopatía bilirrubínica aguda es hipotónico en los primeros días, esto junto con la persistencia de los reflejos tónicos y de enderezamiento del

cuello del neonato, representan los signos iniciales de disfunción motora. Los movimientos extrapiramidales característicos no se hacen evidentes hasta los 12 meses y, ocasionalmente, hasta los 3 años.

La parálisis pseudobulbar disquinética afecta la deglución, masticación, fonación y articulación de las palabras, siendo el resultado un habla disártrica y con babeo. La parálisis de la mirada conjugada ascendente es un signo adicional en el kernicterus.

Al contrario que en otros tipos clínicos de Parálisis Cerebral, las extremidades superiores suelen estar más afectadas que las inferiores. Puede haber una combinación de varios tipos de disquinesia (distonía / coreo-atetosis) o la naturaleza del movimiento puede ser cambiante en el tiempo; así, la atetosis puede evolucionar a una distonía o a una combinación de ambas en la adolescencia. Durante la infancia raramente aparecen contracturas en la atetosis, ya que los movimientos involuntarios contribuyen a preservar la movilidad articular. En la distonía, donde las posturas fijas son mantenidas en el tiempo, la probabilidad de deformidades se incrementa.

El pronóstico para la deambulación es favorable en la mayoría de los casos. A pesar de que la marcha puede ser torpe y dificultosa, tres cuartas partes de los niños son deambulantes, y la mitad de ellos antes de los 3 años⁴².

- **PARÁLISIS CEREBRAL ATÁXICA**

El desarrollo motor precoz evoluciona normalmente a un ritmo muy lento en el tipo atáxico, sin embargo el pronóstico de la marcha a largo plazo es bueno. Los signos cerebelosos tienden a disminuir y la marcha y manipulación mejoran a lo largo de los años.

Los tipos rígido e hipotónico tienen peor pronóstico. La ausencia de control motor voluntario contribuye al desarrollo de complicaciones musculoesqueléticas. En la rigidez las deformidades son debidas al incremento del tono y el desbalance muscular neurogénico; el tono extensor severo generalizado provoca una restricción progresiva de la flexión de la cadera y rodilla limitando la sedestación en la silla de ruedas. En el tipo hipotónico la alineación postural y las deformidades están condicionadas por el efecto de la gravedad. La contractura en flexión, abducción y rotación externa de la cadera puede ser severa en niños que adoptan la postura de

rana. En algunos casos estas contracturas imposibilitan la colocación del niño en la silla de ruedas y pueden evolucionar hacia una luxación anterior de la cadera.

vi. Patología asociada

Para su mejor manejo, el niño con Parálisis Cerebral debe ser estudiado desde un enfoque multidisciplinar y no sólo como individuo, sino en el contexto de su familia y su comunidad⁴⁶. El médico aporta su conocimiento y experiencia como profesional, mientras que la familia incorpora la perspectiva de cómo el paciente se desenvuelve en los diferentes ambientes en que se mueve. Con la colaboración de ambos se establece un plan adecuado de cuidados y se optimiza el cumplimiento de los tratamientos.

- *Crisis epilépticas*

Aproximadamente el 30-50%^{47,48}, con frecuencia variable según los distintos tipos clínicos, de los pacientes con Parálisis Cerebral presentan un trastorno epiléptico. Se han descrito crisis en el 70% de los casos de hemiparesia adquirida postnatal comparado con el 50% en el tipo congénito. Más de la mitad de los casos con tetraparesia espástica tienen epilepsia. Las crisis son poco frecuentes en la diplejía y en las formas disquinéticas, donde ocurren entre un 25-30% de los casos. Las manifestaciones clínicas de epilepsia incluyen diferentes tipos de crisis generalizadas y focales, motoras leves o parciales. Un tipo frecuente es el gran mal con crisis tónico-clónicas; en la hemiparesia pueden ocurrir crisis motoras focales.

Lo que conlleva una connotación especial es la elección de la medicación anticonvulsivante, puesto que los efectos secundarios de alguno de ellos puede exacerbar otros problemas médicos existentes, como la anorexia que provoca el topiramato y que puede agravar el estado nutricional en casos de problemas nutricionales o por reflujo gastroesofágico⁴⁹.

- *Déficits cognitivos y en el aprendizaje*

A groso modo, la mitad de los pacientes con Parálisis Cerebral presentan asociado una discapacidad cognitiva importante; el resto presentarían habilidades cognitivas en rangos normales con déficits específicos en determinadas áreas como el aprendizaje o la atención que podrían clasificarse como trastornos por hiperactividad o déficits de atención⁴⁷. La severidad del trastorno está ligada a la extensión de la lesión

cerebral inicial, por lo que está en relación con los distintos tipos clínicos de disfunción neuromuscular. El retraso mental aparece con mayor frecuencia y tiene la incidencia más alta de déficits severos en la tetraparesia espástica y en los subtipos rígido y atónico. En la hemiparesia y diplejía espástica existe una baja incidencia, presentándose en forma de déficit intelectual leve en la mayoría de los casos. En la atetosis clásica por isoimmunización, donde la mayoría de las lesiones se limitan a los ganglios basales, el pronóstico intelectual es generalmente favorable en relación con la severidad de la disfunción neuromuscular. Sin embargo, esto no es aplicable a la encefalopatía combinada anóxica y bilirrubínica, causa común de atetosis en años recientes.

Desde el punto de vista clínico, el desarrollo del lenguaje, especialmente la construcción de frases de 2 a 3 palabras, a la edad de 3 años, es un buen indicador del potencial intelectual⁵⁰. Sin embargo, la pérdida del habla como consecuencia de un déficit auditivo severo o de una alteración en el control motor de la ejecución del habla, no debe interpretarse como deficiencia mental

- *Nutrición y crecimiento*

La evaluación clínica del estado nutricional y secundariamente del crecimiento en niños con parálisis cerebral se ve dificultada por la escasez de escalas o mediciones no longitudinales para emplear en niños que no bipedestán, que presentan contracturas articulares severas o que están en movimiento constante como en el caso de la coreoatetosis. Existen valores estándar para la longitud del brazo o de la tibia, pero su uso precisa una curva de aprendizaje y pequeños errores en la medición suponen una valoración inadecuada del estado nutricional del paciente⁵¹.

Pese a que en el pasado el pobre estado nutricional que presentan muchos niños con parálisis cerebral se consideraba inherente a su patología de base, ahora conocemos que con una nutrición adecuada el ritmo de crecimiento se puede asemejar al de niños sanos. Es muy importante la evaluación por parte del nutricionista no sólo del aporte calórico diario, sino también de la duración de las comidas y la forma de comer de cada niño. Los trastornos oromotores derivados de la parálisis pseudobulbar en los casos de afectación severa, las dificultades técnicas para manejar los cubiertos cuando existen importantes deformidades a nivel de miembros superiores, la restricción en la ingesta de algunos productos por estreñimiento o por incremento en la producción de moco, y la anorexia derivada del uso de determinados antiepilépticos orales, son factores que influyen sobre el estado nutricional y sobre los que existen diferentes estrategias de actuación.

El estado nutricional influye, junto con una serie de factores en la densidad mineral ósea. La osteopenia en la población infantil se considera como una consecuencia del crecimiento alterado⁵² y es la causa de las fracturas patológicas que se presentan hasta en un 20% de la población no deambulante.

- *Trastornos deglutorios. Sialorrea*

La disfagia no siempre se presenta en la forma clínica habitual, se ha de sospechar su existencia en presencia de signos o síntomas indirectos sugestivos de aspiración como las neumonías recurrentes.

La alteración oromotora provoca sialorrea más allá de la edad en que se considera socialmente aceptable, y en otros casos, en tal cuantía que condiciona e interfiere con la realización de tareas.

- *Trastornos gastrointestinales*

Del mismo modo que se ve afectado el control motor de la musculatura de tronco y extremidades, también lo está la musculatura lisa del tracto gastrointestinal, dando lugar a una alta incidencia de reflujo gastroesofágico, estreñimiento y trastornos de la motilidad intestinal⁵³. Todas estas alteraciones suponen un gran impacto en la calidad de vida de los niños con parálisis cerebral. Tanto el reflujo como el estreñimiento limitan el consumo de ciertos alimentos y pueden provocar dolor que agrave la espasticidad. El reflujo puede a su vez ser motivo de problemas respiratorios agudos y crónicos, ser el origen de una pérdida de sangre que resulte en una anemia crónica y provocar erosiones dentales⁵⁴. El estreñimiento no sólo provoca discomfort y repercute negativamente sobre el apetito, sino que termina por afectar la continencia y predispone a infecciones del tracto urinario⁵⁵.

- *Trastornos respiratorios*

El compromiso respiratorio en niños con parálisis cerebral es causa de una importante morbi-mortalidad, especialmente en la población más severamente afectada. Puede presentarse en forma de obstrucción de vía aérea superior que provoca apnea obstructiva del sueño, enfermedad parenquimatosa pulmonar por historial de aspiraciones crónicas o como enfermedad pulmonar restrictiva por escoliosis neuromuscular severa.

- *Trastornos visuales y auditivos*

Existe cierta relación causal con la etiología de la Parálisis Cerebral, ya que, por ejemplo, la prematuridad se asocia con alteraciones retinianas que afectan la visión y ser asimismo causa de miopía severa; la hidrocefalia puede provocar una atrofia óptica con pérdida progresiva de la visión y ceguera; la ceguera cortical puede seguir a una encefalopatía anóxica severa y se puede confirmar mediante estudio de potenciales evocados; la parálisis de la mirada conjugada ascendente es una de las manifestaciones clínicas del kernicterus. Aquellos pacientes con mayor afectación del S.N.C. o con afectación predominantemente occipital tienen más riesgo de padecer problemas visuales. La severidad de estos se correlaciona con la gravedad de la afectación motora.

La tasa de afectación auditiva en pacientes con Parálisis Cerebral oscila entre el 10-15%⁵ y la prematuridad aumenta el riesgo de padecerlos.

- *Alteraciones en la comunicación*

Pueden ser debidas a una afectación de la audición, un defecto del control motor de la producción del habla, disfunción central del lenguaje o déficit cognitivo⁴⁰.

1.2. FISIOPATOLOGÍA ÓSEA

El conocimiento de la estructura ósea normal permite una mejor valoración de los cambios patológicos que tienen lugar en la génesis de los trastornos metabólicos.

1.2.1. ARQUITECTURA DEL HUESO:

El hueso desempeña un doble papel en el organismo. Por un lado, constituye la base física para la locomoción y proporciona protección a los órganos internos, y por otro, la fase mineral del hueso actúa como reservorio de minerales esenciales y sistemas tampón⁵⁶ (contiene el 99% del calcio, el 85% del fósforo y el 66% del magnesio corporal total) y participa de forma directa en la homeostasis del calcio plasmático. También interviene en la formación de los elementos precursores de las células sanguíneas al albergar en su interior a la médula ósea.

En el proceso continuo de catabolismo y remodelación, habitualmente el hueso es capaz de realizar ambas funciones. Sin embargo, el papel esencial de mantener dentro de niveles normales las concentraciones de iones en el espacio extracelular tiene preferencia sobre el papel mecánico de sostén, muchas veces en detrimento de este último.

Los principales factores que regulan el metabolismo óseo son el estrés mecánico, los niveles en el espacio extracelular de los iones (fundamentalmente calcio y fosfato) implicados en la formación de hueso mineral y las influencias hormonales, sobre todo las debidas a la hormona paratiroidea, los glucocorticoides, los esteroides gonadales y los metabolitos biológicamente activos de la vitamina D.

La estructura normal del hueso presenta algunas características que son uniformes a lo largo de todo el esqueleto, sin embargo, hay alguna variación en relación al sexo, la edad y localización anatómica. La localización anatómica es importante debido a las fuerzas mecánicas que se asocian con el peso y con las inserciones musculares dando lugar a respuestas en la estructura ósea con objeto de adaptarse a estas necesidades.

i. ORGANIZACION MACROSCOPICA

Desde el punto de vista morfológico se describen cuatro tipos de huesos: largos (tibia, fémur, metacarpianos, húmero), cortos (carpo y tarso), planos (calota craneana y esternón) e irregulares (vértebras, hueso etmoidal)⁵⁶.

En los huesos largos se pueden distinguir los siguientes segmentos:

- Epífisis: extremos proximal y distal de los huesos, donde se localiza la mayor proporción de hueso trabecular de los huesos largos.
- Fisis o placa de crecimiento: estructura compuesta de matriz cartilaginosa y células proliferativas responsable del crecimiento longitudinal del hueso
- Metáfisis: región de transición entre la epífisis y la diáfisis.
- Diáfisis: parte central del hueso, formada por un cilindro de hueso cortical.

Durante el crecimiento las epífisis y la diáfisis, que se originan a partir de centros de osificación independientes, están separadas por las columnas de hueso esponjoso de la región intermedia o metáfisis así como por la placa fisaria que constituye la zona de crecimiento en la que tiene lugar todo el crecimiento en longitud del hueso.

Prácticamente todos los huesos están recubiertos por el periostio, que durante el crecimiento, presenta una capa interna de células formadoras de hueso y una capa externa, que es de tejido conjuntivo denso y relativamente acelular, con vasos

sanguíneos. La cavidad medular de la diáfisis y las cavidades del hueso esponjoso están revestidas por el endostio, en contacto íntimo con la cavidad medular. Esta capa está formada por células osteoprogenitoras semejantes a los fibroblastos denominadas células endósticas capaces de diferenciarse a osteoblastos en presencia de los estímulos adecuados⁵⁶.

Estructuralmente se pueden distinguir en el esqueleto dos componentes:

- *hueso cortical o compacto*, que representa el 80% de la masa ósea total y se localiza principalmente en la diáfisis de los huesos largos (esqueleto apendicular).
- *hueso trabecular o esponjoso*, que constituye el 20% restante y predomina en cuerpos vertebrales, huesos planos y extremos de los huesos largos (esqueleto axial).

El hueso trabecular presenta una porosidad y una superficie endóstica cuatro veces mayor que el hueso cortical. Dada su mayor vascularización y su proximidad a la médula ósea, resulta más susceptible a los cambios que el componente cortical, estimándose que es diez veces más activo metabólicamente que este último. De ahí, que las variaciones en la cantidad de hueso trabecular constituyan el indicador más precoz y sensible de los cambios óseos metabólicos.

ii. ESTRUCTURA MICROSCOPICA

El hueso está constituido principalmente por tres elementos: una matriz proteica, una fase mineral y las células óseas.

• **Matriz ósea orgánica**

La matriz proteica ocupa aproximadamente el 50% del volumen óseo total y está formada, en su mayor parte, por una proteína fibrosa, el colágeno. Los haces entrecruzados de colágeno actúan como un armazón estructural sobre el cual se sitúa la fase mineral.

- *Colágeno*

Proteína formada por tres cadenas polipeptídicas enrolladas en espiral (tropocolágeno). La combinación entre sí de estas cadenas da lugar a diferentes tipos de colágeno, siendo el específico del hueso el tipo I (dos cadenas alfa-1y una cadena alfa-2). La estabilización de estas moléculas se realiza a través de uniones covalentes (cross-links) de hidroxilisina, lisina, piridinolina y deoxipiridinolina, confiriendo a la estructura una alta insolubilidad, a diferencia del colágeno que se encuentra en el

resto de tejidos blandos. Las fibras colágenas maduras actúan como centros de nucleación en el depósito de las sales de calcio y fosfato.

- *Proteínas no colagénicas*

Llegan a ser un 10-15% del total del contenido proteico del hueso.

* *Osteocalcina*: proteína no colágena más abundante. Sintetizada por el osteoblasto y regulada por la vitamina 1,25(OH)D₃ y la vitamina K.

* *Osteonectina*: glicoproteína aislada en el tejido óseo mineralizado con gran afinidad por la hidroxapatita.

* *Osteopontina*: glicofosfoproteína sintetizada por los osteoblastos y regulada por la 1,25(OH)₂D₃. Participa en el reclutamiento de los osteoclastos en las superficies de reabsorción ósea.

- **Matriz ósea inorgánica**

Ocupa la mayor parte del 50% restante del volumen óseo, y constituye aproximadamente las dos terceras partes de su peso. Está constituida por depósitos de fosfato cálcico amorfo que posteriormente se reordenan para formar cristales de hidroxapatita, de forma elongada y hexagonal que se conforma a la orientación de las fibras de colágeno.

Los cristales de hidroxapatita presentan impurezas en su interior que facilitan el intercambio entre el calcio y el fósforo circulantes, favoreciendo el remodelado y maduración del hueso.

- **Células óseas**

Son las responsables de mantener la calcemia. Se distinguen cuatro tipos. Los tres primeros derivan de células osteogénicas mesenquimales y se consideran como estadios funcionales de un mismo tipo celular:

- *Células osteoprogenitoras*: activas durante el crecimiento o durante el proceso de consolidación de fracturas acaecidas en la vida adulta. Capaces de transformarse en osteoblastos y sintetizar matriz ósea. Se desconoce el grado de diferenciación de la célula osteoprogenitora. Como derivan de células mesenquimales tienen la aparente capacidad de diferenciarse a tres tipos celulares además de los osteoblastos (adipocitos, condroblastos y fibroblastos), se sugiere que pueden modificar sus características morfológicas y funcionales en respuesta a estímulos específicos. Se encuentran en las superficies externa (células periósticas) e interna (células endósticas) del hueso.

- *Osteoblastos*: son las células formadoras de hueso y proceden de células progenitoras mesenquimales del tejido contiguo, los proteoblastos. Se pueden observar en la superficie de las trabéculas óseas recientemente formadas, son ricas en fosfatasa alcalina y sintetizan y mineralizan la matriz colágena. Cada osteoblasto completa un ciclo de síntesis de la matriz, posteriormente bien queda incluido en las lagunas del hueso recién formado en forma de osteocito, o permanece en estado quiescente sobre la superficie de la trabécula ósea en forma de osteoblasto inactivo⁵⁶. Poseen receptores para la hormona paratiroidea (PTH), estrógenos y vitamina D.

- *Osteocitos*: son las células principales del hueso formado y son responsables del mantenimiento de la matriz ósea. Poseen la capacidad de sintetizar y resorber la matriz, al menos de forma limitada. Estas actividades son importantes, pues contribuyen a la homeostasis de la calcemia. Residen en lagunas situadas en el interior de la sustancia intersticial calcificada conectadas unas con otras a través de uniones de baja resistencia eléctrica que permiten el flujo de iones. Los osteoblastos y osteocitos están interconectados mediante prolongaciones celulares que forman una capa continua sobre la superficie de las trabéculas óseas. De esta forma, esta trama celular puede controlar la velocidad de mineralización de la matriz recientemente formada (el osteoide) al regular los niveles de calcio, fosfato, citrato y pH en la superficie de la trabécula ósea. La muerte de los osteocitos por traumatismo, por ejemplo tras una fractura o por envejecimiento celular, trae como consecuencia la resorción de la matriz ósea por la acción de los osteoclastos, seguida de la reparación o remodelación del tejido óseo, realizada por los osteoblastos.

- *Osteoclastos*: Los osteoclastos son células multinucleadas de gran tamaño, cuya principal función es la resorción ósea. Su origen es controvertido, pero los estudios actuales sugieren que proceden de las células mononucleadas situadas en la médula ósea. Los osteoclastos se localizan en regiones óseas con osteonas alteradas o huesos en proceso de modificación durante el crecimiento. El aumento de la concentración de la hormona PTH favorece la resorción ósea y ejerce un efecto positivo sobre la actividad osteoclástica. Por el contrario, la calcitonina secretada por las células parafoliculares de la glándula tiroides tiene un efecto opuesto, reduciendo la actividad osteoclástica⁵⁶.

iii. DISPOSICION DE LOS DIFERENTES ELEMENTOS

El hueso cortical está formado por sistemas haversianos (osteonas), que son estructuras laminadas de hueso denso, dispuestas concéntricamente alrededor de un canal central en cuyo interior discurre la microcirculación. Estas estructuras se comunican entre si, con la superficie y con la cavidad medular por medio de los canales transversales de Volkman. En todo el espesor de este hueso denso, los osteocitos aparecen diseminados e incluidos en compartimentos profundos denominados lagunas y conectados con los osteoblastos por prolongaciones celulares elongadas.

El hueso trabecular consiste en una trama esponjosa y avascular formada por espículas óseas entrelazadas entre las que no existen los sistemas haversianos organizados. Las superficies del hueso trabecular están cubiertas por osteoblastos, osteoclastos y "células de revestimiento" indiferenciadas de origen mesenquimal, estando los osteocitos diseminados por todo el espesor del hueso trabecular. Las células se nutren por difusión pasiva desde la superficie endóstica.

1.2.2. FORMACION ÓSEA

El proceso de crecimiento y desarrollo esquelético es el resultante de la transformación de una maqueta cartilaginosa en el esqueleto definitivo. Este proceso de calcificación progresiva es complejo.

La distinción entre la osificación endocondral e intramembranosa depende de que un modelo cartilaginoso sirva como precursor óseo (osificación endocondral), o de que el hueso se forme por un método más simple, sin la intervención de un cartílago precursor (osificación intramembranosa). Los huesos de las extremidades y las vértebras que pertenecen al esqueleto axial, se desarrollan por osificación endocondral. Los huesos planos del cráneo y la cara, el maxilar y la clavícula, se desarrollan por osificación intramembranosa⁵⁶.

i. OSIFICACIÓN INTRAMEMBRANOSA. OSIFICACIÓN ENCONDAL.

Alrededor de la octava semana de gestación, grupos de células mesenquimales migran desde el mesénquima para agruparse en áreas específicas que serán las futuras zonas de formación de hueso. Esta condensación celular es la membrana a la que hace referencia el término **osificación intramembranosa**. Con el

paso de las semanas este tejido recién organizado adquiere mayor vascularización y las células mesenquimáticas agrupadas aumentan de tamaño y sufren una serie de modificaciones histológicas que dan lugar al osteoblasto diferenciado, encargado de secretar el colágeno y los proteoglicanos de la matriz ósea (osteóide). A medida que se produce matriz ósea, los osteoblastos se separan cada vez más unos de otros, pero permanecen en contacto a través de unas delgadas prolongaciones citoplasmáticas. Al calcificarse la matriz, las prolongaciones de conexión entre las células formadoras de hueso, ahora llamadas osteocitos, quedan alojadas dentro de canalículos. Al mismo tiempo, proliferan otras células primitivas que darán lugar a la población de células osteoprogenitoras. Algunas de estas células se adosan a las espículas formadas al principio, se transforman en osteoblastos y agregan más matriz. Por este mecanismo de crecimiento por aposición, las espículas aumentan de tamaño y se unen a una red trabecular que posee la configuración general del hueso en desarrollo⁵⁶.

Debido a su actividad mitótica continua, las células osteoprogenitoras mantienen su actividad y así proporcionan una fuente constante de osteoblastos para el crecimiento de las trabéculas óseas. Por su parte, los nuevos osteoblastos depositan matriz ósea en capas sucesivas, con lo que se forma hueso entretejido. Este hueso inmaduro se caracteriza por presentar un interior con espacios interconectados ocupados por tejido conectivo y por vasos sanguíneos. El tejido óseo formado por este proceso se denomina hueso intramembranoso.

En la **osificación endocondral**, el proceso comienza de igual forma con la proliferación y agrupación de células mesenquimáticas en las futuras zonas de formación de hueso, no obstante, estas células se diferenciarán en condroblastos que, a su vez, producen matriz cartilaginosa. Una vez establecido el modelo cartilaginoso, éste aumenta de tamaño por crecimiento intersticial y por aposición. El aumento de espesor se debe principalmente al agregado de matriz cartilaginosa producida por condrocitos nuevos originados a partir de la capa condrogénica de pericondrio que rodea la masa de cartílago.

El crecimiento en longitud de los huesos largos se lleva a cabo a partir de los condrocitos del cartílago de crecimiento o placa fisaria mediante osificación endocondral, que consta de tres procesos: proliferación celular, diferenciación celular y síntesis de la matriz extracelular del cartílago y, por último, degeneración y lisis celular con transformación en tejido óseo. Las células más inmaduras son las más alejadas del tejido óseo y su función es la de multiplicarse, de forma que a medida que progresa su ciclo vital, se diferencian y agrupan en columnas sintetizando la matriz extracelular propia del cartílago.

Histológicamente se distinguen cuatro zonas:

- *Zona de reserva*: existen condrocitos con abundante matriz pero no presenta proliferación celular ni producción activa de matriz.
- *Zona de proliferación*: los condrocitos se multiplican activamente y se disponen formando columnas entre las que se sitúa la matriz que se produce de forma activa por las células de esta zona.
- *Zona de hipertrofia*: contiene células cartilaginosas muy aumentadas de tamaño y la matriz se encuentra comprimida hasta formar bandas lineales entre las columnas de células.
- *Zona dedegeneración*: es la región más cercana a la diáfisis, el cartílago está en contacto directo con la cavidad medular. Los condrocitos degeneran y se lisan. Son invadidos por asas capilares y células osteoprogenitoras procedentes de los espacios medulares de las diáfisis. El cartílago calcificado permanece como trabéculas longitudinales.

El depósito de hueso se produce sobre las trabéculas de matriz cartilaginosa y, a medida que va transcurriendo este proceso, el cartílago se reabsorbe quedando el hueso esponjoso primario. Este hueso esponjoso se reorganiza por actividad osteoclástica y agregado de nuevo tejido óseo.

Poco después del nacimiento aparecen los denominados centros de osificación secundarios. Al igual que en la diáfisis, se produce calcificación de la matriz y hay invasión local de vasos sanguíneos y células osteógenas procedentes del pericondrio. Con el desarrollo de estos centros de osificación, la única porción de tejido cartilaginosa que queda del modelo original es el cartílago articular en los extremos del hueso y una placa transversal, conocida como placa fisaria que separa la cavidad diafisaria de la epifisaria.

El crecimiento en grosor y el modelamiento de los huesos largos tienen lugar a expensas de las zonas epifisarias y metafisarias, y es debido a una reabsorción ósea en la superficie endóstica de la corteza y al depósito de hueso membranoso entre las laminillas corticales y el periostio. La metafisis es la zona de transición en la que el cartílago está siendo sustituido por el hueso. Con el progreso del periodo de crecimiento se enlentece la proliferación de los condrocitos y al final cesa. La sustitución continua de cartílago por hueso termina por eliminar la placa fisaria y supone la finalización del crecimiento en longitud del hueso. A medida que crece el hueso se requiere una remodelación externa que consiste en la resorción ósea preferencial en algunos sitios y la síntesis y depósito de tejido óseo en otras localizaciones.

ii. MINERALIZACION DE LA MATRIZ

La mineralización de la matriz es un proceso continuo que se inicia en la vida fetal y se prolonga durante la infancia y adolescencia, estabilizándose sobre los 20-25 años. Aposición y resorción ósea son los dos mecanismos que condicionan la cantidad de mineral depositado en la matriz ósea.

Para una mineralización adecuada del tejido óseo es preciso un producto calcio-fósforo normal en el líquido extracelular y una actividad normal de la fosfatasa alcalina osteoblástica. Diversos factores hormonales y de secreción local intervienen en la mineralización ósea, pero se cree que actúan a través de la regulación de las concentraciones séricas de calcio y fósforo.

iii. MODELADO Y REMODELADO OSEO

El término modelado describe el proceso de crecimiento óseo en longitud y grosor que precede al cierre de la placa epifisaria y está determinado genéticamente. Una vez completada esta fase, el hueso sigue renovándose continuamente.

El término remodelado describe el proceso de formación-reabsorción ósea que afecta tanto al hueso trabecular como al cortical y está bajo la regulación de hormonas sistémicas y factores de crecimiento locales. Se trata de una actividad imprescindible para mantener una estructura ósea que asegure una competencia biomecánica del hueso y mantener la homeostasis del calcio⁵⁷. La secuencia de procesos que tienen lugar en el remodelado es: activación-reabsorción-formación (ARF)⁵⁸.

A nivel celular, el remodelado tiene lugar en determinados focos del esqueleto, llamados unidades de remodelado óseo. Durante la fase inicial de activación, los osteoclastos excavan una cavidad en el hueso en lugares específicos. Estas células tienen un doble papel, por un lado, disuelven el mineral tras producir un microambiente ácido bajo su superficie, y por otro, degradan la matriz colágena a través de la liberación de enzimas. La acción osteoclástica da lugar a la formación de una superficie o cavidad erosionada, que seguidamente es revestida por células mononucleares. En la fase de formación, los osteoblastos son atraídos a la superficie previamente excavada y sintetizan nueva matriz orgánica de forma gradual. La matriz recién formada se denomina osteoide y a los pocos días empieza a mineralizarse.

El remodelado óseo permite que el hueso responda a medio y largo plazo a los cambios de las necesidades mecánicas y metabólicas del organismo. Así, además de su papel en la reparación del tejido óseo, una de las funciones más importantes del remodelado óseo es la regulación del metabolismo fosfo-cálcico. De igual manera, el tejido óseo actúa como sistema tampón para mantener el equilibrio ácido-base del organismo, siendo capaz, además, de absorber toxinas y metales pesados, con lo que minimiza sus efectos adversos en otros tejidos⁵⁹.

Este proceso tiene lugar durante toda la vida y está regulado por factores mecánicos y hormonales. Los dos procesos, reabsorción y formación, están estrechamente acoplados y, en condiciones normales, el hueso previamente reabsorbido es sustituido en su totalidad por tejido nuevo, de forma que el balance es cero. Cuando existe un desequilibrio en el proceso de remodelado, bien por un aumento en la reabsorción o por una disminución en la formación, se produce una pérdida de masa ósea que favorecerá el desarrollo de osteoporosis.

1.2.3. FACTORES HUMORALES QUE INTERVIENEN EN EL CRECIMIENTO Y MINERALIZACIÓN ÓSEA

Las células del hueso y del cartílago de crecimiento constituyen una diana para la acción de múltiples hormonas y ciertos factores locales de crecimiento.

i. HORMONAS REGULADORAS DE CALCIO

a) *Vitamina D*: La **1,25(OH)D₃** es la hormona responsable del balance positivo de calcio durante la infancia y adolescencia. Posee receptores intracelulares además de en los órganos diana clásicos: intestino, hueso, riñón y paratiroides. A nivel gastrointestinal favorece la absorción equilibrada de calcio y de fósforo. Facilita la aposición de calcio en el hueso y la mineralización del cartílago de crecimiento y del propio hueso. Puede modular la reabsorción tubular de calcio y fósforo directa o indirectamente a través de su acción sobre la PTH. La 1,25 (OH)D₃ ocupa un papel central en la remodelación ósea; aunque no estimula directamente los osteoclastos, inicia los procesos de activación estimulando los osteoblastos y monocitos para liberar factores que estimulen los osteoclastos y la resorción de hueso⁶⁰. La 1,25-dihidroxitamina D₃ aumenta la proliferación y el número de células osteoblásticas⁶¹, aumenta la actividad de las

fosfatasas alcalinas ⁶² y la síntesis de osteocalcina ⁶³ y juega un papel fundamental en la mineralización ósea.

b) **Hormona paratiroidea (PTH)**: Es la hormona más importante encargada de la normocalcemia a expensas de la movilización de calcio óseo. Tiene un efecto doble, estimulando la función osteoblástica y la osteoclástica. Además, estimula la hidroxilasa renal, formando 1,25(OH)₂D₃, que tiene efectos directos sobre el reclutamiento de osteoclastos y estimula la absorción intestinal de calcio.

c) **Calcitonina**: Inhibe la función de los osteoclastos, y por tanto, la reabsorción ósea. Sin embargo, sus efectos son transitorios, el osteoclasto escapa a los efectos de la calcitonina en una exposición continuada⁶⁴. Este “fenómeno de escape” es ocasionado por una regulación a la baja del ARNm para el receptor.

ii. HORMONAS SISTEMICAS

a) **Hormonas tiroideas**: En el cartílago de crecimiento estimulan la mineralización de la matriz y, en el hueso, la reabsorción ósea osteoclástica. Dosis suprafisiológicas inducen la reabsorción ósea.

b) **Cortisol y glucocorticoides**: niveles fisiológicos permiten un adecuado crecimiento y mineralización ósea. Niveles suprafisiológicos retrasan el crecimiento y producen una osteopenia generalizada por inhibir la formación de hueso. Se inhibe la absorción de calcio del intestino y como consecuencia se estimula la actividad de la PTH, lo que conlleva la pérdida ósea.

c) **Esteroides gonadales**: promueven la osificación endocranal del cartílago y estimulan las acciones metabólicas de los osteoblastos, favoreciendo el crecimiento lineal del organismo y la mineralización del esqueleto durante el desarrollo puberal.

d) **Insulina**: hormona anabolizante que estimula la síntesis de colágeno por los osteoblastos. Participa en la regulación del crecimiento fetal y postnatal, así como en la regulación del transporte de calcio y en el metabolismo de la vitamina D. En el hueso fetal aumenta la aposición de aminoácidos y la síntesis de RNA en las células óseas. Estas respuestas pueden ser mediadas por receptores para los IGF.

e) **Hormona de crecimiento**: estimula la proliferación y diferenciación celular. Los condrocitos y los osteoblastos poseen receptores para la GH.

iii. FACTORES DE CRECIMIENTO

a) *Factores de crecimiento similares a la insulina*: **IGF-I** e **IGF-II**: estimulan la proliferación y diferenciación de los condrocitos y osteoblastos. Estimulan el crecimiento del esqueleto y son imprescindibles para la adquisición y mantenimiento de la masa ósea.

b) **TGF- β** (*Transforming Growth Factor-beta*): es sintetizado por condrocitos y osteoblastos. Estimula la proliferación osteoblástica y favorece la aposición ósea. Parece inhibir la diferenciación y maduración de los precursores de los osteoclastos.

iv. OTROS FACTORES LOCALES

a) **Prostaglandina E2**: estimula la formación y la reabsorción ósea. Promueve la síntesis de colágeno, pero a dosis elevadas la inhibe.

b) **BMP-2** (*Bone Morphogenetic Protein-2*): favorece la expresión de genes relacionados con la diferenciación de las células óseas.

c) **Citoquinas**: son factores de crecimiento sintetizados por las células de la médula ósea. La Interleuquina-1 promueve la reabsorción ósea. Las interleuquinas 6 y 11 favorecen el desarrollo de los osteoclastos.

v. IONES

a) **Calcio**: puede afectar la formación ósea al controlar la secreción de las hormonas que se regulan por el nivel de calcemia. Cuando la concentración de calcio sérica disminuye, la PTH estimula la movilización de calcio del mineral óseo, la reabsorción tubular renal de calcio y la síntesis de $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$.

b) **Fósforo**: existe una estrecha correlación entre el crecimiento esquelético y la concentración de fósforo durante el crecimiento. In vitro estimula la síntesis y mineralización de la matriz ósea.

c) **Magnesio**: es necesario para la secreción de PIR, por lo que su déficit condiciona una mineralización deficiente. Su exceso inhibe la normal formación de hidroxapatita cálcica.

1.2.4. FACTORES REGULADORES DE LA MINERALIZACIÓN DEL ESQUELETO DURANTE LA INFANCIA Y LA ADOLESCENCIA

i. CAPITAL Y PICO DE MASA ÓSEA

La mineralización del esqueleto durante la infancia y adolescencia determinará los niveles de resistencia del hueso frente a la fractura en la vida adulta. El capital de masa ósea alcanza su nivel máximo en la primera etapa de la vida adulta. Este nivel máximo se denomina pico de masa ósea, y servirá de “banco óseo” para el resto de la vida.

La progresión del crecimiento normal de un individuo requiere el depósito de calcio y fósforo en el esqueleto de forma continuada. La mineralización de la matriz se inicia en la vida fetal y se prolonga durante la infancia y adolescencia, estabilizándose sobre los 20-25 años⁶⁵. Se estima que el contenido esquelético de calcio pasa de 30 gramos en el recién nacido a 1200 gramos en el adulto, y el de fósforo⁶⁶ de 17 a 700 gramos respectivamente.

La masa ósea se incrementa de forma exponencial con la edad, el peso y la talla. Durante los tres-cuatro primeros años de vida se adquiere aproximadamente el 30% del contenido mineral óseo a nivel de columna lumbar (L2-L4), un 20% hasta el inicio del desarrollo puberal, un 30% durante la pubertad y el 20% restante desde la finalización del crecimiento hasta la edad de 20-25 años⁶⁷.

ii. FACTORES DETERMINANTES DE MASA ÓSEA

La formación y el desarrollo del tejido esquelético es un proceso continuo y dinámico, que implica la participación de factores genéticos^{68,69,70}, raciales⁷¹, hormonales^{72,73}, nutricionales⁷⁴⁻⁷⁶ y mecánicos^{77,78}.

En ausencia de enfermedad, la dotación final de masa o pico de masa ósea viene determinada genéticamente ^{68,79,80}. No obstante, la capacidad para alcanzar el propio potencial genético depende de varios factores extraesqueléticos ^{72-76,78,81}. Los agentes más importantes que regulan la mineralización del esqueleto durante la infancia, adolescencia y vida adulta son una alimentación adecuada, hormonas y factores locales de crecimiento así como una adecuada actividad física.

- **Herencia**

Para identificar de la población pediátrica con riesgo de desarrollar osteoporosis en la vida adulta, sería de gran ayuda definir cuáles son los factores genéticos y ambientales responsables de las variaciones de masa ósea durante el crecimiento del esqueleto ^{79,82}.

Se ha estimado que cerca de un 80% de la DMO puede ser controlada genéticamente ^{83,84}. Por tanto, la identificación de los genes que regulen los factores hereditarios ayudaría a comprender algo mejor la patogénesis de la osteoporosis.

Puesto que la vitamina D tiene un marcado papel en la regulación de la homeostasis del calcio actuando sobre genes estructurales y reguladores de las células diana, se comenzó a estudiar los polimorfismos (variantes de los alelos comunes) del gen del receptor de la vitamina D.

En los últimos años se ha generado un gran interés a raíz de varios artículos que sugerían que diferencias alélicas en el gen del receptor de la vitamina D podían condicionar una variabilidad heredada de masa ósea ⁸³. Sin embargo, no todos los trabajos realizados confirman esta relación ^{85,86} y los resultados de los estudios que la apoyan difieren en la magnitud de dicha asociación ^{87,88-92}. La diferencia de resultados puede ser debida a diferencias en el tamaño muestral, edad, raza y características ambientales de los sujetos que participaron en los estudios ⁹³. Además, la asociación de los polimorfismos con los valores óseos varía según la población estudiada.

Los polimorfismos de gen del receptor de la vitamina D representan uno de los factores genéticos que condiciona la DMO, pero se precisan nuevos estudios sobre el mecanismo, la significación clínica y su relación entre otros factores genéticos ^{94,95}.

Así, están siendo objeto de investigación por su posible implicación en el desarrollo de la osteoporosis el gen del colágeno tipo 1 alfa 1, el gen del receptor del estrógeno, el gen de la interleucina-6, el gen del factor de crecimiento transformante beta 1 o el gen de la glucoproteína-2HS alfa ⁸⁷.

Probablemente la respuesta a estos problemas se encuentre en que la densidad mineral ósea está determinada por múltiples factores tanto genéticos como

ambientales y que sea necesario estudiar poblaciones lo suficientemente numerosas y homogéneas para no dar resultados ambiguos.

- **Nutrición**

La nutrición debe proporcionar los sustratos energéticos, proteínas, calcio, fósforo, magnesio, vitamina D, y otros micronutrientes para permitir la adecuada mineralización del hueso. Su déficit conduce a una disminución de la resistencia ósea y una mayor fragilidad del esqueleto^{76,79,96}. Además la nutrición interacciona con ciertas hormonas, como las gonadotropinas y la hormona del crecimiento (GH) en la regulación de los niveles de esteroides gonadales e IGF-I respectivamente. Un aporte insuficiente de nutrientes inhibe la secreción de gonadotropinas, impidiendo o retrasando la aparición del desarrollo puberal, condicionando una menor ganancia estatural y un menor depósito de mineral en el tejido óseo^{97,98}.

- *Calcio*

Probablemente dentro de los factores nutricionales el más claramente identificado con el desarrollo óseo sea el calcio. Prácticamente todos los trabajos al respecto suelen comenzar resaltando la importancia del calcio como componente esquelético, ya que el 99% del calcio corporal se encuentra en el esqueleto⁹⁹. Un aporte generoso de calcio durante el crecimiento permite alcanzar un mayor pico de masa ósea^{74-76,78,100-104} y potencialmente reducir el riesgo de fracturas osteoporóticas en la vida adulta.

Durante la infancia y adolescencia se debe mantener un balance positivo de calcio mediante un adecuado aporte de calcio y vitamina D en la dieta que proporcione el mineral necesario para el modelado y consolidación ósea, y que permita obtener la masa ósea máxima, programada genéticamente, durante los años de crecimiento, cubriendo las necesidades recomendadas a todas las edades^{75,96,105-110}.

Los requerimientos de calcio durante la infancia y adolescencia son máximos, ya que en estos períodos el crecimiento esquelético es más rápido^{111,112}. Varios estudios señalan una correlación entre la ingesta de productos lácteos en la primera infancia y la masa ósea en períodos tardíos de la vida^{93,107}. Si la ingesta es baja es posible que no se alcance el depósito mineral óptimo determinado genéticamente. La dieta debe proporcionar la cantidad de calcio suficiente para permitir el depósito de unos 1200 g de calcio que se encuentra en el esqueleto de un adulto manteniendo una calcemia adecuada.

La dificultad de establecer la ingesta real de calcio a través de cuestionarios de frecuentación de alimentos supone un problema de metodología que entorpece la demostración de la relación calcio dietético y hueso.

- **Hormonas y Factores locales de crecimiento**

Forman un sistema múltiple y complejo que regulan no sólo el proceso de crecimiento del esqueleto óseo sino también su mineralización y el metabolismo fosfocálcico^{113,114}.

Los factores hormonales de secreción endocrina (hormona de crecimiento, hormonas tiroideas, esteroides gonadales, insulina, vitamina D, hormona paratiroidea, glucocorticoides y calcitonina fundamentalmente) y autocrina (insulin-like growth factors IGF I y II, transforming growth factor beta, factor de crecimiento fibroblástico, factor de crecimiento plaquetario, endotelina, prostaglandinas, ciertas citoquinas y linfoquinas principalmente) regulan el metabolismo de las células óseas, osteocitos, osteoblastos y osteoclastos resultando de ello la neoformación y mineralización de la matriz ósea¹¹⁵⁻¹¹⁷.

Todas las situaciones clínicas en las que existe una carencia hormonal, tal como ocurre en la diabetes tipo 1¹¹⁸, hipogonadismos^{119,120} y déficit de hormona de crecimiento^{121,122} pueden cursar con osteopenia.

- **Factor mecánico**

La acción mecánica a la que se somete el hueso determina la disposición estructural y refuerzo mineral en las regiones esqueléticas en donde se aplican las sobrecargas⁷⁷. Se considera que para alcanzar la masa ósea óptima es importante cierto grado de stress mecánico durante el desarrollo^{77,123}. La ausencia de actividad física, sobre todo en situaciones patológicas, condiciona una disminución de la masa ósea¹²⁴.

- **Hábitos tóxicos y estilos de vida**

La importancia que ciertos estilos de vida puedan desempeñar sobre la mineralización del esqueleto sigue siendo objeto de investigación, particularmente los hábitos nutricionales y la práctica del ejercicio físico ya descritos. El sedentarismo y la ausencia de actividad física condicionan una menor masa ósea^{123,124}. Cuando la actividad física es vigorosa y está asociada a amenorrea o delgadez extrema, como sucede en la anorexia nerviosa, puede tener efectos deletéreos sobre la masa ósea^{123,125}.

1.2.5. PATOLOGÍA DE LA MINERALIZACIÓN ÓSEA EN PEDIATRÍA

La disminución significativa de la masa ósea por unidad de volumen en relación con la que se considera normal para una determinada edad, estadio puberal y sexo, se conoce como osteopenia. Puede ser debida a una escasez de matriz ósea sobre la cual depositar mineral óseo a causa de su formación inadecuada o rápida destrucción, o bien a un déficit de apósito de calcio y fósforo en la matriz secundaria a alteraciones de la disponibilidad de minerales o por reabsorción excesiva de los minerales depositados.

El término osteoporosis debe reservarse para aquellas situaciones en las que se reduce de forma intensa y severa la masa ósea, llegándose a distorsionar la arquitectura ósea normal ^{126,127} Esta situación se acompaña de un aumento de la fragilidad ósea, y como consecuencia, de un aumento de riesgo de fractura ^{128,129}

De los diferentes factores que contribuyen al riesgo de fractura, la cantidad de hueso presente es el único factor que puede ser medido con precisión antes de que ocurran las fracturas ¹³⁰. Por esta razón, la osteoporosis es frecuentemente definida en términos de la cantidad de hueso presente en un individuo.

La cifra de DMO como medida de masa ósea obtenida mediante densitometría debe relacionarse con los valores de normalidad de la población, siendo recomendable que cada centro disponga de sus propios valores de referencia ⁹⁸.

La masa ósea es por tanto, el mayor determinante del riesgo de fracturas osteoporóticas que puede ser medido. Aumenta durante la infancia y adolescencia, alcanza su pico en la tercera década de la vida, comenzando a disminuir progresivamente a partir de entonces.

Siendo la infancia y adolescencia los períodos de la vida en los cuales se produce la mineralización del esqueleto, son estas edades en las que pueden actuar toxas que interfieran con el proceso normal de mineralización del esqueleto y condicionar un contenido capital mineral óseo disminuido ya al inicio de la edad adulta, con el consiguiente riesgo de desarrollar precozmente fracturas osteoporóticas.

La nutrición y la regulación hormonal, junto con el ejercicio, son los grandes factores que condicionan la mineralización ósea del niño y adolescente, y por tanto, sus alteraciones pueden condicionar defectos de la mineralización del tejido óseo que pueden iniciarse ya en la edad pediátrica ¹³¹.

Existen múltiples poblaciones pediátricas con riesgo de desarrollar osteopenia, ya sea ésta de origen nutricional, hormonal o secundario a enfermedades crónicas ^{132,133}.

El estudio de los mecanismos fisiopatológicos a través de los cuales se produce esta osteopenia, es objeto de investigación para poder diseñar regímenes terapéuticos adecuados que permitan prevenir y tratar la osteopenia ya durante la infancia y adolescencia.

Inicialmente hay que identificar la causa de la osteopenia y mientras no existatratamiento específico es racional y carente de riesgo optimizar durante la infancia la nutrición, la ingesta de calcio y promover la actividad física.

Los procesos responsables de una disminución de la mineralización ósea son muy numerosos ¹³⁴. De ellos destacan por su interés pediátrico los siguientes:

i. TRASTORNOS NUTRICIONALES

- **Malnutrición**

La malnutrición puede resultar de una disminución de los aportes y/o de un aumento de las pérdidas de uno o varios nutrientes. Situaciones de desnutrición crónica, síndromes de malabsorción intestinal o hábitos nutricionales que comporten una carencia de nutrientes constituyen entidades que pueden interferir con el normal proceso de mineralización del esqueleto ¹³⁵⁻¹³⁸. Dietas carenciales seguidas en períodos de crecimiento rápido, de altos requerimientos energéticos y plásticos, pueden condicionar carencias de determinados micronutrientes, en especial de calcio y vitamina D ^{125,137,139}. Asimismo, los periodos que precisan un incremento en los requerimientos nutricionales, como en el embarazo y la lactancia durante la adolescencia, pueden condicionar un cierto grado de osteopenia ^{140,141}.

- **Deficiencia de calcio y fósforo**

La depleción de fósforo más frecuente es la que se produce en alteraciones tubulares renales que cursan con hiperfosfaturia e hipofosfatemia, como el raquitismo hipofosfatémico familiar o las acidosis tubulares renales ¹⁴².

- **Fibrosis quística**

La osteopenia se debe sobre todo al déficit nutricional proteico *a causa* de la esteatorrea por malabsorción intestinal más que a la deficiencia de activación de la vitamina D a su metabolito activo ¹⁴³.

- **Alimentación parenteral prolongada**

Escaso aporte de vitamina D, calcio o fósforo necesarios para la formación de la matriz ósea y su mineralización ¹³².

ii. ALTERACIONES DE LA VITAMINA D

La deficiencia de Vitamina D produce una reducción en la absorción de calcio, con descenso del calcio extracelular, hiperparatiroidismo secundario y una disminución de la mineralización, con lesiones óseas características en las áreas de rápido crecimiento, como metáfisis de los huesos largos y las uniones condrocostales.

Las situaciones que pueden conducir a un déficit de vitamina D son múltiples:

- ***Déficit dietético***

Poco frecuente en países desarrollados gracias a la administración profiláctica de vitamina D. Continúa siendo un problema importante de salud en menores de 18 meses de edad en países en vías de desarrollo o en medios de bajo nivel socioeconómico.

- ***Recién nacidos pretérmino con bajo peso al nacer***

Los depósitos de vitamina D están descendidos, ya que la mayor parte del 25-OH-D3 materno se transfiere al feto en el tercer trimestre de la gestación. Sin embargo parece que la enfermedad metabólica ósea del pretérmino se debe más al déficit de calcio y de fósforo que a un defecto en el metabolismo de la vitamina D ^{100,141-143}

El suplemento con calcio y fósforo mejora la densidad ósea en este grupo de niños ^{144,145}. A la inversa, la reducción de la ingesta de calcio y fósforo así como la hipercalcúria disminuye la mineralización ósea tanto en prematuros como en edades posteriores ⁷⁶.

- ***Esteatorrea por malabsorción intestinal y atrofia vellositaria***

- ***Hepatopatías colestásicas crónicas***

Presentan una osteopenia y un raquitismo de origen multifactorial: malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles, disfunción hepática para sintetizar el 25-OH-D3, malabsorción de minerales como el calcio o el magnesio y esteatorrea por la deficiencia intraluminal de sales biliares ^{146,147}

- ***Síndromes de intestino corto***

Tal y como ocurre en las resecciones amplias o en la insuficiencia pancreática ^{135,148}

- **Medicamentos antiepilépticos**

Altera el metabolismo de la vitamina D y a largo plazo puede producir descenso de las tasas de 25-OH-D₃, aumento de la fosfatasa alcalina sérica y disminución del contenido mineral óseo

- **Nefropatías**

La osteopenia en la insuficiencia renal crónica es debida al descenso de la actividad de la 1-alfa-hidroxilasa por la disminución de la masa renal funcionante, la acidosis y la hiperfosfatemia ¹⁴⁹

Como consecuencia de estas alteraciones, disminuye la síntesis del 1,25(OH)₂D₃ y la absorción intestinal de calcio, que junto a la retención de fosfatos por la insuficiencia renal provocan una hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundario con aumento de la reabsorción ósea. La acidosis aumenta la secreción de PTH, aumenta la calciuria y probablemente inhibe la síntesis de 1,25 (OH)₂D₃ e interfiere la mineralización y maduración ósea y la síntesis y maduración del colágeno.

- **Errores congénitos del metabolismo de la vitamina D.**

- *Raquitismo vitamina D-dependiente tipo I*: déficit congénito de la síntesis de la 1-alfa hidroxilasa. Existen cifras normales o altas de 25(OH)D₃ y bajas de 1,25 (OH)₂D₃.

- *Raquitismo vitamina D-dependiente tipo II*: insensibilidad del receptor para el 1,25(OH)₂D₃. Está muy elevado el 1,25(OH)₂D₃ y aparece hiperparatiroidismo secundario. Existe una marcada heterogeneidad genética en este trastorno, con varias mutaciones en el gen del receptor de la vitamina D.

iii. SECUNDARIA AL EMPLEO DE FÁRMACOS O AGENTES INHIBIDORES DE LA MINERALIZACIÓN

- **Glucocorticoides**

Inhiben la síntesis de proteínas y colágeno y aumentan la tasa de reabsorción ósea inducida por PTH. Además, inhiben la absorción intestinal de calcio por una disminución de la sensibilidad del epitelio intestinal a la acción de la vitamina D e incrementan la excreción urinaria del mismo. También inhiben la maduración de los

osteoblastos y su capacidad de síntesis e incrementan la actividad de los osteoclastos en las superficies de reabsorción ósea ¹⁵⁰.

El tratamiento prolongado con glucocorticoides, indicado en ciertas enfermedades crónicas (nefropatías, enfermedad inflamatoria intestinal, asma¹⁵¹, hemopatías o neoplasias malignas ¹⁵² y artritis reumatoide juvenil) ¹⁵³ condiciona la aparición de osteopenia en estos pacientes.

- **Otros fármacos**

Citostáticos, ciclosporina, anticoagulantes, agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas, diuréticos, neurolépticos, teofilina y antagonistas del calcio. También se ha referido osteoporosis raquídea en niños con irradiación craneal, sugiriendo que podía producirse menor producción de GH e IGF-I.

iv. SECUNDARIA A TRASTORNOS ENDOCRINOLÓGICOS

- **Hipogonadismo**

Los osteoblastos poseen receptores para los esteroides sexuales. Los estrógenos promueven la diferenciación de los osteoblastos y ambos esteroides incrementan la actividad de sulfatación del cartílago. Los estrógenos y andrógenos pueden prevenir la pérdida de masa ósea al favorecer absorción intestinal de calcio por acción de la vitamina D y la inhibición de la resorción mediada por la calcitonina. Los pacientes con hipogonadismo primario presentan una DMO menor que los sanos de su misma edad y sexo^{119,120}

- **Diabetes mellitus**

Se han descrito alteraciones del calcio y del magnesio que hacen sospechar que anomalías en la regulación del $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ y de la PTH intervienen en el desarrollo de la osteoporosis diabética ¹¹⁸. La insulina estimula la síntesis de colágeno por los osteoblastos.

- **Hipertiroidismo**

Las hormonas tiroideas regulan el crecimiento durante la vida fetal (mineralización inadecuada en recién nacidos con hipotiroidismo congénito) y postnatal (retraso madurativo y disminución del crecimiento esquelético y de la masa ósea en niños con déficit de hormonas tiroideas).

En el hueso, las hormonas tiroideas incrementan la formación y resorción de forma directa, a través de los receptores para T_3 en los osteoblastos, e indirecta, a través de

la síntesis de IGF-1, aumentando el turnover óseo. Estimulan la resorción ósea aumentando el número y la actividad osteoclástica. Así, en el hipertiroidismo disminuye la cantidad de hueso cortical y trabecular ¹⁵⁴ y el retorno al eutiroidismo mejora las alteraciones del metabolismo de la vitamina D ¹⁵⁵.

La hormona de crecimiento no estimula el crecimiento en animales hipotiroideos, al parecer debido a un defecto en la respuesta y la síntesis de lassomatomedinas a nivel celular.

- **Déficit de hormona de crecimiento (GH)**

El eje GH-somatomedinas interviene en la regulación del crecimientolongitudinal y en el metabolismo mineral del hueso. La GH posee receptores en los osteoblastos y estimula la síntesis de fosfatasa alcalina y osteocalcina. Además, la GH, el 1,25(OH)₂D₃ y los estrógenos estimulan la síntesis local de IGF-1 por los osteoblastos y la neoformación ósea ¹⁵⁶.

El tratamiento sustitutivo con GH incrementa de forma significativa la DMO y la velocidad de crecimiento en estos pacientes ¹²¹.

- **Hiperparatiroidismo**

Aumenta la reabsorción ósea y la destrucción de la matriz, conduciendo a una osteopenia generalizada y a un aumento de la reabsorción ósea.

- **Anorexia nerviosa**

Disminuye la densidad ósea a nivel vertebral, condicionada por la desnutrición, la deficiencia de estrógenos y el hipercorticismismo ^{125,137,139}.

v. SECUNDARIAS A DEFECTOS DEL COLÁGENO, METABOLISMO Y CROMOSOMOPATÍAS

- **Hipofosfatasia**

Defecto congénito en la producción de la isoenzima ósea, renal o hepática de la fosfatasa alcalina. Puede ser esporádica o autosómica recesiva. La de mayor interés es la de presentación infantil, en el primer trimestre de la vida.

- **Osteogénesis imperfecta**

Se trata de un grupo heterogéneo de trastornos de la formación del colágenotipo 1 (esquelético). En las formas no letales se producen una conformación anormal de la

triple hélice de colágeno que condiciona la fragilidad ósea. Además se ha encontrado una disminución de la TRAP sérica, indicando que existe una reducción del turnover óseo ¹⁵⁷.

- **Secundaria a otros defectos del colágeno**(Síndrome de Ehlers-Danlos, Síndrome de Marfan) **metabolismo**(enfermedad de Wilson, enfermedad de Menkes, fenilcetonuria, homocistinuria y hemocromatosis) **y cromosomopatías** (Síndrome de Down, Síndrome de Klinefelter, Síndrome de Turner)

1.3. DETERMINACIÓN DENSIDAD MINERAL ÓSEA MEDIANTE TÉCNICAS DE IMAGEN

i. Técnicas de medición de densidad mineral ósea

En las últimas décadas se han desarrollado diversas técnicas densitométricas ¹⁵⁸ (Tabla 1) capaces de cuantificar la masa ósea en distintas localizaciones.

Tabla 1. Técnicas densitométricas y lugares de exploración.

TECNICAS DENSITOMÉTRICAS	LOCALIZACIÓN
Absorciometría fotónica simple (SPA)	Calcáneo, radio
Absorciometría fotónica dual (DPA)	Columna, cadera, antebrazo
Absorciometría radiológica simple (SXA)	Antebrazo, mano
Absorciometría de doble energía de rayos X (DXA)	Columna, cadera, antebrazo, mano
Tomografía cuantitativa computarizada (QCT)	Columna, cadera, antebrazo
Densitometría por ultrasonidos (BUA)	Calcáneo, rótula

Ibañez R. Técnicas de medida de densidad de masa ósea. Anales del Sistema Sanitario de Navarra 2003;26,s3:19-28

Los distintos métodos densitométricos se basan en el principio de la atenuación que sufren los rayos X o los fotones de rayos gamma al atravesar los tejidos. Dicha atenuación se relaciona con el grosor y la composición de los tejidos que atraviesa, fundamentalmente del grosor del mineral óseo. Los valores de atenuación pueden ser expresados en equivalentes a grosor mineral, para a continuación compararlos con unas curvas basadas en la población normal. El resultado se expresa en desviaciones estándar respecto a estas curvas de normalidad. No obstante, el valor obtenido es una medición combinada de tejido óseo, médula ósea y otros tejidos circundantes. La

verdadera medida de la masa ósea requeriría un densitómetro tridimensional que excluyera la médula ósea y los tejidos blandos que rodean el hueso. El único densitómetro volumétrico que existe en la actualidad, la tomografía computarizada cuantitativa, incluye la medula ósea en su medición.

Absorciometría fotónica simple (SPA)

Se trata de la primera técnica densitométrica, desarrollada en los años 60. Con esta técnica, un fotón procedente de una fuente radioactiva atraviesa el hueso periférico y el densitómetro mide la atenuación que sufre a su paso por dicho tejido. Dado que sólo se utiliza un fotón, no se puede separar la atenuación producida por el tejido óseo de la producida por los tejidos blandos. Por ello, ésta técnica sólo se puede usar en huesos de localización más superficial, como el calcáneo o el radio, con escaso panículo adiposo de cobertura y donde casi todo el tejido atravesado es óseo. Quedó en desuso al desarrollarse los densitómetros de energía de rayos X (SXA) que no requerían radioisótopos.

Absorciometría fotónica dual (DPA)

Esta técnica es semejante a la absorciometría fotónica simple, pero utiliza dos fotones distintos procedentes de un radioisótopo. En este caso, al haber atenuación de dos haces fotónicos, el densitómetro es capaz de diferenciar la atenuación del hueso de la de los tejidos blandos. Su puede por tanto utilizar tanto en hueso periférico (antebrazo) como axial (cadera y columna). Al igual que ocurrió con la SPA, fue reemplazado por la absorciometría dual de rayos X (DXA) que no precisaba una fuente isotópica.

Absorciometría dual de rayos X (DXA)

La DXA es el método más común para determinar la densidad mineral ósea (BMD) tanto en la población pediátrica como en los adultos, y pese al advenimiento de nuevas tecnologías permanece como el "gold standart". Con esta técnica, dos haces de diferentes energías son emitidos desde una fuente de rayos X, en lugar de una fuente radioactiva, y atraviesan la región corporal de interés (ROI). Los fotones de alta energía penetran a través del hueso y partes blandas, mientras que los de baja energía sólo lo hacen a través de las partes blandas. Un detector mide los fotones existentes en el otro lado de la región a valorar (aquellos que no han sido absorbidos por los tejidos) y la diferencia de atenuación entre los fotones de alta y baja energía representa el contenido mineral óseo (BMC) en gramos ¹⁵⁹. El BMD se divide entre el área del hueso analizado (centímetros cuadrados) y el resultado final queda expresado

en gramos por centímetro cuadrado que representa la densidad mineral ósea de área (aBMD)¹⁶⁰.

El hecho de emplear dos haces de distinta energía permite corregir la atenuación producida por los tejidos blandos, al igual que en la DPA. Es el método más extendido en la actualidad, por su baja radiación, su precisión y capacidad para medir tanto el esqueleto axial como el apendicular¹⁶¹.

Los densitómetros DXA, habitualmente llamados DEXA, exploran la cadera, la columna lumbar, el antebrazo y en muchos casos el esqueleto completo. Los más habituales analizan cadera y columna lumbar, dando valores por separado de la DMO en L2, L3 y L4, así como en distintas localizaciones de la cadera: cuello femoral, trocánter y región intertrocantérea. También proporciona los valores del fémur total y del triángulo de Ward. Esta última representa una zona variable, no anatómica, definida por el software de la máquina, correspondiente al área de menor DMO de la cadera. En pacientes más jóvenes las mediciones de cadera pueden ser especialmente problemáticas debido a dificultad en el posicionamiento así como por la necesidad de ajustar la región de interés (ROI) a medida que el paciente crece^{162,163}.

La medición de BMD en la región del cuello femoral no es tan relevante en niños como lo es en la población adulta puesto que no es una zona de riesgo para la producción de fracturas, por lo que se determina dicha medición en toda la cadera. La DXA de cuerpo completo también puede ser de utilidad en pacientes jóvenes¹⁶⁰.

El aparato representa los valores de masa ósea en g/cm^2 (BMD), contenido mineral óseo en g (BMC), área (cm^2), altura (cm) y grosor (cm) del área explorada. A continuación suministra los valores de referencia, BMD, en función de la edad, en una gráfica con tres líneas: 1) la de referencia, 2) +1 desviación estándar (DE) y 3) -1 DE. En otra tabla proporciona los valores T-score y Z-score en cada una de las localizaciones exploradas, así como los porcentajes respecto a los valores del adulto joven y respecto al grupo de edad y sexo.

Estos densitómetros tienen una alta precisión (0,5-2%)¹⁶⁴, reproducibilidad y han demostrado tener valor predictivo de fractura.

Densitómetros periféricos

En los últimos años se han desarrollado densitómetros periféricos, unos por absorciometría de rayos X simple (RA) y otros por doble energía de rayos X (pDXA)¹⁶⁵. Todos ellos tienen la ventaja de su menor tamaño, escasa radiación y no precisar personal especializado para su uso. Hay periféricos de antebrazo, de calcáneo, de

metacarpianos y de las falanges^{166,167}.

La radioabsorciometría simple (RA) utiliza una sencilla radiografía de manos con una placa de alta precisión¹⁶⁸.

Entre los dexta-periféricos (p-DXA) destaca la absorciometría digital computarizada de doble energía de rayos X (CDA), diseñado para medir la masa ósea de la falange media del tercer dedo de la mano no dominante. Este densitómetro (Accudexa,) ha demostrado tener una alta precisión (1%)¹⁶⁹ y buena correlación con las mediciones obtenidas con periféricos de radioabsorciometría de la mano y antebrazo ($r > 0,90$). La correlación con la densidad mineral ósea de cadera y columna lumbar es moderada (r entre 0,5 y 0,6)^{167,170}. Con este densitómetro, como ocurre con otros periféricos, se ha observado escasa concordancia con la T-score, por lo que diversos autores sugieren usar un corte diagnóstico de osteoporosis distinto del $-2,5$ de la definición de la OMS^{171,172}. El valor de densidad ósea de falanges o de metacarpianos tiene el inconveniente de dar una medición fundamentalmente cortical, mientras que la pérdida de hueso trabecular es más frecuente en todos los tipos de osteoporosis.

Ultrasonografía (BUA)

La atenuación de ultrasonidos de banda ancha (broadband ultrasonic attenuation, BUA) a través del hueso se utiliza para determinar la densidad y estructura ósea. La medida viene definida en decibelios por megahercios y es reflejo de la atenuación que sufren las ondas de sonido al atravesar el hueso debida a la dispersión, difusión y absorción¹⁵⁹. Algunos densitómetros por ultrasonidos, como el Sahara Bone Sonometer, no sólo miden la atenuación ecográfica (BUA), sino la velocidad de sonido (VDS) y ofrece un índice, que es combinación de los dos anteriores (índice ecográfico cuantitativo, QUI). Este índice además de aportar datos cuantitativos, evalúa aspectos cualitativos como la elasticidad, la estructura y la geometría del hueso. Es el único densitómetro que analiza estos aspectos de microarquitectura, cada vez más relevantes como factor de riesgo de fractura. Sin embargo, el hecho de que la BUA y la velocidad del sonido reflejen otras propiedades del hueso además de la densidad mineral, limita la interpretación de los resultados¹⁷³.

Basado en los ultrasonidos se han desarrollado densitómetros que miden la densidad mineral ósea del calcáneo, y algunos de la rótula, compuestos fundamentalmente por hueso trabecular. Tienen la ventaja de no irradiar, ser una técnica rápida, lleva menos de un minuto por exploración, son de bajo coste, el equipo es de pequeño tamaño, y no requiere personal especializado. La precisión es del 0,4-4%¹⁷⁴ y ha demostrado

tener el mismo valor predictivo de fracturas vertebrales que el DXA de columna y cadera¹⁷⁵. Con este densitómetro periférico se han recomendado valores distintos del T-score -2,5 para establecer el diagnóstico de osteoporosis.

Tomografía cuantitativa computarizada (QTC)

Al igual que la DXA, la QTC mide la atenuación que sufren las ondas electromagnéticas a medida que atraviesan el hueso. Es la única técnica tridimensional, volumétrica, para medir densidad mineral ósea de que disponemos, y proporciona valores expresados en g/cm³.

Los QTC axiales miden la masa de cuatro cuerpos vertebrales entre T12 y L4, haciendo cortes sagitales cada 8-10 mm. El aparato mide la media de atenuación del hueso del cuerpo vertebral y lo compara con los valores estándar para cada localización. Los QTC son los únicos densitómetros capaces de diferenciar hueso cortical del trabecular, pero suponen una dosis efectiva de radiación mayor que para la DXA.

Las propiedades del QTC permiten determinar cómo se modifica el tamaño y la geometría ósea, así como la cantidad de hueso trabecular y cortical con el crecimiento y el desarrollo puberal^{159,176}. Estudios recientes comparando QCT y DXA en niños han demostrado que la medida del contenido mineral óseo (BMC) se correlaciona altamente con ambos métodos, sin embargo, la densidad mineral ósea de área (aBMD) determinada mediante DXA sólo se correlaciona de forma moderada con la densidad mineral ósea volumétrica (vBMD) que proporciona el QCT¹⁷⁷. La ventaja principal que aporta el QCT frente a la DXA es la capacidad de determinar vBMD que no es dependiente del tamaño óseo¹⁵⁹. Es por ello que el QCT es más eficaz detectando cifras bajas de densidad mineral ósea en niños con enfermedades crónicas con compromiso sobre el crecimiento y con huesos resultantes más pequeños^{178,179}.

ii. Elección de la técnica densitométrica

¿Cuál es la mejor técnica densitométrica? ¿En qué hueso es preferible medir la masa ósea? Estas dos preguntas no son fáciles de contestar, para ello hay que tener en cuenta las ventajas e inconvenientes de cada una de las técnicas disponibles (Tabla 2).

Tabla 2. Características de las distintas técnicas de medición de masa ósea.

	Radiación (mRem)	Precisión (%)	Tiempo de exploración (minutos)	Coste
SXA	10-20	1-2	15	+
DXA	1-5	0,5 - 2	3-7	++
QTC	60	2 - 5	10-15	+++
BUA	0	0,4 - 4	3-7	+
RX SIMPLE	700			+

SXA: Absorciometría radiológica simple; DXA: Absorciometría de doble energía de rayos X; QTC: Tomografía cuantitativa computerizada; BUA: ultrasonografía.

Ibañez R. Técnicas de medida de densidad de masa ósea. Anales del Sistema Sanitario de Navarra 2003;26,s 3:19-28

Algunas de las ventajas a considerar son de orden práctico, como el tamaño del densitómetro, la portabilidad, que representa un mayor acceso a la técnica, la rapidez de la exploración, el bajo coste económico, el no precisar de personal especializado para su manejo, etc. Otras consideraciones son de orden técnico: la mayor o menor irradiación, la fiabilidad y precisión, la capacidad productiva de fractura, la respuesta a si la medición de la BMD en un sitio puede predecir el riesgo de fractura en otra localización, la capacidad de medir hueso trabecular o cortical, etc¹⁵⁸.

Los densitómetros periféricos tienen más ventajas de orden práctico: el tamaño, menor coste económico, rapidez de la exploración, el no precisar de personal especializado ni de espacio adecuado con aislamiento radiológico. Además se ha demostrado que son fiables, precisos y tienen capacidad predictiva de fractura. Hay abundantes estudios que demuestran que la medición de la densidad ósea en falange, radio o calcáneo predicen bien el riesgo de fractura en cadera y columna. Tienen el inconveniente de la moderada correlación con la BMD de cadera y columna lumbar, con lo que la concordancia diagnóstica T-score es baja. Ello obliga a usar distintos cortes de T-score como criterio diagnóstico de osteoporosis, en lugar del T-score <2,5 establecido por la OMS. Con todo, al comparar los densitómetros periféricos con los axiales, utilizando como valores de referencia los hallados en cadera o columna, el principal

problema son los falsos positivos y falsos negativos, con cualquiera de los cortes diagnósticos T-score del densitómetro periférico. Por ello, una de las posibles aplicaciones de los densitómetros periféricos es como herramienta de screening para disminuir el número de densitometrías axiales DEXA a realizar¹⁸⁰.

Hay que tener en cuenta que la correlación existente entre la BMD de cadera y columna¹⁸¹ no es superior a la hallada entre cualquiera de estas localizaciones con la de densitómetros periféricos. Los pacientes diagnosticados de osteoporosis en cadera, según los criterios de la OMS tampoco coinciden con los diagnosticados de osteoporosis en columna lumbar, con el mismo densitómetro. Es conocido que entre mujeres de edad superior a 70 años, es más frecuente la osteoporosis en cadera, mientras que en edades cercanas a la menopausia es más frecuente la osteoporosis en columna.

La DEXA de cadera y columna lumbar tiene la ventaja de medir la masa ósea en las localizaciones que preferentemente se quiere prevenir fractura. La columna medida en sentido antero-posterior con el densitómetro DXA contiene aproximadamente un 66% de hueso trabecular y la cadera un 75% de hueso cortical. Por tanto, con esta técnica y midiendo ambas localizaciones se obtienen datos de ambos tipos de hueso. Son fiables, precisos; la radiación es baja y han demostrado su capacidad de predecir fracturas en las localizaciones estudiadas. Además, que duda cabe que, a falta de un patrón oro para diagnosticar osteoporosis, la medición en cadera y columna con densitómetros DEXA se ha convertido en la determinación estándar con la que se compara cualquier otro densitómetro. Tienen el inconveniente del alto coste, de requerir espacio y personal técnico especializado.

La QTC es técnicamente superior; puede diferenciar entre hueso trabecular y cortical, y toma medidas tridimensionales por lo que sus valores son más reales del conjunto del hueso medido. Tienen el inconveniente del alto coste económico y la alta irradiación.

En cuanto a la pregunta de en qué localización es preferible hacer la medición de masa ósea, está claro que la determinación en los lugares en que preferentemente queremos evitar la fractura, cadera y columna, será más exacta.

iii. **Determinación de la densidad mineral ósea en niños y adolescentes en Cirugía Ortopédica y Traumatología Infantil**

La osteoporosis es una condición que de manera creciente aparece como resultado de diversas patologías infantiles, pese a ello aún es, con frecuencia, descuidada y no tratada en esta población. La DXA es la técnica más empleada en la medición de la densidad mineral ósea y se considera el “gold standard” por su precisión, reproducibilidad, velocidad y mínima exposición a radiación. El empleo de otras técnicas como la tomografía computarizada cuantitativa (QCT) o el ultrasonido cuantitativo (BUA) en niños es limitada por la escasez de valores de referencia¹⁸².

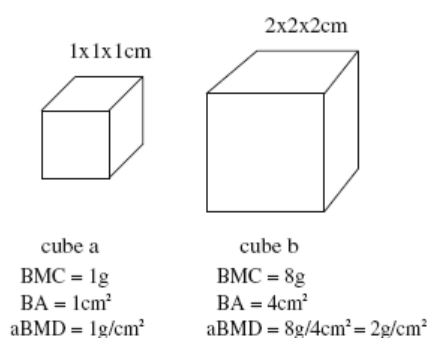
La osteoporosis y problemas asociados, como las fracturas patológicas, suponen un problema de salud importante en la población anciana. En esta población, la determinación de la densidad ósea en la columna lumbar es un factor predictivo del riesgo de fracturas^{183,184}. Otros factores clínicos como los niveles de actividad física reciente y en el pasado¹⁸⁵, la ingesta de calcio¹⁸⁶, el tabaco¹⁸⁷, y la existencia de fracturas previas, están igualmente relacionados con el riesgo de presentar fracturas patológicas. La identificación de estos factores es clave en el manejo de las fracturas por osteoporosis en la edad adulta.

La osteopenia se define como una disminución del tejido óseo y la osteoporosis como una disminución del tejido óseo en presencia de una fractura atraumática. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define osteoporosis y osteopenia en base a las mediciones de densidad mineral ósea (DMO) con DXA: osteopenia como un T-score de DMO de -1.0 a -2.5 desviaciones estándar (DE), y osteoporosis como un T-score de menos de -2.5 DE¹⁸⁸.

No existe definición densitométrica de osteoporosis en niños de la misma manera que se aplica a los adultos, y el diagnóstico no se puede establecer únicamente en base a criterios densitométricos. Aunque existe evidencia de que una baja densidad mineral ósea se asocia a fracturas en niños, esta relación no está bien establecida. Un z-score (que compara el paciente con individuos emparejados por edad y sexo) en la medida de densidad mineral ósea entre +2.0 y -2.0 DE se considera dentro de los límites de la normalidad, mientras que por debajo de -2.0 DE se considera “baja densidad mineral ósea para su edad”^{188,189}. El diagnóstico de osteoporosis en niños no puede realizarse exclusivamente en base a los resultados de la DXA, sino que requiere evidencia añadida de fragilidad ósea como por ejemplo la existencia de, al menos una fractura por insuficiencia¹⁵⁹.

Las principales limitaciones de la DXA en la población pediátrica son^{163,190}: los resultados de la DMO medidos por DXA son de densidad de área en lugar de volumétrica; el hecho de que el esqueleto óseo sea una estructura en desarrollo tiene impacto sobre las futuras mediciones en los estudios de seguimiento; no existe consenso acerca de cuáles son los factores demográficos y fisiológicos del paciente que deben ser incorporados en las bases de datos de referencia; queda por establecer el valor pronóstico de la DXA en lo que se refiere a determinar el valor de DMO con riesgo de fractura.

La medición de DMO por DXA se basa en el área proyectada en 2 dimensiones de una estructura tridimensional. La tercera dimensión, la profundidad, no se puede tener en cuenta porque está en la misma dirección que el haz de rayos X, así, tal y cómo ya se mencionó previamente, se obtiene como resultado una DMO de área (aBMD) en lugar de volumétrica (vBMD)¹⁶⁰. Las mediciones de aBMD en huesos pequeños serán menores que en huesos grandes pese a que la vBMD sea la misma¹⁹¹ (Fig.1)



(Fig.1) Para 2 cubos de BMD conocida =1g/cm², la densidad mineral ósea de área (aBMD) es mayor en el cubo grande porque no se tiene en cuenta la tercera dimensión. Así, las mediciones de aBMD en huesos pequeños, o pacientes de menor estatura son menores, incluso con idéntica densidad mineral ósea de volumen (vBMD)

Binkovitz LA, Henwood MJ. Pediatric DXA: technique and interpretation. *Pediatr Radiol* 2007;37:21-31

La interpretación de las mediciones de DMO en niños es más compleja que en los adultos puesto que el tamaño, la forma y el contenido mineral de los huesos están en constante cambio^{159,160}. El incremento de tamaño de los huesos precede a la adquisición de masa ósea, y la relación entre el incremento en tamaño y en masa ósea varía con la edad y en las distintas regiones corporales. Complica aún más la interpretación el hecho de que, incluso para una misma edad, los niños se encuentran en diferentes etapas de desarrollo y crecen a ritmos diferentes.

A la hora de interpretar medidas de densitometría ósea en la población infantil, se han de tener en cuenta los siguientes factores^{160,192}:

- Edad cronológica¹⁹³, afecta los resultados de la DMO debido al aumento que con la edad se produce sobre el tamaño corporal
- Edad ósea
- Estadío desarrollo puberal (Tanner), la DMO incrementa rápidamente al inicio de la pubertad pero la edad a la que esto ocurre es muy variable, por lo que se prefiere tomar en cuenta la madurez fisiológica¹⁹⁴
- Altura
- Peso^{163,195}
- Raza

iv. DXA Pediátrica de fémur distal en la población con PCI

Las recomendaciones de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica establecen que, en la población pediátrica, las regiones de interés (RI) que deben ser evaluadas son la columna o bien, estudios de cuerpo completo¹⁸⁹.

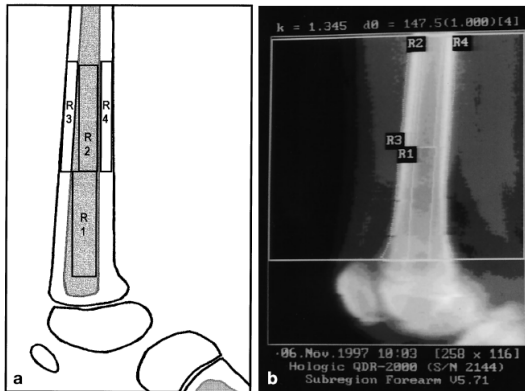
Sin embargo, la población afecta de parálisis cerebral infantil supone un reto a la hora de realizar estos estudios puesto que los efectos de su condición física y mental y la presencia de material de osteosíntesis fruto de intervenciones previas limita la exploración de determinadas localizaciones anatómicas. La existencia de una deformidad escoliótica o contracturas en flexión de las caderas imposibilitan el estudio de la columna. Los estudios de cuerpo completo quedan invalidados por la presencia de material de osteosíntesis en cualquier localización, bien sea columna o fémur proximal (como regiones más habituales) o de implantes del tipo de bombas de baclofeno empleadas para el manejo de espasticidad en la población con mayor grado de afectación. Los pacientes con parálisis cerebral presentan con frecuencia movimientos involuntarios asociados o crisis de espasticidad en particular cuando se enfrentan a situaciones desconocidas y que suponen un posible origen de “agresión” para ellos. Movimientos de gran magnitud sí invalidan los estudios, sin embargo cuando son de menor magnitud, los coeficientes de variación frente a estudios que se realizaron sin movimiento alguno, son similares. La posición en decúbito supino, necesaria para los estudios de columna y cuerpo completo, provoca agitación y un incremento en la espasticidad de los pacientes^{196,197}.

La técnica necesaria para monitorizar la DMO en la población con parálisis cerebral infantil debe pues solventar las complicaciones derivadas de la situación clínica de los pacientes y no verse influenciada por tratamientos quirúrgicos previos. Los estudios de

Harcke y Henderson¹⁹⁸ describen el empleo de DXA de fémur distal como alternativa a los estudios de cuerpo completo. Puede realizarse en pacientes con importantes contracturas puesto que el posicionamiento durante el estudio es en decúbito lateral, situación que toleran sin problemas la mayor parte de los pacientes porque resulta más cómoda y es más compatible con la coexistencia de patología respiratoria o de trastornos por reflujo. En el estudio llevado a cabo por Szalay et al¹⁹⁶ en el que se examinaron un total de 119 pacientes (30% de los cuales padecían parálisis cerebral infantil), en 17 pacientes (15%), la DXA de fémur distal fue la única posibilidad de determinación de DMO.

La selección de una RI es una cuestión con frecuencia sometida a debate. La exploración del fémur proximal se institucionalizó en la población adulta puesto que las fracturas por osteoporosis tenían lugar en esta localización. El fémur distal es la localización más frecuente de fracturas patológicas en la población con parálisis cerebral infantil¹⁹⁸, por lo que la elección de esta RI parece más que justificada.

El protocolo de análisis de la región distal del fémur se basa en el de antebrazo, en el que se determina una región global de estudio del radio distal que comprende desde la unión del tercio medio y distal del hueso¹³². La región global metafiso-diafisaria de fémur distal propuesta por Harcke es comparable a ésta y la subdivisión en 4 zonas se hace en base a una serie de premisas. La región de la fisis y la zona adyacente quedan eliminadas del estudio por el gran potencial de variabilidad de la DMO en función de la edad. El análisis de resto de las regiones aporta una imagen que remeda el espectro del metabolismo óseo. La región R1 representa en su mayoría hueso esponjoso, R3 y R4 representan hueso cortical y la región R2 es una zona intermedia (*Figs.2a y 2b*). Cada una de estas regiones tiene una sensibilidad a los cambios en la mineralización diferente por lo que determinan la historia secuencial del metabolismo óseo en dicha región. La DMO suele ser menor en la región R1 y mayor en R3, los cambios en la DMO tras la administración de bifosfonatos se reflejan en primer lugar en R1 puesto que es la región metabólicamente más activa.



(Fig. 2a) Subdivisión en 4 regiones de anchura variable y altura constante

(Fig. 2b) Correlación clínica

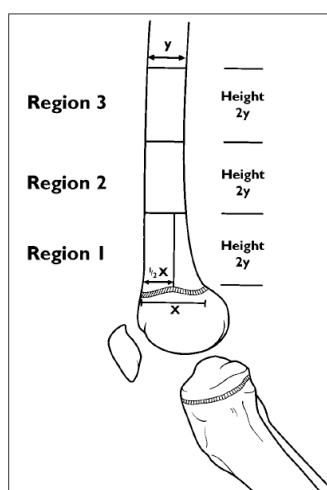
Harcke HT, Taylor A, Bachrach S, Miller F, Henderson RC. Lateral femoral scan: an alternative method for assessing bone mineral density in children with cerebral palsy. *Pediatr Radiol* 1998;28:241-6

Los errores de precisión en las mediciones, también denominados coeficiente de variación entre diferentes mediciones son importantes para la realización de estudios prospectivos con seguimiento longitudinal o bien con medidas repetidas en el mismo individuo, puesto que influyen tanto en el tamaño muestral necesario para el estudio como en el grado de cambio que tiene que existir entre dos mediciones consecutivas para detectar diferencias¹⁹⁹.

En la población adulta están determinados los coeficientes de variación (CV%) para las diferentes regiones anatómicas a estudio. En columna, y para estudios repetidos en el mismo día, el CV% varía entre 0.9 a 2.6. En fémur proximal los valores de CV% oscilan entre 0.9 y 2.5²⁰⁰. Sin embargo existen escasas referencias a la reproducibilidad de las mediciones de DMO para la población infantil. En el estudio de Brailion et al²⁰¹ realizaron mediciones repetidas de DMO en la columna lumbar de 10 recién nacidos y obtuvieron un CV% medio de 1.5, con un rango que oscila entre 0.21-3.56. De modo similar, Henderson²⁰² llevó a cabo un estudio en 20 niños y encontró un 1.9% (rango 0.1-6.7%) de diferencias entre mediciones duplicadas en la cadera derecha, y 1.7% (rango 0.0-5.0%) en columna lumbar. Un nuevo estudio de Henderson et al²⁰³ sobre una muestra de 256 niños y adolescentes sanos encontró unos CV% de $1.6\% \pm 0.7\%$ para mediciones de DMO en columna lumbar; $1.6\% \pm 0.8\%$ para fémur proximal; y $2.9\% \pm 0.8\%$, $2.3\% \pm 0.7\%$, y $2.6\% \pm 1.2\%$ para las regiones 1, 2 y 3 respectivamente de fémur distal. En la serie de 34 pacientes de Harcke¹⁹⁷, compuesta exclusivamente por pacientes afectados de parálisis cerebral infantil, tanto la media como la mediana de CV% para las mediciones repetidas del mismo lado, se encontraban dentro de los rangos previamente mencionados para las mediciones en columna y cadera, aunque en este estudio los rangos son más amplios. El

posicionamiento del paciente es el origen más probable de estas diferencias, ya que las condiciones clínicas de los pacientes y la coexistencia de contracturas articulares dificultan su colocación de idéntica manera en las mediciones sucesivas. Los autores Cohen y Rushton²⁰⁴ en su estudio acerca de la precisión de las mediciones de DXA tras la artroplastia de cadera llegaron a la conclusión que la rotación del fémur era el factor que mayor impacto tenía en la reproducibilidad de las mediciones. Así pues, en las regiones R3 y R4 según la subdivisión inicial de Harcke (región cortical) los CV% eran más elevados, ya que el área que representan es menor y la rotación del fémur tiene su mayor efecto negativo. Continuando con la serie de Harcke¹⁹⁷, los CV% comparando las mediciones con el lado contralateral eran mayores que los CV% de las mediciones del mismo lado para todas las regiones anatómicas. Las variaciones en el lado contralateral respondían a una combinación de errores en la medición y de diferencias físicas reales que tienen lugar en función de los diferentes patrones de afectación en la parálisis cerebral infantil.

Los CV% intraobservador son discretamente más elevados en las R3 y R4. Las regiones R1 y R2 son regiones “interiores”, más homogéneas en cuanto a composición ósea. Por el contrario, las regiones R3 y R4, “marginales”, están sujetas a mayor variabilidad en cuanto a su composición ósea puesto que el posicionamiento del paciente influye en gran manera en el área que queda abarcada en cada una de estas dos subdivisiones. Así, un movimiento lateral del paciente entre dos mediciones consecutivas supone que en una región marginal quede incluido mayor cantidad de hueso trabecular o que el área definida quede fuera de la superficie del hueso y la medición se realice sobre partes blandas. La subdivisión de la región global del fémur distal en anchura variable/altura constante versus anchura y altura variable no supone diferencia significativa en los CV%. Para estudios clínicos es preferible la región de anchura y altura variable porque mantiene la proporción en función del tamaño del hueso, lo que hace que las mediciones de DMO en pacientes de diferentes tallas o en el niño en crecimiento sean más comparables (*Fig.3*). Los CV% interobservador siguen el mismo patrón que los intraobservador y, tal como es de esperar, son discretamente superiores.



(Fig. 3) Subdivisión del fémur distal en tres regiones, se minimizan así los efectos deletéreos que sobre las mediciones en las regiones R3 y R4 tiene la rotación del fémur

Henderson RC, Lark RK, Newman JE, Keckskemthy H, Fung EB, Renner JB, Harcke HT. Pediatric reference data for dual X-ray absorptiometric measures of normal bone density in the distal femur. *Am J Radiol* 2002;178:439-43

Surge entonces la necesidad de disponer de una base de datos de referencia de DMO en la población infantil, sin embargo, y dado que la DMO varía en función de parámetros tanto antropométricos¹⁹²⁻¹⁹⁵ como geográficos²⁰⁵, suscita gran controversia el empleo de las referencias existentes de forma generalizada para todos los países del mundo²⁰³. Es de esperar que existan diferencias cuando se comparan mediciones de DMO por distintos investigadores en diferentes partes del mundo en estudios de pequeño tamaño muestral. El grupo de Sheth²⁰⁶, comparó 26 mediciones de DMO en columna lumbar con los valores determinados por 6 bases de datos de referencia, y concluían que, pese a la diversidad geográfica (California, Finlandia, Carolina del Norte, Suiza y España), las mediciones de DMO en esta localización eran comparables para la mayor parte de poblaciones de adolescentes sanos. Leonard²⁰⁷ plantea un estudio similar con algunas diferencias metodológicas. Se realizaron mediciones de DMO en columna lumbar en 95 niños en riesgo de padecer osteopenia por patologías crónicas. Los resultados se convirtieron en valores z de DMO específicos para edad empleando 5 bases de datos de referencia (Ohio, Francia, Carolina del Norte, Suiza y Canadá) y se compararon las distribuciones de dichos valores z. Este estudio demostró como la aplicación de alguna de estas bases de datos de referencia en sujetos de riesgo mostraba diferencias en cuanto a la clasificación de los pacientes como sanos o con osteopenia. En particular, el empleo de valores de referencia no específicos según el sexo, origina que un gran porcentaje de pacientes varones sean catalogados como osteopénicos de forma errónea. Los datos de Hologic Inc²⁰⁸, aprobados por la Food and Drug Administration (FDA) para la determinación de DMO en la población infantil, son los que muestran mayor discrepancia

en cuanto al diagnóstico de osteopenia en niños y niñas. En este rango de edades, los valores de DMO más elevados en la población femenina son debidos al comienzo más precoz de la pubertad que experimentan y que está asociado con un mayor incremento en el contenido mineral óseo¹⁹⁴. Cuando la comparación se establecía exclusivamente entre las dos bases de datos específicas según el sexo (Bonjour et al¹⁹⁴ y Faulkner et al²⁰⁹) no se encontraban estas diferencias, pese a que para las mediciones se emplearon dos sistemas de DXA diferentes. Un estudio in vivo realizado por Eiken et al²¹⁰ confirmaba que las diferencias en las mediciones de diferentes técnicas de escaneo o equipos de software (QDR-1000 o QDR-2000) no eran estadísticamente significativas, por lo que no contribuían a las diferencias existentes entre las 5 bases de datos de referencia.

Las diferencia entre las conclusiones que arrojan los estudios de Sheth et al²⁰⁶ y Leonard et al²⁰⁷ radica en que el primero compara únicamente los valores de la media de DMO sin tener en cuenta la distribución del rango de valores obtenidos, lo que, junto al menor tamaño muestral, impide encontrar diferencias estadísticamente significativas entre las bases de datos comparadas.

2. JUSTIFICACIÓN

La “baja densidad mineral ósea en relación a la edad”, es un problema prevalente en la población infantil y de adultos jóvenes con parálisis cerebral con afectación neurológica moderada o severa. La osteopenia asociada a otros factores como las contracturas articulares, un escaso control motor que predispone a caídas frecuentes, huesos de menor diámetro con corticales adelgazadas y la concomitancia de crisis epilépticas que precisan medicación y resultan en algunos casos muy violentas, están relacionados con la frecuente tasa de fracturas que presenta esta población^{198,211} que puede ascender al 20%²¹² y afectan con mayor frecuencia al fémur distal. La mayoría de estas fracturas se pueden tratar de forma ortopédica, sin embargo, en muchos casos requieren hospitalización, y la tasa de mal-uniones no es desdeñable. Las fracturas patológicas provocan un impacto negativo en la calidad de vida de estos pacientes e incrementan la necesidad de cuidados. Está probado que el problema médico más costoso en las instituciones para niños con afectación neurológica severa, es el tratamiento de las fracturas por osteopenia²¹³.

Sin embargo, los conceptos conocidos para el manejo de la osteopenia de los adultos no son extrapolables a la población infantil puesto que existe una diferencia notable entre ambas. En los adultos la osteopenia es el resultado de una pérdida de densidad mineral ósea que ocurre con el tiempo, sin embargo, en los niños sanos, salvo en periodos puntuales del desarrollo, la densidad mineral ósea incrementa de forma progresiva. En pacientes con parálisis cerebral severa o moderada, pese a que existe un incremento medio anual de la densidad ósea del 2-5%, los valores z de densidad ósea disminuyen con la edad puesto que estos incrementos son menores a los que se dan en la población sana⁵², es por ello que en estos pacientes debe contemplarse la osteopenia como una manifestación de un fallo en el crecimiento y considerarla como objetivo de intervención. Las variables independientes que según los diferentes estudios observacionales mejor se correlacionan con la densidad ósea son la capacidad de deambulación, estado nutricional, medicación antiepiléptica e inmovilización²¹⁴⁻²¹⁶, por lo que serán estos factores el objetivo de intervención en la futura profilaxis de la aparición de osteopenia.

3. HIPÓTESIS

Los valores de DMO en un momento puntual del crecimiento en pacientes con parálisis cerebral infantil con severa afectación neurológica son comparativamente más bajos que en pacientes sanos de la misma edad y sexo.

4. OBJETIVOS

- Determinar los valores de densidad ósea en niños y adolescentes con afectación moderada y severa por parálisis cerebral de nuestra área de referencia.
- Comparar estos valores con las referencias de densidad mineral ósea existentes en la literatura para pacientes sanos en función de la edad y sexo.
- Analizar la relación que las diferentes variables clínicas y antropométricas estudiadas tienen sobre la densidad ósea.

5. MATERIAL Y MÉTODO

5.1. POBLACIÓN A ESTUDIO

La población del estudio está formada por pacientes de edades comprendidas entre 2 y 18 años afectos de Parálisis Cerebral Infantil, escogidos al azar entre la subpoblación “en riesgo” de presentar osteopenia como son los grupos IV y V de la GMFCSE&R (*Gross Motor Function Classification Measure Extended and Revised*)²¹⁷ con escasa o ninguna capacidad de deambulación dado su grado de afectación neurológica. Con el fin de evitar el sesgo de selección que supone incluir en el estudio exclusivamente pacientes que se siguen de forma habitual tanto en las Consultas Externas (CCEE) de Neuropediatría, Rehabilitación Infantil, como de Cirugía Ortopédica y Traumatología del Hospital Infantil de los HHUU Virgen del Rocío de Sevilla, se contactó de forma telefónica con las Asociaciones de Parálisis Cerebral de Andalucía y Extremadura, Centros de Fisioterapia e Instituciones de internamiento de pacientes con afectación neurológica severa, para solicitar la colaboración de sus pacientes en el estudio.

Criterios de inclusión:

- Pacientes afectos de Parálisis Cerebral de tipo espástica y que pertenezcan a los niveles IV y V según la escala GMFCS.
- Pacientes cuyos padres/tutores o cuidadores acepten la realización de las diferentes pruebas tanto de imagen como de laboratorio
- Pacientes cuyos padres/tutores o cuidadores firmen el Consentimiento Informado (Anexo 1)

Criterios de exclusión:

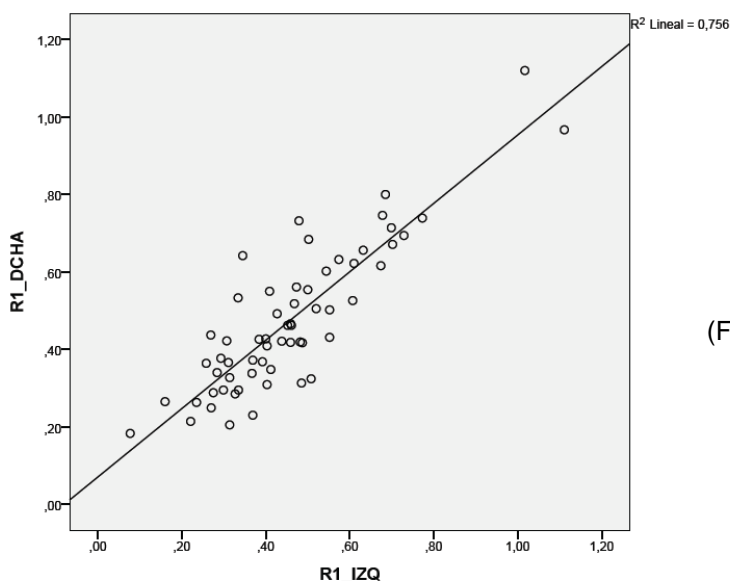
- Pacientes con encefalopatías de origen genético, metabólico o neurodegenerativo, o patologías que limiten el crecimiento (ej: cardiopatía congénita) o interfieran sobre el metabolismo óseo.
- Pacientes con otros trastornos del movimiento (atetosis o ataxia) o que presenten movimientos involuntarios de tal amplitud o frecuencia que limiten el posicionamiento adecuado o el mantenimiento de la postura que precisa el estudio de densitometría.
- Pacientes con trastornos de conducta y falta de colaboración para la realización de las pruebas.

5.2. MÉTODO

5.2.1. MEDICIONES DE DENSIDAD MINERAL ÓSEA

Las mediciones de densidad mineral ósea se realizaron de forma exclusiva a nivel de fémur distal¹⁹⁷ mediante un densitómetro DEXA Hologic Discovery QDR Apex™ con software Apex Version 2.3.2 para la subregión antebrazo compatible con sistema Windows XP versión 12.05.

Se definieron 3 regiones de anchura y altura variables para adaptarlas al tamaño del hueso de cada paciente y se analizaron de forma independiente. La región 1 corresponde a un rectángulo que abarca hueso metafisario y está compuesta, casi de forma exclusiva de hueso esponjoso. La región 2 se extiende proximalmente desde el borde superior de la región 1 abarcando una zona transicional de hueso esponjoso y cortical. La región 3 comprende hueso cortical predominantemente. Para evitar errores interobservador en las mediciones, sólo un técnico y un facultativo del Servicio de Medicina Nuclear son responsables de la realización y posterior análisis de las mediciones. Se protocolizó la realización de mediciones en ambos miembros inferiores, sin embargo en 8 casos sólo se consiguió medir la DMO de forma unilateral. Para evitar esta reducción en el tamaño muestral, procedimos a estudiar el coeficiente de correlación de Pearson entre los valores de las mediciones de DMO para el lado derecho e izquierdo (Figs. 4 a, b y c). Los coeficientes de correlación permiten inferir que los valores del lado derecho explican en gran medida a los del izquierdo y viceversa, de modo que, en lugar de emplear para el análisis los valores de los lados derecho e izquierdo de forma independiente se empleó la media de ambos.



Correlaciones			
		R1_IZQ	R1_DCHA
R1_IZQ	Correlación de Pearson	1	,870
	Sig. (bilateral)		,000
	N	65	61
R1_DCHA	Correlación de Pearson	,870**	1
	Sig. (bilateral)	,000	
	N	61	65

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

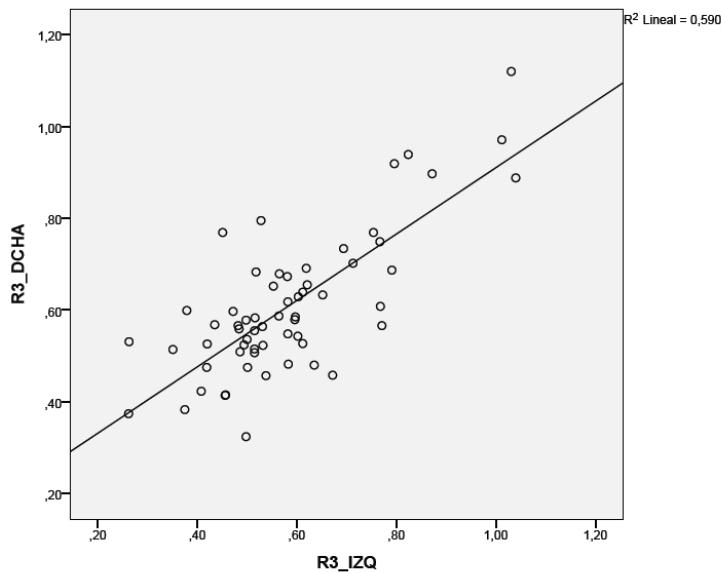
(Fig. 4a)



Correlaciones		R2_IZQ	R2_DCHA
R2_IZQ	Correlación de Pearson	1	,765
	Sig. (bilateral)		,000
	N	65	61
R2_DCHA	Correlación de Pearson	,765**	1
	Sig. (bilateral)	,000	
	N	61	65

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

(Fig. 4b)



Correlaciones		R3_IZQ	R3_DCHA
R3_IZQ	Correlación de Pearson	1	,768
	Sig. (bilateral)		,000
	N	65	61
R3_DCHA	Correlación de Pearson	,768**	1
	Sig. (bilateral)	,000	
	N	61	65

** La correlación es significativa al nivel 0,01 (bilateral).

. 4c)

(Figs.4 a, b y c) Coeficientes de correlación entre las mediciones de densidad ósea en lado derecho e izquierdo para cada una de las regiones del fémur distal (R1,R2 y R3 respectivamente)

La exploración se llevó a cabo en decúbito lateral, posición de relativa comodidad para estos pacientes puesto que es compatible con la presencia de contracturas articulares a nivel de cadera o rodillas o la coexistencia de una escoliosis severa. En ocasiones los pacientes se mueven durante la exploración, pero sólo aquellos movimientos de gran magnitud invalidan el estudio^{196,197}.

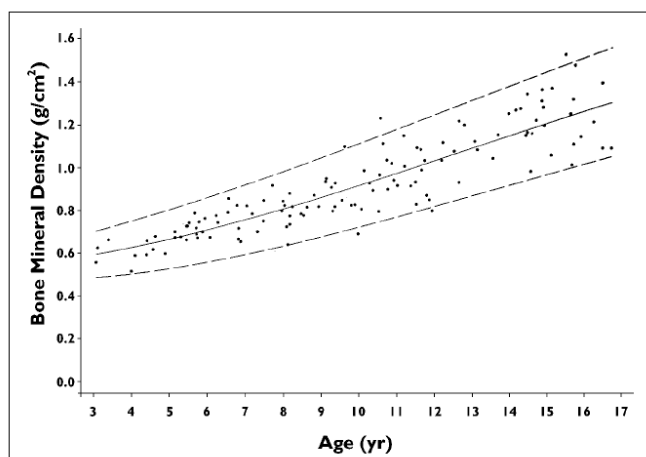
Dada la especificidad de elección de la región de interés (RI) para este tipo de población, no existen bases de datos de referencia en sujetos sanos de ámbito nacional, por lo que se emplearon como valores de referencia los determinados por el estudio de Henderson et al²⁰³. En la *Tabla 3* quedan reflejadas las ecuaciones de regresión más adecuadas para la relación entre las medidas de densidad mineral ósea (expresada en g/cm²) y la edad (expresada en años) para pacientes varones y mujeres (referencias específicas para el sexo) en una población de sujetos no-Afroamericanos sanos para cada una de las regiones en que queda subdividido el fémur distal. Los datos de DMO en relación a la edad para la población de mujeres quedan reflejados en la *Figura 5*. Se incluye la línea de regresión ± las dos líneas de desviación estándar derivadas de las ecuaciones en la *Tabla 3*.

TABLE 1 Equations for Predicted Distal Femur Bone Mineral Density in Three Anatomic Regions in 231 Non-African American Boys and Girls from Three Study Sites									
Anatomic Region	Boys				Girls				
	Predicted BMD	SD	r ²	p	Predicted BMD	SD	r ²	p	
Region 1	0.64605 + (-0.0054* age) + (0.00219* age ²) + (0.000002* age ³)	0.0421*√ age	0.57	< 0.0001	0.51291 + (0.02987* age) + (-0.00081* age ²) + (0.00008* age ³)	0.0336* √ age	0.66	< 0.0001	
Region 2	0.53871 + (0.03052* age) + (-0.00111* age ²) + (0.00012* age ³)	0.0371*√ age	0.73	< 0.0001	0.44507 + (0.03792* age) + (-0.00030* age ²) + (0.00006* age ³)	0.0317* √ age	0.79	< 0.0001	
Region 3	0.52649 + (0.03583* age) + (-0.00049* age ²) + (0.00009* age ³)	0.0327* √ age	0.80	< 0.0001	0.52331 + (0.01274* age) + (0.00374* age ²) + (-0.00010* age ³)	0.0309* √ age	0.83	< 0.0001	

Note.—BMD = bone mineral density; SD = standard deviation; age = years.

(Tabla 3) Ecuaciones de regresión para los valores de densidad mineral ósea en las 3 subregiones de fémur distal

Henderson RC, Lark RK, Newman JE, Keckskemthy H, Fung EB, Renner JB, Harcke HT. Pediatric reference data for dual X-ray absorptiometric measures of normal bone density in the distal femur. Am J Radiol 2002;178:439-43



(Fig.5) DMO en mujeres caucásicas en la región 3 del fémur distal en relación a la edad. La media queda representada por la línea continua y las 2 líneas discontinuas reflejan las 2 desviaciones estándar.

Henderson RC, Lark RK, Newman JE, KecsKemthy H, Fung EB, Renner JB, Harcke HT. Pediatric reference data for dual X-ray absorptiometric measures of normal bone density in the distal femur. *Am J Radiol* 2002;178:439-43

5.2.2. EVALUACIÓN CLÍNICA

i. Datos demográficos

La exploración clínica de cada paciente así como la cumplimentación de la hoja de recogida de datos (Anexo 2) se realizó exclusivamente por un Facultativo perteneciente a la Sección de Cirugía Ortopédica y Traumatología Infantil (A.T.D). Puesto que el estudio tiene objetivos que se podrían considerar independientes: a) la valoración de la densidad mineral ósea de cada paciente y posterior comparación con niños sanos, y b) la evaluación de factores clínicos relacionados con la aparición de una baja densidad mineral ósea, el hecho de no poseer datos clínicos de un determinado paciente no lo excluyó del análisis global de DMO.

La edad y el sexo del paciente son imprescindibles a la hora de evaluar la densidad mineral ósea puesto que los valores de referencia de la base de datos disponibles quedan determinados en función de estas dos variables²⁰³. Se evaluó la DMO en tres grupos de edad: de 2 a 6 años, de 7 a 12 años y de 13 a 18 años con la finalidad de valorar cómo se modifica ésta con el paso de los años y si sigue la pauta de crecimiento progresivo que ocurre en la población infantil sana.

ii. Datos clínicos

• Evaluación neurológica (GMFCS)

Los pacientes fueron evaluados en función de sus habilidades motoras groseras, es decir, en función de su capacidad o no de deambulación, bien de forma autónoma o con dispositivos de ayuda. Para ello se empleó la escala GMFCS en una versión expandida GMFCS-E & R²¹⁷ que, si bien mantiene los 5 niveles originales (*Tabla 4*), estos quedan definidos con distintos matices en función de la edad del paciente. Los pacientes incluidos en nuestro estudio pertenecían exclusivamente a los tipos IV y V puesto que, por la ausencia de deambulación, están en situación de mayor riesgo de presentar baja DMO en relación con su edad.

Nivel I	Deambula sin limitaciones
Nivel II	Deambula con limitaciones
Nivel III	Deambula con dispositivo de ayuda de tipo bastón, muletas o andador (anterior o posterior pero sin sujeción del tronco)
Nivel IV	Movilidad autónoma con grandes limitaciones, puede utilizar silla de ruedas eléctrica
Nivel V	Transportado en silla de ruedas

(Tabla 4) Clasificación GMFCS²¹⁷

• Bipedestación

Se recogió información acerca de los periodos de bipedestación que mantiene cada paciente a lo largo del día en su domicilio o si participan o se benefician de los programas de bipedestación que ofrecen en, exclusiva, determinados Centros educativos. El tiempo mínimo de bipedestación se estimó en 20 minutos/día.

• Ingesta diaria de calcio

En aquellos pacientes que se alimentan a través de sonda nasogástrica o botón gástrico, o de forma exclusiva con fórmulas comerciales preparadas (Pediasure®, Ensure®), la medición de la ingesta de calcio es directa y fiable.

En el resto de los pacientes, la ingesta de calcio se estimó a partir de la dieta habitual. La encuesta realizada se ha basado fundamentalmente en la frecuencia del consumo

de leche y derivados siguiendo una tabla validada de composición de alimentos. Se incluyeron también los aportes de calcio en suplementos vitamínicos.

Para realizar este cálculo partimos de la siguiente base:

1 vaso de leche de 200 ml = 242 mg de calcio;

1 yogur = 180 mg de calcio;

1 porción de queso fresco de 30 g = 56 mg de calcio;

1 porción de queso curado de 30 g = 250 mg de calcio

1 postre lácteo = 60 mg de calcio

Posteriormente se realizó su conversión en mg de calcio ingerido al día y finalmente se clasificó el consumo en:

- Alto: aquél que supera la cantidad diaria recomendada
- (>1200mg/d)
- Medio: aquél que supera el 60% de las cantidades diarias recomendadas (700-1200 mg/d),
- Bajo: aquél que no llega al 60% de las cantidades diarias recomendadas (<700 mg/d).

- **Dificultad alimentación**

La dificultad en la alimentación como resultado de la disfunción oro-motora que padecen los pacientes con mayor grado de afectación neurológica debida a parálisis pseudobulbar, falta de coordinación en la musculatura deglutoria o contracturas a nivel de la articulación temporo-mandibular entre otras muchas causas, fue categorizada según una escala diseñada de forma exclusiva para la población con parálisis cerebral²¹⁸.

Esta escala define 4 categorías en función de la dificultad para la alimentación experimentada por los padres o cuidadores:

- Ninguna, dieta normal
- Leve, cierta dificultad al tragar que requiere la modificación de alguna comida.
- Moderada, dificultad al tragar líquidos, requiere comidas troceadas o trituradas.
- Severa, dieta limitada a líquidos espesos o a través de tubo de gastrostomía o sonda nasogástrica.

- **Periodos de inmovilización previa**

La cirugía ortopédica para la corrección de las secuelas de la espasticidad sobre el aparato locomotor precisa, generalmente, de periodos de inmovilización post-operatorios que, en algunos casos, interrumpen temporalmente los programas de bipedestación que siguen los pacientes.

Se establecieron 3 categorías:

- Nunca.
- Inmovilización temporal, considerada como aquella inmovilización por encima o debajo de la rodilla durante un máximo de 6 semanas.
- Inmovilización prolongada, periodos superiores a 6 semanas o cualquier duración de inmovilización con yeso pelvi-pédico.

- **Fracturas patológicas previas**

Se documentó la existencia de fracturas patológicas previas especificando tanto la localización como la lateralidad. El término fractura patológica o por insuficiencia, hace referencia aquellas producidas ante un traumatismo banal.

- **Tratamiento con fármacos antiepilépticos**

El empleo de fármacos antiepilépticos se evaluó en tres categorías:

- Nunca.
- Sólo en el pasado: tratamiento durante al menos 6 meses en el año previo.
- Actualmente.

Se recogieron los principios activos de los fármacos usados por cada paciente.

iii. Análisis antropométrico

Esta parte de la evaluación clínica se enfocó hacia parámetros relacionados con el estado nutricional y el crecimiento.

Se recogieron datos de la medida del **pliegue tricipital** y de la **circunferencia del miembro superior dominante**.

- **Peso**

Los pacientes fueron pesados en la consulta de forma sistemática. Dada la imposibilidad en muchos casos de permanecer de pie de forma independiente sobre la báscula, se recurrió en muchos pacientes a calcular la diferencia del peso del paciente con uno de sus progenitores y el de éste de forma independiente.

- **Longitud de la pierna**

Puesto que debido a la coexistencia de contracturas articulares, escoliosis y en muchos casos, por la imposibilidad de mantener la bipedestación, no es posible obtener datos fiables de la estatura en estos pacientes, nos basamos en el estudio de Spender et al⁵¹ y se empleó como medición lineal alternativa la longitud de la pierna, medida con cinta métrica de plástico desde el borde supero-medial de la tibia hasta el borde inferior del maléolo tibial con el paciente sentado y la pierna a medir cruzada sobre la contralateral.

Esta medida es fácil de tomar porque los relieves anatómicos de referencia son fácilmente palpables y no precisa de un antropómetro como la medición del brazo. Para la interpretación de estas medidas se utilizó los datos del estudio de Snyder et al²¹⁹ en 1298 pacientes sanos, quedando expresada en percentil en función de la edad y el sexo. En la *tabla 5* quedan recogidos los altos coeficientes de correlación existentes entre estas mediciones alternativas y la medición de estatura de forma convencional en función del sexo.

<i>Age-group* (yrs)</i>	<i>Upper-arm length</i>	<i>Girls</i>			<i>Boys</i>			
		<i>N</i>	<i>Lower-leg length</i>	<i>N</i>	<i>Upper-arm length</i>	<i>N</i>	<i>Lower-leg length</i>	<i>N</i>
2-4	0·85	42	0·55	40	0·61	65	0·64	56
4-6	0·72	79	0·71	78	0·81	70	0·89	61
6-9	0·85	116	0·76	112	0·82	102	0·86	99
9-11	0·79	89	0·80	86	0·78	81	0·72	80
11-13	0·74	87	0·73	81	0·85	101	0·84	98
13-15	0·83	79	0·69	71	0·86	101	0·76	100
15-19	0·70	117	0·67	112	0·82	109	0·69	103

(Tabla 5) Coeficientes de correlación entre la estatura y las medidas lineares alternativas²¹⁹ (longitud de la pierna).

5.3. ANÁLISIS ESTADÍSTICO

En primer lugar se realizó una estadística descriptiva de la muestra de población a estudio y de los valores de DMO obtenidos para cada una de las tres regiones del fémur a estudio.

Posteriormente se realizó estadística descriptiva de las variables del estudio:

- Edad
- Género
- Grupo de la clasificación GMFCS
- Participación en programas de bipedestación
- Ingesta diaria de calcio
- Dificultad en la alimentación,
- Periodos de inmovilización previos
- Fracturas patológicas o por insuficiencia previas
- Ingesta de fármacos antiepilépticos
- Medición de pliegue tricipital y circunferencia del miembro superior dominante
- Peso
- Longitud de la pierna.

Para ello se usaron frecuencias absolutas y relativas en el caso de las variables cualitativas (edad, grupo GMFCS, participación en programas de bipedestación, dificultad para la alimentación, periodos de inmovilización o fracturas previas e ingesta de antiepilépticos orales). Las variables cuantitativas (edad, ingesta diaria de calcio, medición de pliegue tricipital y perímetro de miembro superior dominante, peso y longitud de tibia) según si seguían o no una distribución normal (tras la aplicación del test de Kolmogorov-Smirnov o Shapiro-Wilk ($n < 50$)) se resumieron mediante $Md \pm DE$ (media, desviación estándar) o $P50 [P25 - P75]$ (mediana, rango intercuartílico) respectivamente.

Se analizó la relación entre los valores de DMO de las tres regiones de fémur distal mediante un análisis de correlación, coeficiente de Pearson o rho-Spearman (según proceda). El análisis de la relación de la variable DMO con respecto a las variables clínicas y antropométricas explicativas, se efectuó mediante una ANOVA o t-Student para muestras independientes o H de Kruskal-Wallis y/o U-Mann-Whitney (según sigan o no distribución normal).

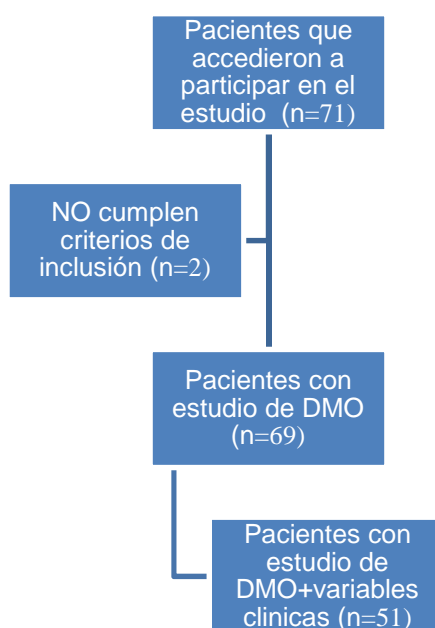
El nivel de significación estadística, se estableció en $p < 0,05$.

La imputación de los datos se realizó en Excell.

El análisis estadístico se realizó con el paquete Statistical Package for Social Sciences (SPSS Inc., Chicago, IL, EE.UU.) versión 17.0., de la Unidad de Apoyo a la Investigación del Hospital Universitario Virgen del Rocío.

6. RESULTADOS

El diagrama de flujo del proceso de inclusión de pacientes al estudio queda reflejado en la *Fig. 6*. De un total de 71 pacientes que accedieron a la participación en el estudio, 2 pacientes presentaron movimientos involuntarios de forma constante y falta de colaboración durante la realización de la densitometría, por lo que fueron excluidos del estudio.



(Fig. 6) Diagrama de flujo de la inclusión de pacientes en el estudio

La muestra inicial está pues formada por 69 pacientes con una edad media de 10,17 años de los que disponemos de estudio densitométrico. Del total de los 69 pacientes, 16 pertenecían al grupo IV (23,18%) y 53 al grupo V (76,81%).

A la hora de cumplimentar las hojas de antropometría, que se intentó fuese en una fecha lo más próxima a la de realización de la densitometría, encontramos un déficit organizativo importante con lo cual 18 pacientes no respondieron a la citación en consultas para la revisión y toma de datos. La muestra de población que estudiamos para analizar los factores clínicos que influyen sobre la densidad mineral ósea quedó reducida a 51 pacientes de los que disponemos tanto de datos clínicos y antropométricos como de resultados de densitometría. La nueva muestra resultante tenía características similares a la muestra original. La media de edad es de 10,47

años, 10 pacientes pertenecían al grupo GMFCS IV (19,61%) y 41 al grupo V (80,39%).

6.2. MEDICIONES DE DENSIDAD MINERAL ÓSEA (DMO)

Al realizar la comparativa entre los valores de referencia de DMO para cada una de las regiones a estudio y los valores de las medias que obtuvimos para nuestra muestra poblacional se pone de manifiesto en los diagramas de cajas de las *figuras 7, 8 y 9* cómo los valores obtenidos en nuestros pacientes son muy inferiores a los de referencia, y se sitúan, tal y como muestra la *Tabla 6*, por debajo de dos desviaciones estándar de los valores de referencia salvo en el caso de R3 (hueso cortical diafisario).

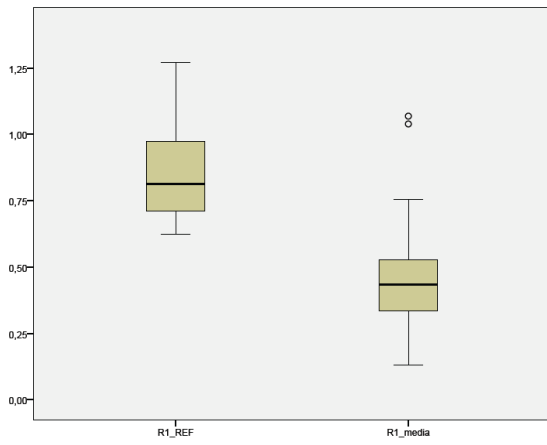
(Tabla 6) Valores medios de densidad mineral ósea en cada una de las regiones del fémur distal

		R1_REF	R1_media	R2_REF	R2_media	R3_REF	R3_media
N	Válidos	69	69	69	69	69	69
	Perdidos	0	0	0	0	0	0
Media		,8507	,4566	,8933	,4614	,9588	,5918
Mediana		,8131	,4335	,8543	,4395	,9258	,5650
Desv. típ.		,16815	,17405	,20591	,15739	,22779	,15295
Mínimo		,62	,13	,57	,20	,63	,32
Máximo		1,27	1,07	1,43	1,06	1,58	1,08
Percentiles	25	,7013	,3320	,7164	,3633	,7615	,4995
	50	,8131	,4335	,8543	,4395	,9258	,5650
	75	,9731	,5270	1,0192	,5450	1,1072	,6403

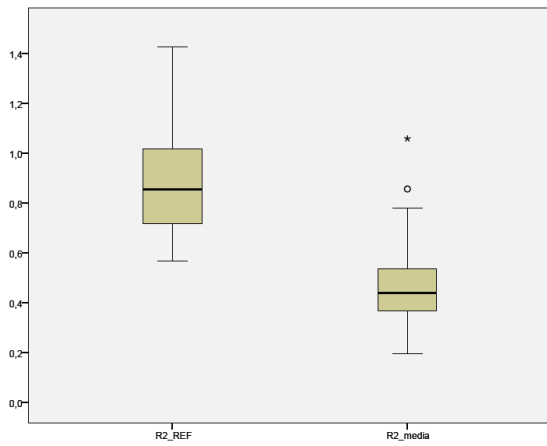
En R1 (hueso esponjoso metafisario), el valor medio de DMO en el total de la muestra poblacional es de 0,4566 g/cm² y se encuentra fuera del intervalo de $\pm 2DS$ (desviaciones estándar) (1,18705125 – 0,51444133) para dicha región (*Fig.7*)

El valor de DMO medio en R2 (hueso metafiso-diafisario) es de 0,4614 g/cm², de igual forma fuera del intervalo $\pm 2DS$ para dicha región (1,30512374 – 0,48147221) (*Fig.8*)

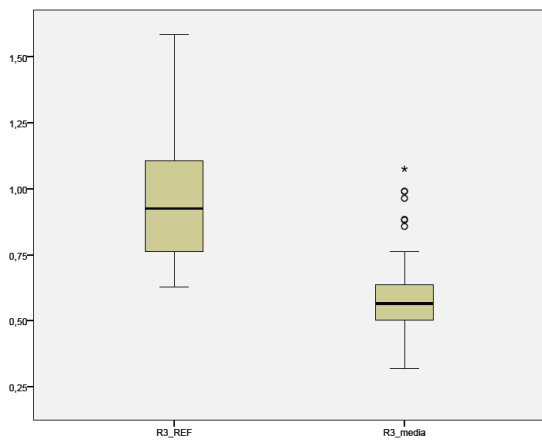
El valor de DMO medio en R3 (hueso cortical diafisario) es de 0,5918 g/cm² que, a diferencia de lo que ocurre en las regiones anteriores sí está dentro del intervalo $\pm 2DS$ (1,41434557 – 0,50318994), pero aún así se mantiene por debajo de 1DS de los valores de referencia (*Fig.9*)



(Fig. 7) Valores de referencia de DMO para la región R1 y comparativa con los valores de la muestra de población a estudio.



(Fig.8) Valores de referencia de DMO para la región R2 y comparativa con los valores de la muestra de población a estudio.

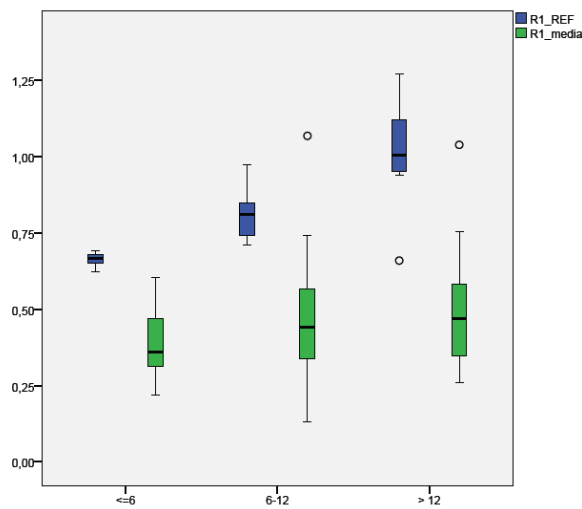


(Fig.9) Valores de referencia de DMO para la región R3 y comparativa con los valores de la muestra de población a estudio.

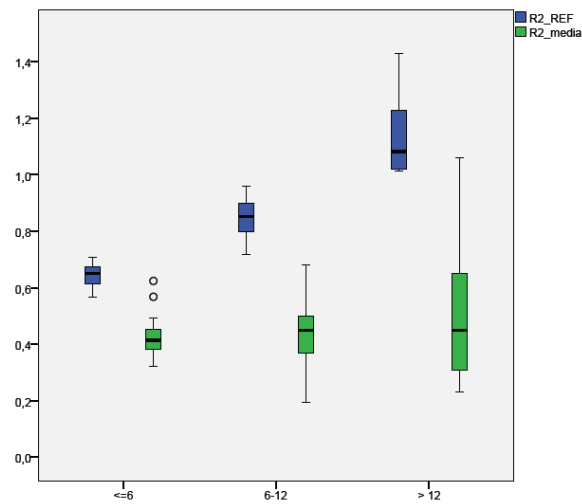
6.2. EVALUACIÓN DATOS CLÍNICOS

- Edad

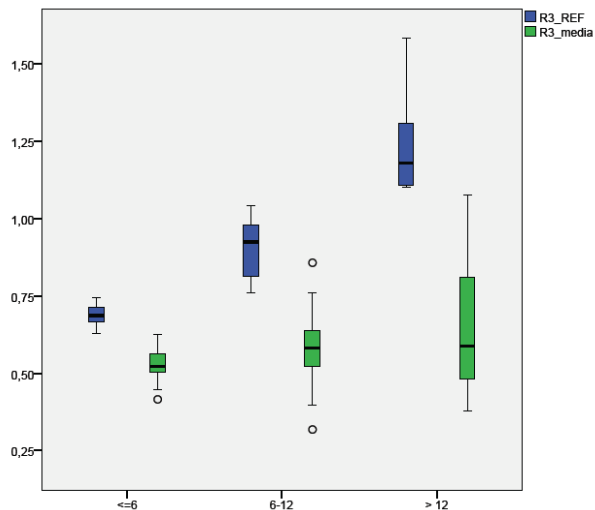
El tamaño de cada subgrupo es de: 16 pacientes entre 2-6 años, 30 entre 7-12 años y 23 pacientes entre 1-18 años. En la *figura 10* se objetiva la relación entre los valores medios de DMO en la región 1 y los de referencia para los diferentes grupos de edad. Las *figuras 11* y *12* muestran esta misma relación para las regiones 2 y 3 respectivamente.



(Fig.10)



(Fig.11)



(Fig.12)

- **Afectación neurológica: grupo GMFCS**

En la *tabla 7*, que hace referencia a los pacientes del grupo IV de la GMFCS (aquellos pacientes con movilidad autónoma con grandes limitaciones pero que pueden utilizar silla de ruedas eléctrica), el valor medio de DMO en R1 es de 0,5766 g/cm² que se sitúa en el intervalo $\pm 2DS$ (1,30536987 – 0,49695388) pero aun así por debajo de 1DS del valor de referencia. De igual forma, los valores de DMO medios de R2 y R3 0,6066 y 0,7300 g/cm² respectivamente, se sitúan dentro de los intervalos $\pm 2DS$ (1,48469367 – 0,50860383) para R2 y (1,57747609 – 0,54523516) para R3, pero por debajo de 1DS de los valores de referencia para cada una de las regiones.

(Tabla 7) Valores de densidad ósea en el grupo de pacientes GMFCS IV

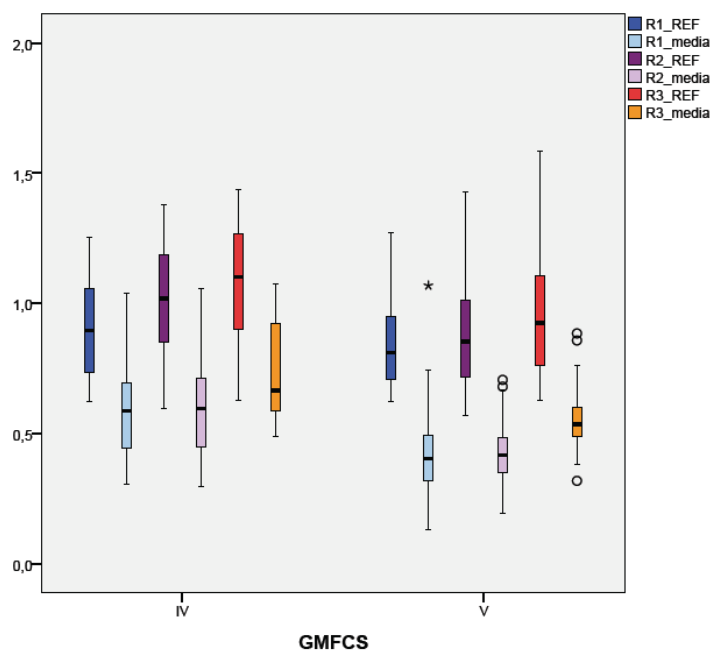
IV		R1_REF	R1_media	R2_REF	R2_media	R3_REF	R3_media
N	Válidos	16	16	16	16	16	16
	Perdidos	0	0	0	0	0	0
Media		,9012	,5766	,9966	,6066	1,0614	,7300
Mediana		,8950	,5880	1,0192	,5953	1,1013	,6653
Desv. típ.		,20210	,18543	,24402	,19533	,25806	,19067
Mínimo		,62	,31	,60	,29	,63	,49
Máximo		1,25	1,04	1,38	1,06	1,44	1,08
Percentiles	25	,7138	,4415	,8529	,4353	,8873	,5771
	50	,8950	,5880	1,0192	,5953	1,1013	,6653
	75	1,0606	,7015	1,2035	,7430	1,2706	,9434

La *tabla 8* hace referencia a los pacientes con mayor grado de afectación motórica, es decir, aquellos que pertenecen al grupo V de la clasificación GMFCS (pacientes sin movilidad autónoma, transportados en silla de ruedas sin capacidad de autopropulsión). El valor medio de DMO para la región R1 es de 0,4203 g/cm² y está fuera del intervalo $\pm 2DE$ (1,14649054 – 0,52456244). El valor medio de R2 en este grupo es de 0,4176 g/cm² que, al igual que el anterior está fuera del intervalo $\pm 2DE$ (1,23082822 – 0,49336726). El valor medio de R3, de 0,5501 g/cm² sí está dentro de este intervalo $\pm 2DE$ (1,34935362 – 0,50624204) pero por debajo de 1DE del valor de referencia para dicha región.

(Tabla 8) Valores densidad mineral ósea en el grupo de pacientes GMFCS V

V		R1_REF	R1_media	R2_REF	R2_media	R3_REF	R3_media
N	Válidos	53	53	53	53	53	53
	Perdidos	0	0	0	0	0	0
Media		,8355	,4203	,8621	,4176	,9278	,5501
Mediana		,8106	,4050	,8529	,4160	,9247	,5350
Desv. típ.		,15548	,15468	,18437	,11381	,21078	,11161
Mínimo		,62	,13	,57	,20	,63	,32
Máximo		1,27	1,07	1,43	,71	1,58	,88
Percentiles	25	,7013	,3170	,7121	,3473	,7524	,4825
	50	,8106	,4050	,8529	,4160	,9247	,5350
	75	,9617	,4933	1,0115	,4855	1,1072	,6015

Gráficamente, en la *figura 13*, se objetiva cómo los valores medios de densidad mineral ósea para cada una de las regiones son inferiores en el grupo de pacientes que pertenecen al nivel V de la clasificación GMFCS respecto al grupo IV.



(Fig.13) Diferencias en los valores de densidad mineral ósea entre los grupos GMFCS IV y V

A pesar de que existe una diferencia numérica importante entre los dos subgrupos, IV y V de la clasificación GMFCS, en los que dividimos la muestra, realizamos el test de Levene y posteriormente el test T-Student para la comparación de medias entre ambos grupos. Tras la comparación de los valores medios de DMO para cada una de las regiones entre los dos subgrupos, la diferencia entre las mediciones de densidad ósea entre los 2 grupos de pacientes con diferente grado de afectación motora, resultó ser estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en las tres regiones del fémur distal a estudio: R1 $p = 0,01$. R2 $p = 0,02$. R3 $p = 0,02$.

- **Bipedestación**

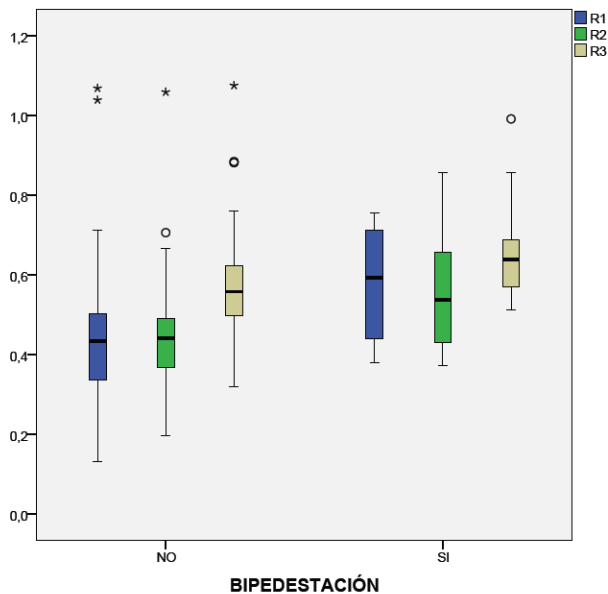
Sólo un 17,65% de pacientes de nuestra muestra alcanzó el tiempo mínimo de bipedestación diario frente al 82,35% que no lo hacían habitualmente (Fig. 14).



(Fig.14) Participación en programas de bipedestación

Para llevar a cabo el análisis de la relación entre la participación en programas de bipedestación con los valores medios de DMO para cada una de las regiones a estudio se realizó la prueba U de Mann-Whitney para datos no paramétricos.

Los valores de DMO del grupo que sí participan de programas de bipedestación son discretamente más elevados que los de aquellos que no participan, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) sólo en la región R1, es decir, en hueso metafisario (Figs. 15 a y b)



Estadísticos de contraste^b

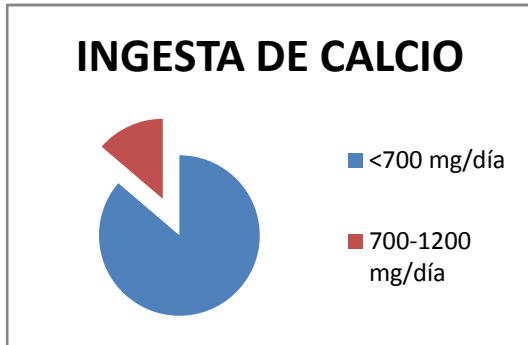
	R1	R2	R3
U de Mann-Whitney	83,000	96,000	101,000
W de Wilcoxon	713,000	726,000	731,000
Z	-2,168	-1,789	-1,644
Sig. asintót. (bilateral)	,030	,074	,100
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	,030 ^a	,076 ^a	,104 ^a

a. No corregidos para los empates.
b. Variable de agrupación: BIPEDESTACIÓN

(Figs. 15a y b) Valores de DMO en función de la participación en programas de bipedestación y significación estadística.

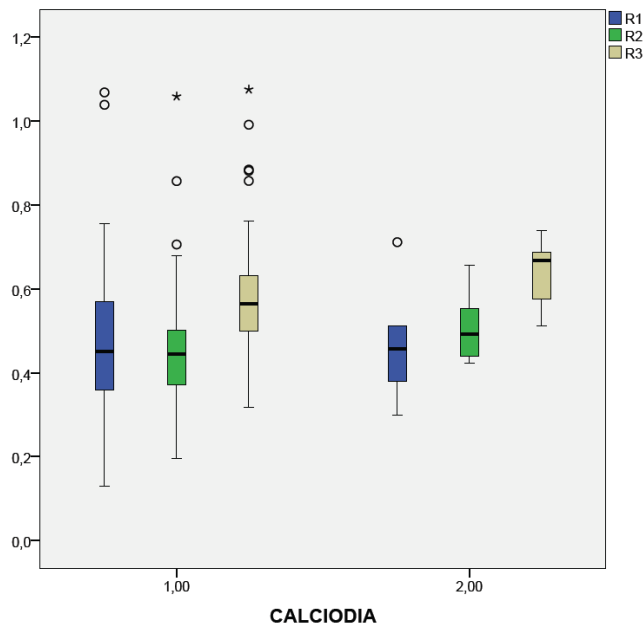
- **Ingesta de calcio**

Un 86,27% de los pacientes tomaban en su dieta diaria menos de 700 mg de calcio/día frente a un 13,73% que ingerían entre 700 y 1200 mg de calcio al día (Fig. 16).



(Fig.16) Ingesta diaria de calcio.

Para analizar la relación entre la ingesta de calcio diaria con los valores medios de DMO para cada una de las regiones a estudio se realizó la prueba de Kruskal-Wallis para datos no paramétricos (Figs. 17 a y b) constatándose que los valores de DMO se situaban en rangos semejantes para ambos grupos, no hallándose diferencia estadísticamente significativa para ninguna de las regiones a estudio.



Estadísticos de contraste^{a,b}

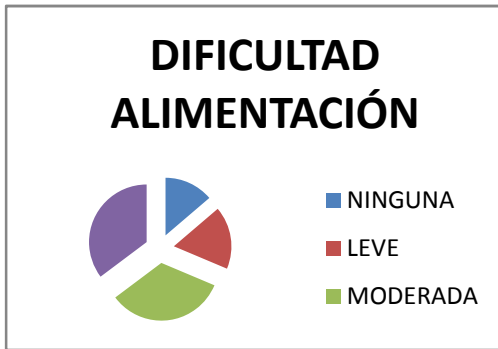
	R1	R2	R3
Chi-cuadrado	,000	1,272	1,445
gl	1	1	1
Sig. asintót.	,985	,259	,229

a. Prueba de Kruskal-Wallis
b. Variable de agrupación: CALCIODIA

(Figs. 17 a y b) Valores de DMO en función de la ingesta diaria de calcio y significación estadística.

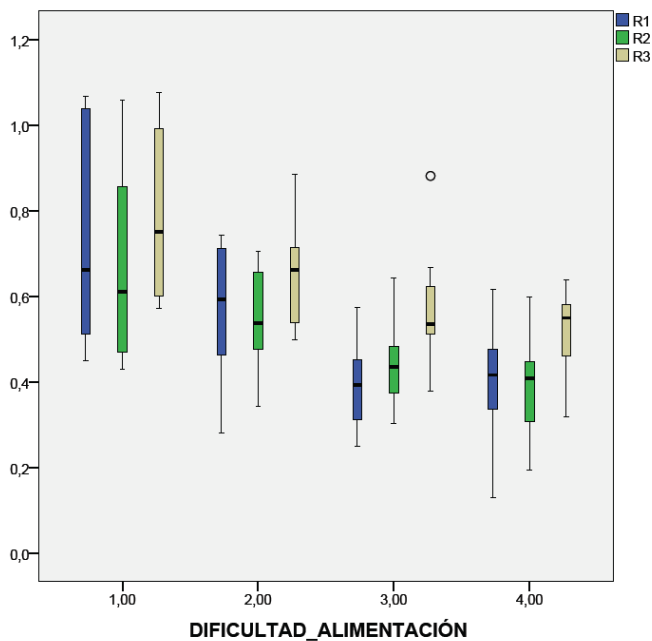
- **Dificultad de alimentación**

Un 13,72% de los pacientes de nuestra muestra no presentaron dificultad alguna para la alimentación (Fig. 18), un 17,65% dificultad leve, un 33,33% dificultad moderada y finalmente un 35,29% con problemas severos y dieta limitada a líquidos espesos o a través de sonda nasogástrica o gastrostomía percutánea.



(Fig.18) Dificultad para la alimentación.

Al analizar la dificultad para la alimentación como variable de agrupación (Figs. 19 a y b) se puso de manifiesto una disminución en los valores de DMO a medida que la disfunción se hace más severa. La relación entre ambas variables fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$) para todas las regiones a estudio.



	R1	R2	R3
Chi-cuadrado	14,653	14,705	13,539
gl	3	3	3
Sig. asintót.	,002	,002	,004

a. Prueba de Kruskal-Wallis
 b. Variable de agrupación:
 DIFICULTAD_ALIMENTACIÓN

(Figs. 19 a y b) Valores de DMO en función de la ingesta diaria de calcio y significación estadística.

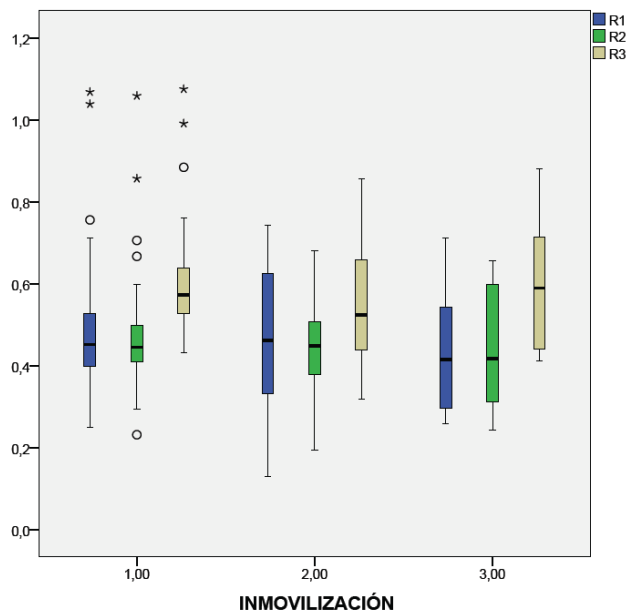
- **Periodos de inmovilización previos**

Un 68,63% de los pacientes de nuestro estudio no habían pasado nunca por periodos de inmovilización, el 13,72% lo hizo por un breve periodo de tiempo y el 17,65% estuvo inmovilizado de forma prolongada o con un yeso pelvipédico sin duración específica (Fig. 20).



(Fig.20) Periodos de inmovilización.

Cuando se empleó la existencia de periodos de inmovilización a lo largo de la vida del paciente como variable de agrupación (Figs. 21 a y b), no se hallaron diferencias significativas en los valores medios de DMO entre los 3 grupos en que queda subdividida la muestra.



Estadísticos de contraste^{a,b}

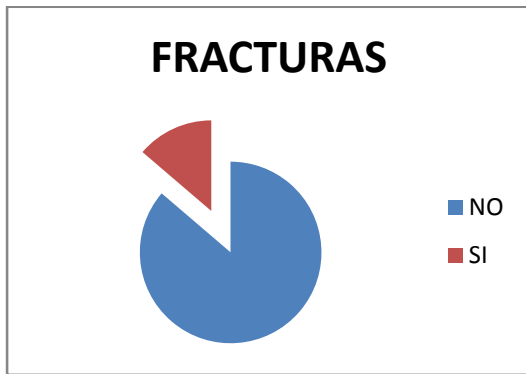
	R1	R2	R3
Chi-cuadrado	,633	,482	,738
gl	2	2	2
Sig. asintót.	,729	,786	,691

a. Prueba de Kruskal-Wallis
b. Variable de agrupación: INMOVILIZACIÓN

(Figs. 21 a y b) Valores de DMO en función de la existencia de periodos de inmovilización previa y su significación estadística.

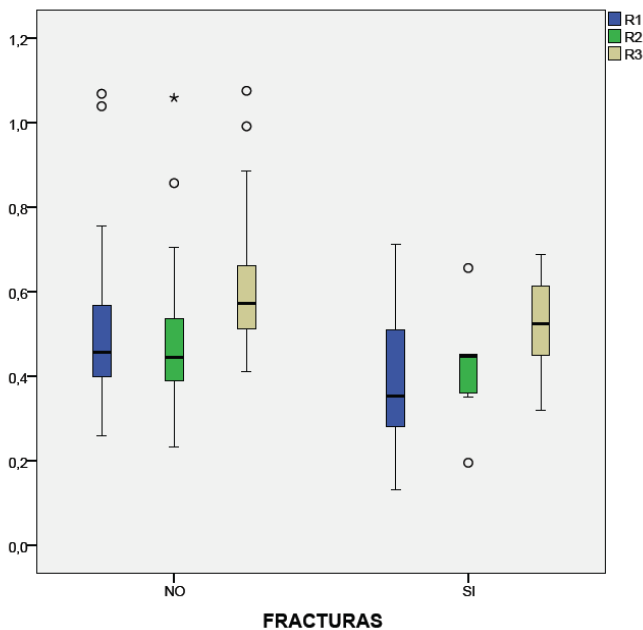
- **Fracturas patológicas previas**

Un 13,73% de pacientes de la población a estudio habían presentado al menos 1 fractura patológica o por insuficiencia. No quedó contabilizado si el mismo paciente presenta fracturas en más de una localización. El 86,27% restante no habían presentado nunca fracturas (Fig.22).



(Fig.22) Fracturas patológicas previas.

Cuando se tomó la concurrencia de fracturas por insuficiencia como variable de agrupación (Figs. 23 a y b) y se analizaron los datos mediante la prueba de U de Mann-Whitney para datos no paramétricos, no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de densidad mineral ósea de ambos subgrupos de la población.



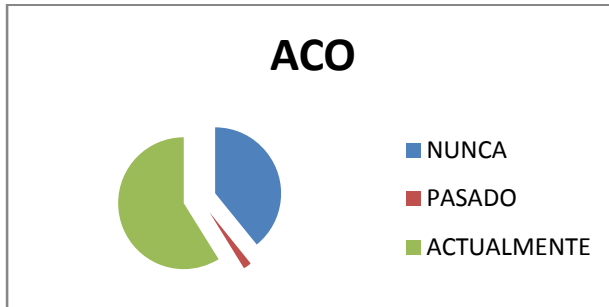
	R1	R2	R3
U de Mann-Whitney	85,000	101,000	96,000
W de Wilcoxon	113,000	129,000	124,000
Z	-1,428	-,914	-1,075
Sig. asintót. (bilateral)	,153	,360	,282
Sig. exacta [2*(Sig. unilateral)]	,161 ^a	,377 ^a	,297 ^a

a. No corregidos para los empates.
b. Variable de agrupación: FRACTURAS

(Figs. 23 a y b) Valores de DMO en función de la existencia de fracturas previas y su significación estadística.

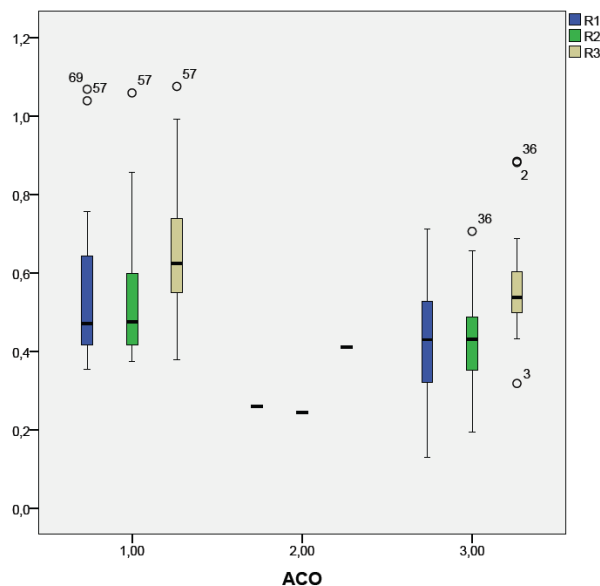
- **Tratamiento con fármacos antiepilépticos**

Un 58,82% de los pacientes de la muestra utilizaban en la actualidad fármacos antiepilépticos como parte de su tratamiento, un 1,96% de pacientes los había utilizado en el pasado (hacia al menos 12 meses) y un 39,21% no los había tomado nunca (Fig.24).



(Fig.24) Tratamiento con antiepilépticos orales.

La relación entre la ingesta de fármacos antiepilépticos orales (ACO) y los valores medios de DMO se estudió mediante la prueba de U de Mann-Whitney para datos no paramétricos, y queda reflejada en las Figs. 25 a y b. Se vió que existe una diferencia estadísticamente significativa entre los valores de DMO para los grupos de no ingesta y uso actual de ACO, sin embargo nos resultó imposible categorizar esta variable de forma más pormenorizada (en función de los diferentes principios activos) por la pérdida en potencia estadística.



	R1	R2	R3
U de Mann-Whitney	138,500	136,000	140,000
W de Wilcoxon	463,500	461,000	465,000
Z	-2,130	-2,191	-2,093
Sig. asintót. (bilateral)	,033	,028	,036

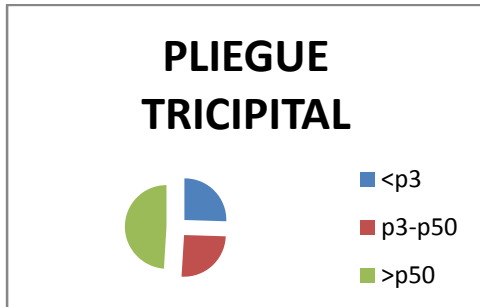
a. Variable de agrupación: ACO

(Figs. 25 a y b) Valores de DMO en función de la ingesta de antiepilépticos orales y su significación estadística.

6.3. EVALUACIÓN ANÁLISIS ANTROPOMÉTRICO

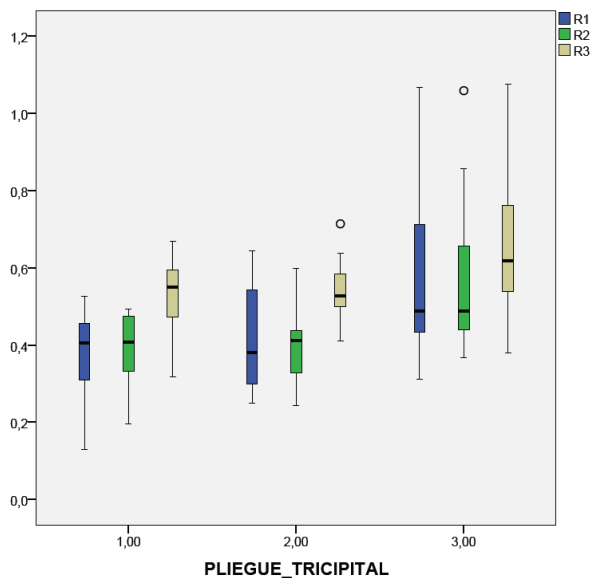
- **Medición del pliegue tricipital**

En cuanto al pliegue tricipital (Fig. 26), un 49,02% de la muestra presentaba valores por encima del percentil 50. El resto de la muestra, aquellos pacientes por debajo del percentil 3, y los situados entre el p3 y p50; se dividía en dos grupos idénticos de 25,49%.



(Fig.26) Mediciones del pliegue tricipital.

En cuanto al estudio de las variables antropométricas de los pacientes, en primer lugar se empleó el pliegue tricipital como variable de agrupación (Figs. 27 a y b). Mediante la prueba de Kruskal-Wallis para datos no paramétricos, pudimos determinar que la diferencia observada en los valores medios de DMO en los 3 subgrupos en los que se subdivide la muestra era estadísticamente significativa.



Estadísticos de contraste^{a,b}

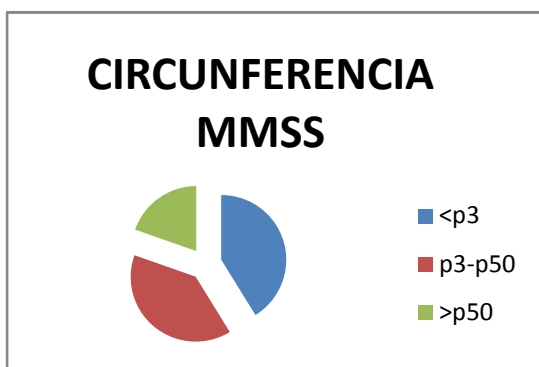
	R1	R2	R3
Chi-cuadrado	9,151	10,341	7,479
gl	2	2	2
Sig. asintót.	,010	,006	,024

a. Prueba de Kruskal-Wallis
 b. Variable de agrupación:
 PLIEGUE_TRICIPITAL

(Figs. 27 a y b) Valores de DMO en función de las mediciones del pliegue tricipital y su significación estadística.

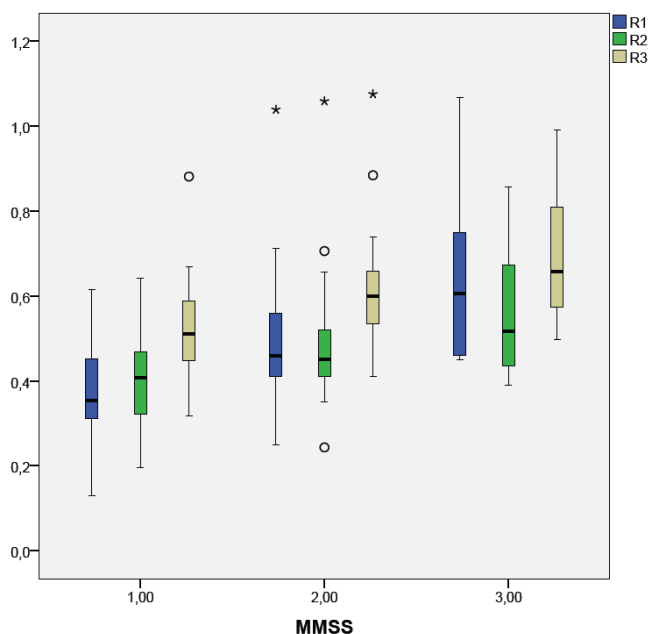
- **Medición de la circunferencia del miembro superior dominante**

Un 41,18% de los pacientes tenían valores de la circunferencia del miembro superior dominante por debajo del percentil 3 para su edad y sexo (Fig. 28). El 39,21% estaban situados entre los percentiles 3 y 50, y un 19,61% por encima del percentil 50.



(Fig.28) Mediciones de la circunferencia del miembro superior dominante.

Al determinar la circunferencia del miembro superior del hemicuerpo dominante como variable de agrupación (Figs. 29 a y b) se objetivó un aumento de los valores medios de DMO en la medida en que la circunferencia del brazo se asemejaba a los valores de normalidad. Mediante la prueba de Kruskal-Wallis para datos no paramétricos se pudo concluir que esta diferencia era estadísticamente significativa.



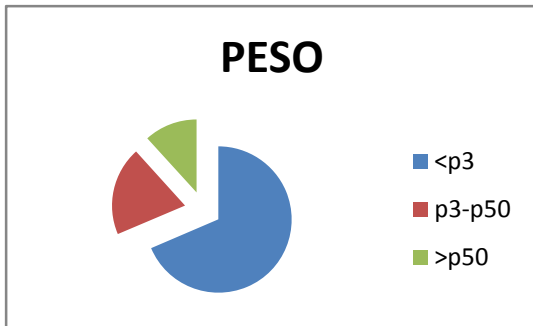
	R1	R2	R3
Chi-cuadrado	11,717	6,690	7,608
gl	2	2	2
Sig. asintót.	,003	,035	,022

a. Prueba de Kruskal-Wallis
b. Variable de agrupación: MMSS

(Figs. 29 a y b) Valores de DMO en función de las mediciones de la circunferencia del miembro superior dominante y su significación estadística.

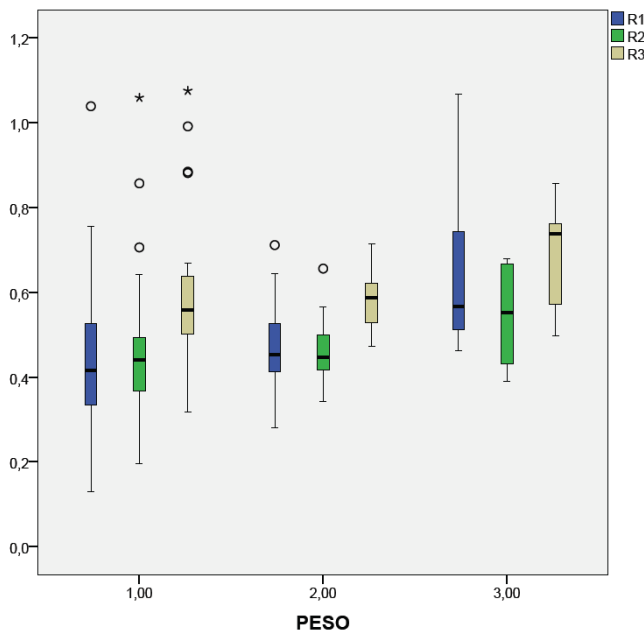
- **Peso**

El 68,63% de los pacientes pesaban por debajo del percentil 3 para su edad y sexo. Un 19,61% se encontraba entre los percentiles 3 y 50, y el 11,76% se situaban por encima del percentil 50 (Fig.30).



(Fig.30) Valores del peso corporal.

Cuando se tomó el peso como variable de agrupación (Figs. 31 a y b) se observaron leves diferencias entre los diferentes subgrupos sin que éstas fuesen estadísticamente significativas.



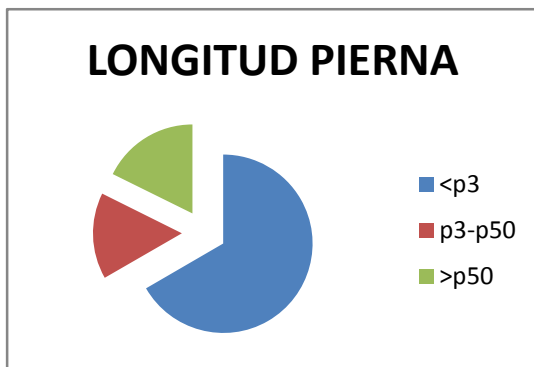
	R1	R2	R3
Chi-cuadrado	5,920	2,158	2,055
gl	2	2	2
Sig. asintót.	,052	,340	,358

a. Prueba de Kruskal-Wallis
 b. Variable de agrupación: PESO

(Figs. 31 a y b) Valores de DMO en función de los valores del peso corporal y su significación estadística.

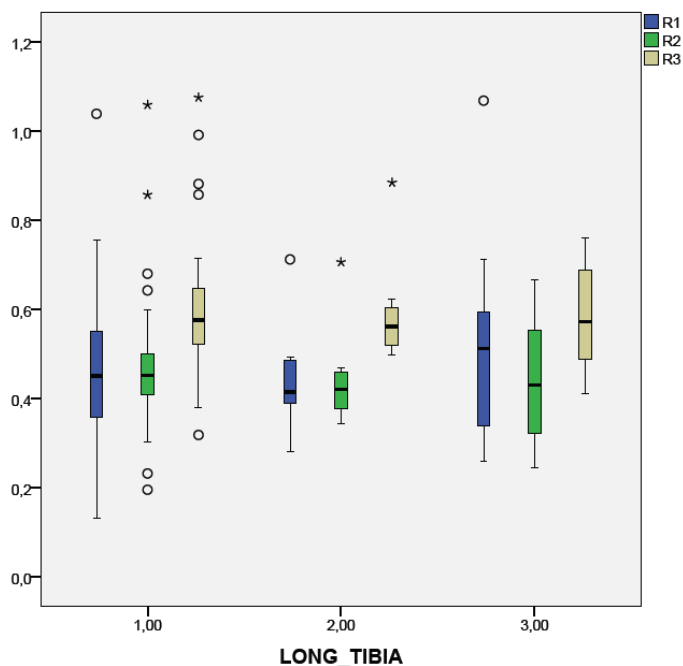
- Longitud de la pierna

Un 66,66% de pacientes se situaban por debajo del percentil 3 en relación a sujetos sanos de su misma edad y sexo. Un 15,69% presentaban valores entre los percentiles 3 y 50, y el 17,65% restante se encontraban por encima del percentil 50 (Fig. 32).



(Fig.32) Valores de la longitud de la tibia.

Al tomar la medición de la longitud de la pierna como variable de agrupación (Figs. 33a y b), no se objetivaron diferencias estadísticamente significativas para los valores de DMO en los diferentes subgrupos.



Estadísticos de contraste^{a,b}

	R1	R2	R3
Chi-cuadrado	,712	,749	,077
gl	2	2	2
Sig. asintót.	,700	,688	,962

a. Prueba de Kruskal-Wallis
b. Variable de agrupación: LONG_TIBIA

(Figs. 33 a y b) Valores de DMO en función de los valores de la longitud de la tibia y su significación estadística.

7. DISCUSIÓN

En los últimos años existe un interés creciente por el estudio de la densidad mineral ósea en la población pediátrica, incluso sin discapacidad, debido al conocimiento y a un aumento en la preocupación de que una adquisición de capital óseo insuficiente a edades tempranas puede dar lugar a un debut precoz de la osteoporosis en la edad adulta²²⁰.

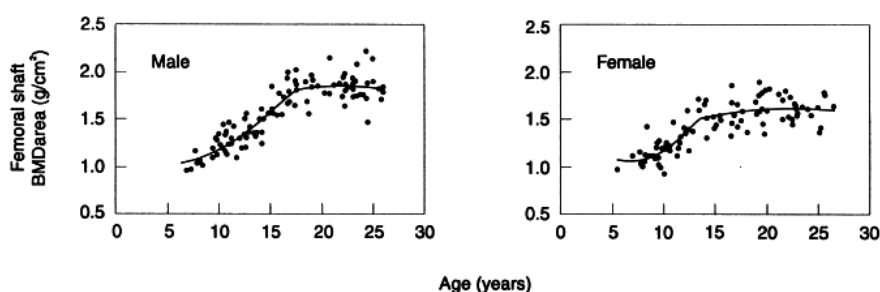
La densidad mineral ósea en la población de pacientes afectados de parálisis cerebral ha sido estudiada por diversos autores^{52,216,221,222}, y la serie más amplia es de 139 niños y adolescentes²¹⁵. Estos estudios observacionales, al igual que el nuestro, identifican aquellos factores relacionados con la “baja densidad mineral ósea” para una determinada edad, pero no necesariamente detectan las causas de esa disminución en la densidad mineral ósea. Nuestra serie de 69 pacientes de los que disponemos de análisis de densitometría, presenta valores medios de densidad mineral ósea por debajo de 2 desviaciones estándar de los valores de referencia en las regiones 1 y 2 del fémur distal, que corresponden a las zonas metabólicamente más activas. Únicamente en la región 3, constituida principalmente de hueso cortical, los valores medios obtenidos en nuestra población se sitúan por debajo de 1 desviación estándar respecto de los de referencia. Si tenemos en cuenta que el fémur es la región en la que con mayor frecuencia se producen fracturas patológicas en la población con parálisis cerebral, nuestra población estaría en situación clara de riesgo. Tal y como ya se ha mencionado previamente, en la población pediátrica no están establecidos los conceptos de osteopenia y osteoporosis determinados por los valores de densidad mineral ósea que rigen en la población adulta. Se considera osteopenia cuando los valores Z (densidad mineral ósea comparada con pacientes de su misma edad y sexo) se encuentran entre $\leq -1,5$ y 2,5 desviaciones estándar (DS). El término osteoporosis se emplea cuando los valores Z se encuentran por debajo de 2,5 DS. Sin embargo, los conceptos conocidos para el manejo de la osteopenia de los adultos no son extrapolables a la población infantil puesto que existe una diferencia notable entre ambas. En los adultos la osteopenia es el resultado de una pérdida de densidad mineral ósea que ocurre con el tiempo, sin embargo, en los niños sanos, salvo en periodos puntuales del desarrollo, la densidad mineral ósea incrementa de forma progresiva. La osteopenia presente en niños y adolescentes con parálisis cerebral es debida a que estos incrementos son menores que en la población sana¹¹, es por ello que en estos pacientes debe contemplarse la osteopenia como una manifestación de un fallo en el crecimiento y considerarla como objetivo de intervención. Observamos en

nuestra serie cómo, en ninguna de las 3 regiones estudiadas, los valores de DMO siguen la progresión ascendente que ocurre en pacientes sanos y que es fruto de la adquisición de capital de masa ósea con el paso de los años.

Clásicamente, las mediciones de densidad mineral ósea en esta población se realizaban a nivel lumbar o de fémur proximal con las dificultades ya mencionadas por la coexistencia de contracturas articulares que dificultan el posicionamiento de los pacientes o la presencia de material de osteosíntesis que artefacta el estudio. La realización de la densitometría a nivel de fémur distal¹⁹⁷, nos ha permitido obtener un 97% de estudios de adecuada calidad sin necesidad de sedación.

La densitometría ha supuesto una contribución muy importante al estudio de la definición, epidemiología, detección, prevención y tratamiento de la osteoporosis. Sin embargo, todo tiene un precio, y supone que la estructura tridimensional que es el hueso quede representada por un área proyectada, y la densidad mineral medida se denomine densidad de área (g/cm^2) que no representa la verdadera densidad volumétrica (g/cm^3). La densidad mineral ósea de área puede estar disminuída en relación a individuos sanos de la misma edad y sexo, bien por una diferencia real en la densidad volumétrica o por diferencias en la estructura tridimensional del hueso (menor diámetro o corticales adelgazadas). Esta diferencia en la estructura ósea puede achacarse al retraso en el crecimiento previamente mencionado^{191,223} y queda patente cuando, tal y como se realiza en Binkley et al²²⁴ y en Wren et al²²⁵ se explora el esqueleto apendicular (en ambos casos la tibia) con una técnica tridimensional y se objetiva que en pacientes con parálisis cerebral, incluso con niveles de afectación bajos según la clasificación GMFCS, la cortical del hueso está adelgazada y la diáfisis es de menor tamaño que en la población sana, y que esta diferencia se va acentuando a medida que empeora la situación clínica en relación a la clasificación GMFCS.

El hecho de que las técnicas de densitometría no tengan en cuenta el tamaño del hueso nos ha llevado al concepto erróneo de que la densidad ósea incrementa durante el crecimiento²²⁶. La densidad de área cortical aumenta durante el crecimiento porque el tamaño del hueso también aumenta. Cuando se tiene en cuenta el tamaño, la masa ósea del hueso en proceso de crecimiento se mantiene constante; la densidad ósea volumétrica es independiente de la edad porque el crecimiento de la masa mineral ósea es proporcional al tamaño óseo²²⁷ (Fig. 34).



(Fig. 34) Densidad mineral ósea de diáfisis femoral de área y volumétrica en función de la edad y sexo (Lu et al²²⁷)

Teniendo en cuenta estos datos parece necesario modificar los modelos de regresión que empleamos para calcular la DMO medida mediante densitometría. Dado que los pacientes con parálisis cerebral son de menor estatura y peso que sus congéneres sanos, y teniendo en cuenta que estas diferencias se acentúan a mayor grado de afectación neurológica (GMFCS), según Wren et al²²⁵, la altura y el peso del paciente influyen de forma importante sobre los parámetros de densidad ósea y por ello habría de incluirlos en el modelos de regresión. El sexo también puede mejorar el modelo, puesto que en su estudio objetivan como las pacientes mujeres muestran mayor disminución del tamaño óseo en relación con el grado creciente de afectación neurológica.

En la literatura existente se pone de manifiesto que la densidad ósea, así como los parámetros de crecimiento (altura, peso, circunferencia de brazo) se van quedando progresivamente por debajo de los valores estándar a medida que el paciente con parálisis cerebral va cumpliendo años^{228,229}. Tras al análisis de nuestros datos en función de la edad se corrobora lo que otros autores ya han manifestado y es que los valores de DMO en los pacientes de menor edad ya están por debajo de la normalidad y que no experimentan el incremento esperado relacionado con la adquisición de masa ósea con los años, de manera que la diferencia objetivada entre los valores medios y los de referencia es mayor en el grupo de pacientes de mayor edad.

El menor crecimiento en pacientes con Parálisis Cerebral es un problema complejo y en el que intervienen tanto factores nutricionales como neurológicos^{228,230-2}. Los mecanismos postulados a través los cuales actúan los factores nutricionales son²³³, aumento de las necesidades calóricas por el mayor tono muscular y asociación de otros desórdenes del movimiento y la postura, aumento del esfuerzo y consumo de energía para realizar una actividad determinada, aporte calórico insuficiente por disfunción oro-motora que dificulta la alimentación, problemas en la dentición, alteraciones en el comportamiento y escasa ingesta de nutrientes necesarios, entre otros. Stallings et al²³¹, en un estudio sobre 142 pacientes afectados de parálisis cerebral, realizaron un análisis de regresión para diferenciar el impacto de los factores nutricionales frente al de los no nutricionales, que son aquellos relacionados con la severidad de la enfermedad y con las características propias de cada individuo (edad, sexo), sobre el crecimiento. El estado nutricional fue el responsable del 10-15% de la variación en el crecimiento lineal de estos pacientes. El efecto de una pobre situación nutricional se va acumulando de forma que los pacientes mayores tienen mayor retraso en crecimiento que los de menor edad.

Los pacientes con mayor grado de afectación por parálisis cerebral, que en los países desarrollados representan un tercio del total de los casos, presentan con mucha frecuencia dificultades para la alimentación. Estas dificultades se deben a alteraciones en el control motor oro-faríngeo, en la motilidad esofágica, a la coexistencia de reflujo gastro-esofágico y al alto riesgo de aspiración al tracto respiratorio de comida y/o bebida, entre otros factores, y suponen que el tiempo dedicado a la comida se prolongue en exceso con la aparición de fatiga por parte del paciente y en definitiva, la negativa a terminar las comidas. Entre los problemas de salud que suponen estas alteraciones en la alimentación se incluyen la malnutrición con la consiguiente merma en el crecimiento²³⁴, esofagitis química con sangrado y dolor²³⁵, infecciones recurrentes del tracto respiratorio y enfermedad pulmonar progresiva²³⁶. Las consecuencias clínicas de la malnutrición en pacientes con parálisis cerebral son clínicamente significativas y aunque, la literatura que documenta los efectos de la malnutrición específicamente en esta población es limitada, sí coincide en apuntar una mayor morbilidad quirúrgica, fracaso en el crecimiento lineal y retraso en la curación de úlceras por decúbito entre otros.

La influencia del estado nutricional sobre la densidad mineral ósea varía en función de los estudios consultados. Intervenciones del tipo de dietas especiales o la colocación de sondas nasogástricas o tubos de gastrostomía para la alimentación en los pacientes con parálisis cerebral mejoran la ganancia de peso e incrementan los

depósitos de grasa corporal^{230,231}. La mejora en el crecimiento lineal es, sin embargo, menos consistente²³⁷. Tanto el crecimiento lineal, la ganancia de peso o la mineralización ósea son diferentes aspectos del crecimiento, pero los factores que afectan un aspecto del crecimiento somático no necesariamente han de tener un impacto similar sobre los otros. En el estudio de Henderson et al²¹¹, los valores de las medidas del pliegue tricipital y los niveles plasmáticos de prealbúmina se correlacionaban con los valores z de densidad mineral ósea (DMO) en columna lumbar pero no a nivel de fémur distal. Un factor que de forma significativa tiene valor predictivo sobre los valores z de densidad mineral ósea, tanto a nivel lumbar como de fémur distal, es la dificultad para la alimentación que manifiestan los padres o cuidadores. Tanto en el estudio previamente mencionado de Henderson, como en el de Patrick et al²¹⁵, en los pacientes con puntuaciones más bajas en cuanto a estado nutricional, los valores medios de z de DMO a nivel de fémur proximal eran de -2.76 ± 0.74 , mientras que para aquellos en mejor estado nutricional, la media de z era de -0.65 ± 0.18 . La relación es muy similar a lo que describen a nivel de columna lumbar.

La colocación de tubos de gastrostomía tiene un teórico efecto potencial sobre múltiples dimensiones de la calidad de vida de los pacientes con parálisis cerebral, siendo su principal objetivo el mejorar el bienestar físico del paciente y prevenir o revertir una situación de malnutrición²³⁴. El efecto de esta intervención sobre la densidad mineral ósea queda escasamente recogido en la literatura. En la revisión de Duncan et al²³⁸, valoraban la relación existente entre la osteopenia detectada radiográficamente o el número de fracturas ante traumatismos de escasa energía y la idoneidad en cuanto a contenido en micronutrientes de las fórmulas administradas a través de la gastrostomía. De un total de 19 pacientes, en 15 objetivaban una osteopenia radiológica pese a la administración de fórmulas comerciales estándar. En la serie de Henderson et al²¹¹, la alimentación a través de tubo de gastrostomía no se correlacionaba con los valores de DMO. Un análisis de eficacia de la gastrostomía como procedimiento para mejorar la situación nutricional en los pacientes con parálisis cerebral y con ello conseguir mejorías en su crecimiento lineal, llevado a cabo desde la Academia Americana de Parálisis Cerebral y Medicina del Desarrollo (AAPDM) analizó 7 estudios que versan acerca del tema. El crecimiento, medido en 5 de dichos estudios en términos de: peso, altura, altura según peso y peso según altura, mostró mejoría tras la gastrostomía en todos salvo en un subgrupo de pacientes a los que se practicó la gastrostomía 8 años o más después de la lesión inicial al Sistema Nervioso Central²³⁴.

La provisión de los nutrientes que forman la matriz ósea y que participan del metabolismo óseo debe ser adecuada desde el nacimiento para adquirir la máxima masa ósea posible en relación a su carga genética y evitar la osteoporosis en etapas más tardías de la vida. La ingesta de menos de 250 mg/día de calcio se asocia a una disminución del contenido mineral óseo. Sin embargo, otros minerales y micronutrientes además del calcio están involucrados en el proceso del crecimiento esquelético, algunos como constituyentes de la matriz ósea (magnesio y flúor) y otros participando de los sistemas enzimáticos que regulan el metabolismo de la matriz (zinc, cobre y manganeso). Las vitaminas también juegan un papel en el metabolismo del calcio (vitamina D) o participan como co-factores de los sistemas enzimáticos que regulan el metabolismo esquelético (vitamina C y K)²³⁹. La ingesta adecuada de calcio es objeto de gran controversia, las estimaciones de las necesidades en Europa y EEUU¹⁰⁸ se basan en diferentes conceptos, resultando en diferentes interpretaciones en cuanto a la idoneidad de los aportes de calcio en la dieta. En estudios prospectivos acerca de la ingesta de calcio y/o suplementos hasta un máximo de 1400 a 1600 mg/día en una muestra de población infantil sana se objetivan grandes incrementos en la densidad mineral ósea^{240,241}.

Los diferentes estudios que analizan la relación entre la ingesta diaria de calcio y su efecto sobre la densidad mineral ósea en pacientes con parálisis cerebral, aportan resultados dispares. Mientras que en algunos no se correlacionaba de forma estadísticamente significativa con los valores z de DMO en un momento puntual²¹¹ ni con el incremento de DMO anual para ninguna de las regiones en que se subdivide el fémur distal⁵², en otros sí quedaba patente esta relación. En la publicación de Henderson et al²¹⁵ describían cómo los valores z medios, tanto a nivel de fémur proximal como en columna lumbar, eran significativamente más bajos ($p < 0.05$) en el grupo en que la ingesta de calcio es menor de 500 mg/día respecto al grupo en que es superior a dicha cantidad. Sin embargo, los valores z de DMO en los grupos con ingesta de 500-1200 mg/día y superior a 1200 mg/día, no variaban significativamente ($p > 0.2$). En un estudio sobre 29 pacientes institucionalizados²²¹, 15 de ellos recibieron un suplemento de 500 mg de Calcio elemental (Calcio-Sandoz ® forte) y 0.25 µg de calcitriol (Rocaltrol®) diariamente durante 9 meses. Durante el periodo de estudio, la DMO del grupo sujeto a intervención incrementó de forma significativa (de 0.383 ± 0.175 g/cm² a 0.476 ± 0.199 g/cm²; $p < 0.001$), mientras que en grupo control se redujo, también de forma estadísticamente significativa (de 0.393 ± 0.077 g/cm² a 0.315 ± 0.109 g/cm²; $p = 0.013$).

Tras la valoración de la relación que los datos antropométrico de nuestros pacientes, reflejo de su situación nutricional, podemos corroborar el impacto que, de forma negativa, poseen algunos de los factores nutricionales sobre los valores de densidad mineral ósea (DMO). En nuestra población a estudio, hemos detectado relación estadísticamente significativa entre la disminución de los valores medios de densidad mineral ósea y los subgrupos de pacientes con circunferencia del miembro superior del hemicuerpo dominante y pliegue tricúspital situados en los percentiles más bajos. No se hallan estas diferencias cuando analizamos la relación entre otros factores como el peso o la longitud de la tibia y los valores de DMO.

Los factores no nutricionales actúan a través de diversos mecanismos. El desbalance muscular y los patrones anormales de contracción muscular originan situaciones de estrés sobre el hueso en las que no se estimula de forma efectiva la mineralización, la musculatura espástica libera (o bien es incapaz de liberar) mediadores químicos que afectan a la mineralización del hueso. Además de los efectos neuropáticos, existen factores endocrinos, y otros mecánicos como el desuso y la ausencia de actividad voluntaria de la musculatura que contribuyen a disminuir el estrés sobre el hueso y la masa muscular, reduciendo así el estímulo para la mineralización ósea²⁴². Para evitar la influencia de los factores nutricionales sobre el crecimiento, Stevenson et al²³² realizaron su estudio sobre una población de 20 pacientes con parálisis cerebral de tipo diplejía espástica con estatura y situación nutricional adecuadas. Sugerían que verdaderamente la parálisis cerebral per se afecta negativamente el crecimiento lineal aun en ausencia de malnutrición. El grado de afectación y los mecanismos a través de los cuales actúa son variables pero parecen estar relacionados con la severidad de la enfermedad.

El grado de afectación neurológica medido en términos de discapacidad motórica y definido por la escala GMFCS- E&R²¹⁷ es un factor importante relacionado con la baja densidad mineral ósea de los pacientes con parálisis cerebral. Aunque clásicamente el concepto de ausencia de carga sobre las extremidades se postulaba como la causa directa más importante de baja densidad ósea, la evidencia acumulada sugiere que son muchos más los factores implicados^{233,242}. En el estudio de Henderson et al²¹¹, los valores z de DMO a nivel de fémur distal eran menores en los pacientes clasificados como nivel V en la escala GMFCS que en los pertenecientes al nivel IV a pesar de que ambos grupos eran no deambulantes. Asimismo encontraron que un 96% de los pacientes de nivel V presentaban valores de $z < -2.0$ en comparación con un 43% de los pacientes de nivel III. La capacidad de deambulación fue el factor de mayor impacto sobre la DMO según Henderson et al²¹⁵. Nuestro estudio refleja, de

igual manera, que los pacientes pertenecientes al grupo IV de la GMFCS presentan valores medios de DMO superiores, para cada una de las regiones, que los del grupo V y ello aún a pesar de que los pacientes del grupo IV hacen exclusivamente marcha de interiores o terapéutica.

Los programas de bipedestación se emplean de rutina como parte del manejo de la postura en niños con parálisis cerebral. La bipedestación estimula la musculatura anti-gravitatoria e incrementa su fuerza y resistencia, lo que, en algunos casos, facilita la bipedestación de forma independiente. Las señales osteogénicas desde la musculatura en respuesta a la carga y el estrés que se ejerce sobre los huesos, son los dos posibles mecanismos que parecen estimular la formación ósea y prevenir la resorción²⁴³. Sin embargo y, pese a estos posibles efectos positivos, no existe evidencia en cuanto al beneficio de seguir un programa de bipedestación para mejorar o incluso mantener la DMO en pacientes con parálisis cerebral. Tampoco existen protocolos en cuanto a la frecuencia, duración y tiempo de mantenimiento en los diversos dispositivos de bipedestación, que generalmente quedan a la arbitrariedad y criterio de cada fisioterapeuta. En nuestro estudio, únicamente un 17,65% de los pacientes seguían de forma asidua algún programa de bipedestación, bien en diversas instituciones o en su domicilio. La no realización de ejercicios en carga, o únicamente el hecho de mantener una bipedestación funcional se justifica principalmente por falta de personal en las instituciones o por haber sido desaconsejada por algún facultativo. Al analizar el impacto que, en nuestros pacientes, tenía la bipedestación sobre los valores medios de densidad ósea, objetivamos una relación estadísticamente significativa de forma exclusiva para los valores de DMO en la región 1 del fémur distal que corresponde a la zona más activa desde el punto de vista de metabolismo óseo.

Con el fin de determinar la eficacia real de la bipedestación sobre la densidad mineral ósea se han realizado diversos estudios. Caulton et al²⁴⁴ distribuyeron de forma aleatoria 26 pacientes con PCI no deambulantes en un grupo control y en un segundo grupo en el que se incrementaba un 50% la duración del tiempo habitual de bipedestación durante 9 meses. Se determinó la densidad volumétrica de hueso trabecular a nivel de tibia distal y vertebral, que es independiente del tamaño óseo. Como resultado del incremento de tiempo de bipedestación, se objetivó un incremento en la densidad volumétrica vertebral pero no a nivel de tibia distal. Estos resultados son del todo contrapuestos a los obtenidos en los estudios de Ward et al²⁴⁵, quienes, con plataformas vibratorias de alta frecuencia (90 Hz) consiguieron un incremento en la densidad volumétrica tibial pero no en la vertebral. Del estudio de Caulton et al²⁴⁴ podemos concluir que no es probable que periodos más largos de bipedestación

reduzcan el riesgo de fracturas patológicas a nivel de la región metafisodiafisaria de los huesos largos de los miembros inferiores en pacientes con PCI. Sin embargo estos resultados parecen modificarse cuando en el grupo sujeto a intervención, en este caso mediante un incremento de las actividades en carga, la severidad de la afectación neurológica es menor, con mayor funcionalidad y potencial de deambulaci3n. En este estudio s3 objetivamos un incremento en la adquisici3n de masa 3sea en los pacientes con periodos de bipedestaci3n diarios.

En la poblaci3n de ni1os y adolescentes sanos, el “mecanostato” que estimula la formaci3n de hueso, seg3n la descripci3n de Frost²⁴⁶, necesita est3mulos de alto impacto. Sin embargo, en pacientes con PCI este punto gatillo de formaci3n 3sea tiene un menor umbral, necesitando est3mulos menores. Es por este motivo que se debe estimular, incluso en pacientes con mayor grado de afectaci3n, el seguimiento de programas de actividades de carga o bipedestaci3n.

En la patog3nesis de las fracturas influyen tanto la fuerza mec3nica del hueso como el mecanismo traum3tico. En el estudio que Henderson²⁴⁷ realiz3 sobre 43 pacientes con PCI de tipo tetraparesia esp3stica, se objetiv3 una tasa de fracturas de estos pacientes similar a la de ni1os sanos pese al estilo de vida sedentario dada su discapacidad y una menor exposici3n a eventos traum3ticos. La protecci3n conferida por estos factores externos se ve superada por la fragilidad intr3nseca de sus huesos. Pese a que las tasas globales de fractura son similares, las fracturas de los pacientes con tetraparesia esp3stica difieren de las de ni1os sanos en que ocurren con m3nimos traumatismos y se producen principalmente en f3mur. Nueve de 15 fracturas, es decir, un 60% se produjeron en esta localizaci3n, cuando en pacientes sanos s3lo ocurren en un 2%. En la serie de Henderson et al²¹⁵ no encontraron diferencias significativas en cuanto a densidad mineral 3sea en los pacientes que hab3an presentado fracturas patol3gicas frente a los que no, lo que de nuevo sugiere que el mecanismo y la energ3a del traumatismo son igualmente importantes. Al igual que en el estudio de Henderson, en nuestra revisi3n no se han hallado diferencias estad3sticamente significativas en los valores de densidad 3sea entre los grupos que anteriormente hab3an presentado fracturas (13,73%) frente a los que no.

Pese a las discrepancias existentes en la literatura acerca del impacto de la medicaci3n antiepil3ptica en la densidad mineral 3sea, los estudios m3s recientes objetivan efectos adversos sobre el hueso que incluyen una elevaci3n en el recambio 3seo, reducci3n de la BMD, cambios en la calidad del hueso y un aumento del riesgo de fracturas; de origen multifactorial⁴⁹. Los resultados de estudios en la literatura

difieren enormemente en cuanto al efecto de la medicación antiepiléptica sobre la mineralización ósea, lo que hasta cierto punto es lógico dado los diferentes mecanismos de actuación de los diversos fármacos. Varios son los mecanismos postulados a través de los cuales los antiepilépticos orales (AEO) afectarían al metabolismo óseo²⁴⁸:

- Reducción de los niveles de metabolitos activos de la vitamina D secundaria a la activación del sistema enzimático del citocromo p450
- Reducción de la absorción de calcio
- Alteración en la respuesta de la PTH a la reducción de los niveles circulantes de calcio
- Hiperparatiroidismo
- Alteración en la formación ósea
- Alteración en la resorción ósea
- Déficit de vitamina K
- Déficit de calcitonina

Estudios en la población pediátrica muestran resultados consistentes tanto en la elevación^{249,250} como disminución^{251,252} de los marcadores de remodelado óseo. Algunos estudios describen la existencia de una reducción en los niveles de calcio en asociación con los ACO²⁵³ mientras que en otros, los niveles plasmáticos se mantienen estables²⁵⁴. Los hallazgos de disminución de los metabolitos de la vitamina D en los tratamientos con ACO aparecen en estudios más antiguos²⁵³, en los más recientes no se objetiva esta relación²⁴⁹.

Los antiepilépticos orales inductores del sistema enzimático del citocromo p450 (fenobarbital, fenitoína y carbamacepina) son los que con mayor frecuencia se asocian a un impacto negativo sobre el hueso^{249,255}. Actúan incrementando la conversión de vitamina D a metabolitos inactivos en los microsomas hepáticos, disminuyendo así los niveles de vitamina D biodisponible. Esta reducción en los niveles de vitamina D biológicamente activa conlleva una disminución de la absorción intestinal de calcio, con el resultado de una hipocalcemia y un incremento en la PTH circulante. La PTH provoca la movilización de los depósitos de calcio del hueso con el incremento correspondiente en el turnover óseo.

El valproato, pese a ser un inhibidor del sistema enzimático del citocromo p450, también posee efectos deletéreos sobre el metabolismo óseo. La evaluación de sus efectos se ha analizado escasamente en la población pediátrica, hallando datos tanto

de reducción en la densidad mineral ósea^{249,255} como de mantenimiento de los niveles normales²⁵⁶. Los hallazgos que conciernen al efecto de la lamotrigina sobre el hueso son dispares, y acerca del topiramato y el levetiracetam no se han realizado los suficientes estudios, con datos muy limitados.

El mayor riesgo de fracturas que se objetiva en pacientes en tratamiento con antiepilépticos orales es de origen multifactorial^{257,258}, y se debe no sólo a los ya mencionados efectos negativos sobre el hueso, sino a una mayor propensión a las caídas secundaria a las convulsiones propiamente dichas o a efectos secundarios de la medicación como las alteraciones en la coordinación. En nuestra población a estudio, un 58,82% de los pacientes emplean antiepilépticos orales bien de forma individual o en politerapia. En el presente estudio se han detectado diferencias estadísticamente significativas en los valores de densidad ósea entre el subgrupo que emplean esta medicación frente al que no si bien no se ha podido evaluar el efecto de cada uno de los principios activos de forma individual.

Queda ahora pendiente la implementación de un protocolo de monitorización y manejo de la densidad ósea en pacientes con parálisis cerebral que incluya inicialmente una recogida de datos sistematizada para el registro de los pacientes con menor densidad ósea y los factores etiológicos, y posteriormente un abordaje multidisciplinar para conseguir mejoras en el status nutricional así como un aumento de las actividades de carga y fortalecimiento muscular en sus programas de fisioterapia estandarizados.

8. CONCLUSIONES

Los valores de DMO en un momento puntual del crecimiento en los pacientes con parálisis cerebral pertenecientes a los grupos IV y V de la clasificación GMFCS, son comparativamente más bajos que en pacientes sanos de la misma edad y sexo.

En esta población de pacientes con parálisis cerebral con severa afectación neurológica y motora, hemos identificado que una mayor dificultad para la alimentación, la ingesta de fármacos antiepilépticos, la disminución en los parámetros nutricionales como el pliegue tricipital o la circunferencia del miembro superior así como la no participación en programas de bipedestación influyen de forma negativa sobre la densidad mineral ósea medida a nivel de fémur distal.

9.1 HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

Fecha:

DIAGNÓSTICO: _____

VARIABLES DEMOGRÁFICAS

SEXO: VARÓN MUJER

DOMICILIO (PROVINCIA): _____

PROCEDENCIA:

- CCCEE Neuropediatría o COTi
- Centros de Fisioterapia
- Asociaciones de PCI
- Instituciones

EDAD: _____

HISTORIA CLINICA

SITUACIÓN NEUROLÓGICA (GMFS): IV V

PROGRAMAS BIPEDESTACIÓN:

- Colegio _____ Domicilio _____
- No deambulante (desde _____)

CIRUGÍA PREVIA:

MMII D I

COLUMNA

APORTE DIARIO CALCIO:

- <700 mg/día
- 700-1200 mg/día
- >1200 mg/día

DIFICULTAD ALIMENTACIÓN:

- Ninguna (dieta normal)
- Leve (leve dificultad al tragar que requiere modificación de las comidas)
- Moderada (requiere comidas troceadas o trituradas por la dificultad moderada para tragar, dificultad para tragar líquidos)
- Severa (dieta limitada a líquidos espesos o alimentación a través de tubo de gastrostomía o SNG)

TUBO DE GASTROSTOMÍA /SNG: SI NO Edad colocación: _____

PERIODOS INMOVILIZACIÓN:

- Nunca
- Breve (< 6 semanas)
- Prolongada (>6 semanas o cualquier duración con yeso pelvipédico)

FRACTURAS PREVIAS:

- NO
- SI (Derecha Izquierda) Localización: _____

MEDICACIÓN:

ANTICONVULSIVANTE(Fenobarbital / Dilantina / Tegretol)

- Nunca
- Sólo en el pasado (tratamiento durante 6 meses hace al menos 1 año)
- Actualmente

CORTICOIDES

OTRAS PATOLOGIAS ASOCIADAS:

VARIABLES NUTRICIONALES Y DE CRECIMIENTO

TANNER: 1 2 3 4

PLIEGUE TRICIPITAL: _____

- >0 0 a -1.0 -1.0 a -2.0 <-2.0

PERIMÉTRO MMSS: _____

- >0 0 a -1.0 -1.0 a -2.0 <-2.0

PESO: _____

- > -1.0 -1.0 a -2.0 <-2.0

MEDICIÓN LINEAR ALTERNATIVA (MMII): _____

9.2. LISTADO DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Técnicas densitométricas y lugares de exploración.

Tabla 2. Características de las distintas técnicas de medición de masa ósea.

Tabla 3. Ecuaciones de regresión para los valores de densidad mineral ósea en las 3 subregiones de fémur distal

Tabla 4. Clasificación GMFCS

Tabla 5. Coeficientes de correlación entre la estatura y las medidas lineares alternativas (longitud de la pierna).

Tabla 6. Valores medios de densidad mineral ósea en cada una de las regiones del fémur distal

Tabla 7. Valores de densidad mineral ósea en el grupo de pacientes GMFCS IV.

Tabla 8. Valores de densidad mineral ósea en el grupo de pacientes GMFCS V.

Fig. 1. Densidad ósea volumétrica y de área

Figs. 2a y b. Técnica de Harcke et al de DXA con subdivisión del fémur distal en 4 regiones.

Fig. 3. Técnica de Henderson et al de DXA con subdivisión del fémur distal en 3 regiones.

Figs. 4 a, b y c. Coeficientes de correlación entre las mediciones de densidad ósea en lado derecho e izquierdo para cada una de las regiones del fémur distal (R1, R2 y R3 respectivamente).

Fig. 5. DMO en mujeres caucásicas en la región 3 del fémur distal en relación a la edad. La media queda representada por la línea continua y las 2 líneas discontinuas reflejan las 2 desviaciones estándar.

Fig. 6. Diagrama de flujo de la inclusión de pacientes en el estudio.

Figs. 7, 8 y 9. Diagrama de cajas de los valores de referencia de DMO para las regiones R1, R2 y R3 y comparativa con los valores de la muestra de población a estudio.

Figs. 10,11 y 12. Diagrama de cajas de los valores de DMO para las regiones R1, R2 y R3 en los diferentes grupos de edad.

Fig.13. Diferencias en los valores de densidad mineral ósea en los grupos GMFCS IV y V.

Fig.14. Participación en programas de bipedestación.

Figs. 15 a y b. Valores de DMO en función de la participación en programas de bipedestación y significación estadística.

Fig.16. Ingesta diaria de calcio.

Figs. 17 a y b. Valores de DMO en función de la ingesta diaria de calcio y significación estadística.

Fig.18. Dificultad para la alimentación.

Figs. 19 a y b. Valores de DMO en función de la ingesta diaria de calcio y significación estadística.

Fig.20. Periodos de inmovilización.

Figs. 21 a y b. Valores de DMO en función de la existencia de periodos de inmovilización previa y su significación estadística.

Fig.22. Fracturas previas.

Figs. 23 a y b. Valores de DMO en función de la existencia de fracturas previas y su significación estadística.

Fig.24. Tratamiento con antiepilépticos orales.

Figs. 25 a y b. Valores de DMO en función de la ingesta de antiepilépticos orales y su significación estadística.

Fig.26. Mediciones del pliegue tricipital.

Figs. 27 a y b. Valores de DMO en función de las mediciones del pliegue tricipital y su significación estadística.

Fig.28. Mediciones del perímetro del miembro superior dominante.

Figs. 29 a y b. Valores de DMO en función de las mediciones del perímetro del miembro superior dominante y su significación estadística.

Fig.30. Valores del peso corporal.

Figs. 31 a y b. Valores de DMO en función de los valores del peso corporal y su significación estadística.

Fig.32. Valores de la longitud de la tibia.

Figs. 33 a y b. Valores de DMO en función de los valores de la longitud de la tibia y su significación estadística.

Fig. 34. Densidad mineral ósea de diáfisis femoral de área y volumétrica en función de la edad y sexo.

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Little WJ. On the influence of abnormal parturition, difficult labours, premature birth, and asphyxia neonatorum, on the mental and physical condition of the child, especially in relation to deformities. Transcribed from The Obstetric Society of London 1861-62;3:293 and cited in Morris C. Definition and classification of cerebral palsy:a historical perspective. *Dev Med Child Neurol* 2007;49:3-7
2. Rosenbaum P. Definition and clasification of CP April 2006. *Dev Med Child Neurol* 49;s109:1-44
3. Hagberg B, Hagberg G, Olow I, van Wendt L. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden.VII. Prevalence and origin during the birth year period 1987-90. *Acta Paediatr* 1996;85:954-60
4. Hagberg B, Hagberg G, Olow I. The changing panorama of cerebral palsy in Sweden.VI. Prevalence and origin during the birth year period 1983-86. *Acta Paediatr* 1993;82:387-93
5. Murphy CC, Yeargin-Allsopp M, Decoufle P, Drews CD. Prevalence of cerebral palsy among ten-year-old children in metropolitan Atlanta, 1985 through 1987. *J Pediatr* 1993;123:S13-20
6. Liu JM, Lin Q, Li Z. Prevalence of cerebral palsy in China. *Int J Epidemiol* 1999;28:949-54
7. Colver AF, Gibson M, Hey EN, Jarvis SN, Mackie PC, Richmond S. Increasing rates of cerebral palsy across the severity spectrum in north-east England 1964-1993. The North of England Collaborative Cerebral Palsy Survey. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2000;83:F7-12
8. Miller G, Clark GD. *The Cerebral Palsies: Causes, Consequences and Management*. Boston: Butterworth-Heinemann, 1998
9. Nelson KB, Ellenberg JH. Antecedens of cerebral palsy: Multivariate analysis of risk. *N Eng J Med* 1986;315:81-6
10. Pearlman MD, et al. Blunt trauma during pregnancy. *N Eng J Med* 1990;323:1609-13
11. Ingram TTS. A Histotical Review of the Definition and Classification of the Cerebral Palsies. In Stanley F, Alberman E (eds): *The Epidemiology of the Cerebral Palsies*. Clinics in Developmental Medicine Series n^o87. Philadelphia, JB Lippincott, 1984
12. Grögaard JB, Lindstrom DP, et al. Increased survival rate in very low birthweight infants (1500 grams or less): No association with increased incidence of handicaps. *J Pediatr* 1990;117:139-46
13. Keith LG, Oleszczuk JJ, Keith DM. Multiple gestation: reflections on epidemiology, causes and consequences. *Int J Fertil Womens Med* 2000;45:206-14
14. Yokohama Y, Shimizu T, Hayakawa K. Prevalence of cerebral palsy in twins, triplets and quadruplets. *Int J Epidemiol* 1995;24:943-8
15. Nelson KB. What proportion of cerebral palsy is related to birth asphyxia? *J Pediatr* 1988;112:572-4

16. Nelson KB, Ellenberg JH. The asymptomatic newborn at risk for cerebral palsy. *Am J Dis Child* 1987;141:1333-5
17. Nelson KB, Ellenberg JH. Children who "outgrew" cerebral palsy. *Pediatrics* 1982;69:529-36
18. Svenningsen NW, Westgreen M, Ingemarsson I. Modern strategy for the term breech delivery. A study with a 14-year follow-up of the infants. *J Perinat Med* 1985;13:117-26
19. Powell TG, Pharoah POD, et al. Cerebral palsy in low-birthweight infants.I. Spastic hemiplegia: Association with intrapartum stress. *Dev Med Child Neurol* 1988;30:11-8
20. NINDS Workshop on Classification and Definition of Disorders Causing Hipertonia in Childhood.
http://www.ninds.nih.gov/news_and_events/Hypertonia_Meeting_2001.htm
21. Cans C, Dolk H, Platt MJ, Colver A, Prasauskiene A, Krägeloh-Mann I, on behalf of SCPE collaborative group. Recommendations from the SCPE Collaborative Group for defining and classifying Cerebral Palsy. *Dev Med Child Neurol* 49;s109:1-44
22. Sanger TD, Delgado MR, Gaebler-Spira D, Hallet M, Mink JW. Classification and definition of disorders causing hypertonia in childhood. *Pediatrics* 2003;111:e89-97
23. World Health Organisation (2001) International Classification of Functioning, Disability and Health (ICF). Geneva:World Health Organisation
24. Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, et al. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:214-23
25. Graham HK, Harvey A, Rodda J, Nattrass GR, Pirpiris M. The Funcyonal Mobility Scale. *J Pediatr Orthop* 2004;24:514-20
26. Beckung E, Hagberg G. Neuroimpairments, activity limitations and participation restrictions in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2002;44:309-16
27. Eliasson AC, Rosblad B, Krumlinde-Sundholm I, Beckung E, Amer M, Ohrwall AM, Rosenbaum P. Manual Ability Classification System (MACS) for children with cerebral palsy: scale development and evidence of validity and reliability. *Dev Med Child Neurol* 2006;48:549-54
28. Blair E, Watson L. Epidemiology of cerebral palsy. *Semin Fetal Neonatal Med* 2005;11:117-25
29. Dobson F, Morris ME, Baker R, Graham HK. Gait classification in children with cerebral palsy: a systematic review. *Gait Post* 2007;25:140-52
30. Winters T, Gage J, Hicks R. Gait patterns in spastic hemiplegia in children and adults. *J Bone Joint Surg* 1987;69-A:437-41
31. Rodda JM, Graham HK. Classification of gait patterns in spastic hemiplegia and spastic diplegia: a basis for management algorithm. *Eur J Neurol* 2001;8(s5):98-108
32. Dobson F, Morris ME, Baker R, Wolfe R, Graham HK. Clinician agreement on gait pattern ratings in children with spastic hemiplegia. *Dev Med Child Neurol* 2006;48:429-35
33. Rodda JM, Carson L, Graham HK, Galea MP, Wolfe R. Sagital gait patterns in spastic diplegia. *J Bone Joint Surg* 2004;86-B(2):251-8

34. Bax MCO, Flodmark O, Tydeman C. Future directions. From syndrome toward disease. *Dev Med Child Neurol* 49;s109:1-44
35. Bleck EE. Orthopaedic management in Cerebral Palsy. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1987
36. Samilson RL. Orthopaedic Aspects of Cerebral Palsy. Clinics in Developmental Medicine Series n°52/53. Philadelphia: J.B. Lippincott, 1975
37. Tachdjian MO. Pediatric Orthopedics, ed.2. Philadelphia: W.B. Saunders, 1990
38. Crothers BS, Paine RS. The Natural History of Cerebral Palsy. Cambridge: M.A. Harvard Press, 1959
39. Wallace HM, Biehl R, Taft LT, Oglesby (eds). Handicapped Children and Youth. New York, Human Sciences Press, 1987
40. Thompson GH, Rubin IL, Bilenker RM. Comprehensive Management of Cerebral Palsy. New York, Grune & Stratton, 1983
41. Holt KS. Growth Disturbances. Hemiplegic Cerebral Palsy in Children and Adults. Clinics in Developmental Medicine Series n°4. London, Spastics Society / Heinemann, 1961
42. Molnar GE, Gordon SU. Cerebral Palsy: Predictive value of selected clinical signs for early prognostication of motor function. *Arch Phys Med Rehabil* 1976;57:153
43. Badell-Ribera A. Cerebral Palsy: postural-locomotor prognosis in spastic diplegia. *Arch Phys Med Rehabil* 1985;66:614-9
44. Love RJ, Hagerman EL, Taimit EG. Speech performance, dysphasia and oral reflexes in cerebral palsy. *J Speech Hear Disord* 1980;85:59
45. Mueller HA. Facilitating feeding and prespeech. In Pearson P, Williams CE (eds): *Physical Therapy Services in the Developmental Disabilities*. Springfield, IL, Charles C Thomas, 1980
46. Dodge NN. Cerebral Palsy: Medical Aspects. *Pediatr Clin N Am* 2008;55:1189-207
47. Odding E, Roebroek M, Stam H. The epidemiology of cerebral palsy: incidence, impairments and risk factors. *Disabil Rehabil* 2006;28(4):183-91
48. Aicardi J. Epilepsy in brain-injured children. *Dev Med Child Neurol* 1990;32:191-202
49. Ajlouni A, Shorman A, Daoud AS. The efficacy and side effects of topiramate on refractory epilepsy in infants and young children: a multi-center clinical trial. *Seizure* 2005;14(7):459-63
50. Denhoff E. Cerebral Palsy, the Preschool Years. Springfield, IL, Charles Thomas, 1967
51. Spender Q, Cronk C, Charney E et al. Assessment of linear growth of children with cerebral palsy: use of alternative measures to height or length. *Dev Med Child Neurol* 1989;31:206-14
52. Henderson RC, Kairalla JA, Barrington JW, Abbas A, Stevenson RD. Longitudinal changes in bone density in children and adolescents with moderate to severe cerebral palsy. *J Pediatr* 2005;146:769-75
53. Del Giudice E, Staiano A, Capano G. Gastrointestinal manifestations in children with cerebral palsy. *Brain Dev* 1999;21(5):307-11

54. El-Serag HB, Gilger M. Extraesophageal associations of gastroesophageal reflux disease in children without neurological defects. *Gastroenterology* 2001;121(6):1294-9
55. Loening-Baucke V. Urinary incontinence and urinary tract infection and their resolution with treatment of chronic constipation of childhood. *Pediatrics* 1997;100:228-32
56. Ross M, Romrell L, Kaye G. *Histología, texto y atlas*. 3ª ed. México: Panamerica;1997
57. Rosemberg AE. The Pathology of Metabolic Bone Disease. *The Radiologic Clinics of North America* 1991;Jan:19-36
58. Álvarez-Mon Soto M, Vera López E, Cano Ballesteros JC. A new direction for osteoporosis research: A review and proposal. *Bone* 1991;12:429-37
59. Álvarez L, Peris P. Marcadores bioquímicos del remodelado óseo. *Aplicabilidad clínica*. Roche diagnostics S.L.,2002
60. McSheehy PMJ, Chambers TJ. 1,25-Dihydroxyvitamin D3 stimulates rat osteoblastic cells to release a soluble factor that increases osteoclastic bone resorption. *J Clin Invest* 1987;80:425-9
61. Rodan GA, Rodan SB. Expression of the osteoblastic phenotype. En: Peck WA, ed. *Bone and mineral research, Annual 2*. Amsterdam: Elsevier Science Publisher, 1983;244
62. Beresford JN, Gallagher JA, Poser JW, Rusell RGG. Production of osteocalcin by human bone cells invitro. Effects of 1,25(OH)2D3, 24-25(OH)2D3 parathyroid hormone and glucocorticoids. *Metab Bone Dis and Rel Res* 1984;5:229-34
63. Price PA, Baukol SA. 1,25-dihydroxyvitamin D3 increases serum levels of the vitamin K-dependent bone protein. *Biochem Biophys Res Commun* 1981;99: 928-38
64. Wener JA, Gorton SJ, Raisz LG. Escape from inhibition of resorption in cultures of fetal bone treated with calcitonin and parathyroid hormone. *Endocrinology* 1972;90:752-9
65. Del Rio L, Minoves M, García SR, Pons F, Bosch A, Carrascosa A. Evolution of bone mass in childhood and adolescence. Use of bone densitometry. En: Domenech-Tomá FM, I-lahn K, Roca 1. *First European Symposium of Pediatric Nuclear Medicine*. Barcelona 1992: 205-11E
66. Royer P. Growth and development of body tissues. En: Davis JA, Dobbing J. *Scientific Foundations of Paediatrics*, 2nd ed. London, Heinemann 1981:565-89
67. Del Rio L, Carrascosa M, Pons F, Gussinye M, Yeste D, Doménech FM. Bone mineral density of the lumbar spine in white mediterranean spanish children and adolescents. Changes related to age, sex and puberty. *Pediatr Res* 1994;35:362-6
68. Sainz J. Estrategias para el análisis genético de la osteoporosis. *REEMO* 1997;6:205-7
69. Matkovic V, Fontana D, Tomnac C, Goel P, Chesnut CH: Factors that influence peak bone mass formation:a study of calcium balance and the inheritance of bone mass in adolescent females. *Am J Clin Nutr* 1990;52:878-88.

70. Seeman E, Hopper SL, Cooper ME, Parkinson E, McKay J, Jerums G. Reduced bone mass in daughters of women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1989;320:554-8
71. Gilsanz V, Roe TF, Mora S, Costin O, Goodman W. Changes in vertebral bone density in black girls and white girls during childhood and puberty. *N Engl J Med* 1991;325:1597-1600
72. Raizis LO, Kream BE. Regulation of bone formation (I). *N Engl J Med* 1983;309:29-35
73. Raizis LO, Kream BE. Regulation of bone formation (II). *N Engl J Med* 1983;309:83-9
74. Miller JZ, Johnston CC. Relationship of dietary calcium and bone mass in twin children. *J Bone Miner Res* 1990; 5(supp): s 275.
75. Matkovic V. Calcium and peak bone mass. *J Int Med* 1992; 231:151-160
76. Chan GM. Dietary calcium and bone mineral status of children and adolescents. *Am J Dis Child* 1991; 145:631-4
77. Schonau E. The development of the skeletal system in children and the influence of muscular strength. *Horm Res* 1998; 49:27-31
78. Rubin CT, Rubin SE. The biology, physiology and morphology of bone. En: Kelley WN, Ruddy S, Harris ED, Sledge CB. *Textbook of rheumatology*. 53 Ed. WB Saunders Company. Philadelphia 1997: 55-75
79. Johnston CC, Miller JZ, Siemenda CW, Reister TK, Hui S, Christian JC, Peacock M. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *N Engl J Med* 1992; 327:82-7
80. Jouanny P, Guillemin F, Kuntz C, Jeandel C, Ponrel J. Environmental and genetic factors affecting bone mass. Similarity of bone density among members of healthy families. *Arthritis Rheum* 1995; 38:61-7
81. Ruiz JC, Mandel C, Garabedian M. Influence of spontaneous calcium intake and physical exercise on the vertebral and femoral bone mineral density of children and adolescents. *Bone Miner Res* 1995;10:675-81
82. Greenfield EM, Goldberg VM. Genetic determination of bone density. *Lancet* 1997; 350:1263-4
83. Morrison NA, Qi JC, Tokita A, Kelly Pi, Crofts L, Nguyen TV, Sambrook PN, Fisman JA. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. *Nature* 1994;367:284-7
84. Hustmyer FG, Peacock M, Hui S, Johnston C, Christian J. Bone mineral density in relation to polymorphism at the vitamin D receptor. *J Clin Invest* 1994;94:2130-4
85. Gamero P, Borel O, Somay-Rendu E, Delmas PD. Vitamin D receptor gene polymorphisms do not predict bone turnover and bone mass in healthy premenopausal women. *J Bone Miner Res* 1995; 10:1283-8
86. Spotila LD, Caminis J, Johnston R, Shimoya KS, O'Connor MP, Prockop DJ et al. Vitamin D receptor genotype is not associated with bone mineral density in three ethnic/regional groups. *Calcif Tissue Int* 1996; 59:235-7
87. Sainz J, Van Tornout JM, Loro ML, Sayre J, Roe TF, Gilsanz V. VitaminD-receptor gene polymorphisms and bone density in prepubertal american girls of mexican descent. *N Engl J Med* 1997; 337:77-82

88. Gross C, Ecclesahall TR, Malloy PJ, Villa MU, Marcus R, Feldman D. The presence of a polymorphism at the translation initiation site of the vitamin D receptor gene is associated with low bone mineral density in postmenopausal mexican-american women. *J Bone Miner Res* 1996;12:1850-5
89. Eisman JA. Vitamin D receptor gene alleles and osteoporosis: an affirmative view. *J Bone Miner Res* 1995;10:1289-92
90. Peacock M. Vitamin D receptor gene alleles and osteoporosis: a contrasting view. *J Bone Miner Res* 1995;10:1294-7
91. Cooper GS, limbach DM. Are vitamin D receptor polymorphism associated with bone mineral density? A meta-analysis. *J Bone Miner Res* 1996;11:1841-9
92. Viitanen AM, Kärkkäinen M, Laitinen K, Lamberg-Allardt C, Räsänen L, ViiKari J, et al. Common polymorphism of the vitamin D receptor gene is associated with variation of peak bone mass in young Finns. *Calcif Tissue Int* 1996; 59:231-4
93. Ferrari SL, Rizzoli R, Slosman DO, Bonjour JP. Do dietary calcium and age explain the controversy surrounding the relationship between bone mineral density and vitamin D receptor gene polymorphism?. *J Bone Miner Res* 1998; 13:363-70
94. Demay MB. Hereditary defects in vitamin D metabolism and vitamin D receptor defects. En: De Groot LJ, Burger HG, Jameson JL (eds). *Endocrinology*. W Saunders. Philadelphia. 1995: 1173-89
95. Riggs BL. Vitamin D-receptor genotypes and bone density. *N Engl J Med* 1997;337:125-6
96. Rapado A. Salud ósea e ingesta de calcio. *REEMO* 1996; 5:26-31
97. Carrascosa A, Yeste D, Audí L. Crecimiento y mineralización del tejido óseo. El hueso y cartílago de crecimiento como órganos diana para la acción hormonal. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia Bouthelie R, Rodríguez F. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. Editores médicos. Madrid 1995: 81-93
98. Carrascosa A, Del Río U, Gussinyé M, Yeste D, Audí L. Mineralización del esqueleto óseo durante la infancia y adolescencia. Factores reguladores y patrones de la normalidad. *An Esp Pediatr* 1994; 40:246-52
99. Kenneth J, Buford L. Body composition. *Advances in Pediatrics*. Mosby-Year Book Inc 1993; 40: 169-81
100. Chan GM, Mileur I, Hansen JW. Calcium and phosphorus requirements in bone mineralization of preterm infants. *J Pediatr* 1988;113:225-9
101. Lee WTK, Leung 5SF, Ng MY, Wang SF, Xu YC, Zeng WP, Lau J. Bone mineral content of two populations of chinese children with different calcium intakes. *Bone Miner* 1993; 23:195-206
102. Gunnes M, Lehman EH. Dietary calcium, saturated fat, fiber and vitamin C as predictors of forearm cortical and trabecular bone mineral density in healthy children and adolescents. *Acta Paediatr* 1995;84:388-92
103. Lloyd T, Andon MB, Rollings N, Martel JK, Landis IR, Demers LM et al. Calcium supplementation and bone mineral density in adolescent girls. *JAMA* 1993;270:841-4
104. Cadogan J, Eastell R, Jones N, Barker ME. Milk intake and bone mineralacquisition in adolescent girls: randomised, controlled intervention trial. *BMJ* 1997;3 15:1255-60

105. Raciones dietarias recomendadas. 1ªed. española de la 10ª ed. original de: Recommended Dietary Allowances. National Research Council. Ediciones Consulta. Barcelona 1991: 169-185
106. Román E, López del Val T, Fernández C, Cilleruelo ML, Vázquez C. Nutrición y hueso. Ingesta de calcio en la población escolar de Madrid. *Alim Nutri Salud* 1995;2(1): 16-21
107. Rapado A, Díaz-Curiel M, Gabriel R, Segú JL, Alonso R. Consumo diario de calcio a través de la ingesta de lácteos en la dieta española. *REEMO* 1997; 6:169-74
108. NIH Consensus Development Conference. Panel on optimal calcium intake. *JAMA* 1994; 272:1942-8
109. Food and Nutrition Board: Commission of Life Sciences, National Research Council. Recommended dietary allowances. 10th ed Washington DC. National Academy Press 1989
110. Report of the Scientific Committee for Food on Nutrient and Energy intakes for the European Community. Bruselas 1993
111. Hernández M. Alimentación infantil. 2ª Ed. Díaz de Santos S.A. Madrid 1993
112. Grupo CAENPE. Consumo de alimentos y estado nutricional de la población escolar de la Comunidad de Madrid. Monografías Serie. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid 1994
113. Dempster D, Lindsay R. Pathogenesis of osteoporosis. *Lancet* 1993; 341:797-801
114. Lindsay R. Prevention and treatment of osteoporosis. *Lancet* 1993; 341:801-5
115. Canalis E, McCarthy TU, Centrella M. Growth factors and the regulation of bone remodeling. *J Clin Invest* 1988; 81:277-81
116. Argente J, Carrascosa A. Factores de crecimiento semejantes a la insulina. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia Bouthelier R, Rodríguez F. Tratado de Endocrinología Pediátrica. Editores médicos. Madrid 1995: 67-80
117. Raisz LG. Local and systemic factors in the pathogenesis of osteoporosis. *N Engl J Med* 1988; 319:818-28
118. Ponder SW, McCormick DP, Fawcett HD, Tran AD, Olgesby GW, Brouhard BH, Travis LB. Bone mineral density of the lumbar vertebrae in children and adolescents with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr* 1992; 120:541-5
119. Takahashi Y, Minaniitani K, Kobayashi Y, Minagawa M, Yashuda T, Niimi H. Spinal and femoral bone mass accumulation during normal adolescence: comparison with female patients with sexual precocity and with hypogonadism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:1248-53
120. Leifrice E, Korner HC, Link TM, Bebre HM, Petas PE, Nieschlag E. Effects of testosterone replacement therapy on cortical and trabecular bone mineral density, vertebral body area and paraspinal muscle area in hypogonadal men. *Eur J Endocrinol* 1998; 138:51-8
121. Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S, Cinquanta L, Di Nero G. Effects of long-term treatment with growth hormone on bone and mineral metabolism in children with growth hormone deficiency. *J Pediatr* 1993; 122:37-45

122. Carrascosa A, Gussinyé M, Del Río L, Vicens E, Yeste D, Albisu MA. Bone mineral density in growth hormone deficient children. Effect of long-term GH therapy. *Pediatr Res* 1993; 33:544
123. Peña A. Ejercicio físico y osteoporosis. *REEMO* 1997; 6:223-7
124. Slemenda CW, Miller JZ, Hui SL, Reister TK, Johnston CC. Role of physical activity in the development of skeletal mass in children. *J Bone Miner Res* 1991;6:1227-32
125. Seeman E, Szumukler GI, Formica C, Tsalamandris C, Mestrovic R. Osteoporosis in anorexia nervosa. The influence of peak bone density, bone loss, oral contraceptive use and exercise. *J Bone Miner Res* 1992;12:1467-74
126. González J. Redefinición de osteoporosis. *Rev Esp Med Nuclear* 1991; 10:43-4
127. Kalerno H. Pathogenesis of osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1991; Suppl 49:S11-4
128. Gallagher JC. The pathogenesis of osteoporosis. *Bone Miner* 1990; 9:215-7
129. Consensus development conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94:646-9
130. Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC Jr, Khaltaev M. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9:1137-41
131. Krane SM, Schiller AL, Canalis E. Metabolic bone disease: Introduction and classification. En: De Groot LJ, Burger HG, Jameson JI. *Endocrinology*. W Saunders. Philadelphia. 1995: 1190-203
132. Shore RM, Langman CB, Donovan JM, Conway JJ, Poznanski AK. Bone mineral disorders in children: evaluation with Dual X-Ray Absorptiometry. *Radiology* 1995; 196:535-40
133. Pozo S, Gracia R, Argente J. Hipocrecimiento secundario a enfermedades sistémicas. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia Bouthelier R, Rodríguez F. *Tratado de Endocrinología Pediátrica*. Editores médicos. Madrid 1995: 275-96
134. Mathiassen B, Nielsen S, Ditzel J, Rodbro P. Long term bone loss in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Intern Med* 1990; 227:325-7
135. Scharla SH, Minne HW, Lempert UG, Leidig G, Hauber M, Raedsch R, Ziegler R. Bone mineral density and calcium regulating hormones in patients with inflammatory bowel disease (Chron's disease) and ulcerative colitis. *Exp Clinical Endocrinol* 1994;102:44-9
136. Caulfield LE, Rimes JH, Rivera JA. Nutritional supplementation during early childhood and bone mineralization during adolescence. *J Nutr* 1995;125(supl):1104S-10S
137. Turbí C, Zoubacova O, Díaz Curiel M. Osteoporosis secundaria a anorexianerviosa. *REEMO* 1995; 4:181-2
138. Casado de Frías E, Fernández M, Reverte F. Crecimiento y desarrollo en la anorexia nerviosa. *An Esp Pediatr* 1991; 35:167-71
139. Gussinyé M, Carrascosa A, Del Rio L, Yeste S, Albisu MA, Bosch J. Bone mineral density in anorexia nervosa patients. Relation to weight loss, body mass index and period of amenorrhea. *Pediatr Res* 1993; Suppl 33:80

140. Sowers MF, Corton G, Saphiro B, Jannausch ML, Crutchfield M, Smith MU, Randolph JF, Hollis B. Changes in bone density with lactation. *JALMA* 1993;269:3 130-5
141. Rodríguez J, Turbí C, García MT, Zoubakova O. Alteraciones del metabolismo mineral y óseo en el embarazo y la lactancia. *REEMO* 1996; 5:143-50
142. Hawkins F. Homeostasis del calcio en el neonato y prematuro. *Rev Esp Pediatr* 1993; 49:7-12
143. Namgung R, Reginal C, Tsang C, Specker BL, Sierra RI. Reduced serum osteocalcin and 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations and low bone mineral content in small for gestational age infants: evidence of decreased bone formation rates. *J Pediatr* 1993; 122:269-75
144. Pohlandt F. Prevention of postnatal bone demineralization in verylow-birth-weight infants by individually monitored supplementation with calcium and phosphorus. *Ped Res* 1994; 35:125-35
145. Crespo M, García A, Ramos A, López JO, Gómez C. Osteopenia en el prematuro. *An Esp Pediatr* 1993; 39:(S54)44-50
146. Heubi JE, Hollis BW, Tsang RC. Bone disease in chronic childhood cholestasis II. Better absorption of 25-OH vitamin D than vitamin D in extrahepatic biliary atresia. *Pediatr Res* 1990; 27:26-31
147. Argao EA, Specker BU, Heubi JE. Contenido mineral óseo de lactantes y niños con una hepatopatía colestásica crónica. *Pediatrics* 1993; 35:321-4
148. Moran CE, Sosa EO, Martínez SM, Geldern P, Messina D, Russo A, Boerr L, Bai JC. Bone mineral density in patients with pancreatic insufficiency and steatorrhea. *Am J Gastroenterol* 1997; 92:867-71
149. Callis L. Osteodistrofia urémica. *Rev Esp Pediatr* 1993; 49:53-6
150. Hodson S. Corticosteroid induced osteopenia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;19:95-111
151. Köning P, Hillman L, Cervantes C, Levine C, Maloney CH, Douglas B, Johnson L, Allen S. Bone metabolism in children with asthma treated with beclomethasone dipropionate. *J Pediatr* 1993; 122:219-26
152. Arikoski P, Komulaien J, Voutilaien R, Riikonen P, Parviainen M, Tapananem P, et al. Reduced bone mineral density in long-term survivors of childhood acute lymphoblastic leukemia. *J Pediatr Hematol Oncol* 1998; 20:234-40
153. Brik R, Keidar Z, Schapira D, Israel O. Bone mineral density and turnover in children with systemic juvenile chronic arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25:990-2
154. Baran BT, Braverman LE. Thyroid hormones and bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72:1182-3
155. Sagesse G, Bertelloni S, Baroncelli GI. Bone mineralization and calciotropic hormones in children with hyperthyroidism. Effects of methimazole therapy. *J Endocrinol Invest* 1990; 13:587-92
156. Carrascosa A, Gussinyé M, Audí L, Enrubia M, Yeste D, Vargas D. Hormona de crecimiento y mineralización del esqueleto óseo. *Endocrinología* 1994; 41:51-4

157. Rico H, Revilla M, Iritia M, Arribas I, Fernando-Villa U. Total body bone mineral and tartrate-resistant acid phosphatase levels in type 1 and III osteogenesis imperfecta. *Miner Electrolyte Metab* 1991; 17:396-8
158. Ibañez R. Técnicas de medida de densidad de masa ósea. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* 2003;26,supl 3:19-28
159. Mora S, Bachrach L, Gilsanz V. Noninvasive techniques for bone mass measurement. In: Glorieux FH, Pettifor JM, Jueppner H, editors. *Pediatric bone*. London: Academic Press;2003:303-24
160. Holm IA. Challenges in clinical assessment of bone density and quality in children. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2006;13:15-20
161. Jergas M, Genant HK. Current methods and recent advances in the diagnosis of osteoporosis. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 1649-1662.
162. Gorgon CM, Bachrach LK, Carpenter TO, et al. Bone health in children and adolescents: a symposium at the annual meeting of the Pediatric Academic Societies/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society, May 2003. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2004;34:226-42
163. Bachrach LK. Dual energy X-ray absorptiometry (DEXA) measurements of bone density and body composition: promise and pitfalls. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13 (suppl 2):983-8
164. Johnston CC, Slemenda CW, Melton J. Clinical use of bone densitometry. *N Eng J Med* 1991; 324:1105-9
165. Cosman F, Herrington B, Himmelstein S, Lindsay R. Radiographic absorciometry : a simple method for determination of bone mass. *Osteoporosis Int* 1991; 2: 34-8
166. Yamada M, Ito M, Hayashi K, Ohki M, Nakamura T. Dual energy X-ray absorptiometry of the calcaneus: comparison with other techniques to assess bone density and value in predicting risk of spine fracture. *Am J Roentgenol* 1994; 163: 1435-40
167. Fiter J, Nolla JM, Gomez Vaquero C, Martinez Aguilá D, Valverde J, Roig D. A comparative study of Computed Digital Densitometry and Conventional Dual-Energy X-ray absorciometry in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2001; 12: 565-9
168. Yates AJ, Ross PD, Lydick E, Epstein RS. Radiographic absorptiometry in the diagnosis of osteoporosis. *Am J Med* 1995; 98 (Suppl 2^a): 41-6
169. Bouxsein ML, Michaeli DA, Plass DB, Schick DA, Melton ME. Precision and accuracy of computed digital absorptiometry for assessment of bone density of the hand. *Osteoporosis Int* 1997; 7: 444-9
170. Michaelis DA, Mirshahi A, Singer J, Rapa FG, Plass DB, Bouxsein ML. A new X-Ray based osteoporosis screening tool provides accurate and precise assessment of phalanx bone mineral content. *J Clin Densitometry* 1998; 2: 23-30.
171. Wasnick RD, Davis JW, Knowlton W. Association between phalangeal BMD and vertebral fractures among post-menopausal women. *J Bone Miner Res* 1999; 14 (Suppl 1): 200-1
172. Bouxsein ML, Palermo L, Young C, Black DM. Digital x-ray radiogrammetry predicts hip, wrist and vertebral fracture risk in elderly women: a prospective analysis form the study of osteoporotic fractures. *Osteoporosis Int* 2002; 13:358-65

173. Gilsanz V. Bone density in children: a review of the available techniques and indications. *Eur J Radiol* 1998;26:177-82
174. Sosa M, Saavedra P, Muñoz-Torres M, Alegre J, Gomez D, Gonzalez Macias J et al. Quantitative ultrasound calcaneous measurements: normative data and precision in the Spanish population. *Osteoporosis Int* 2002; 13: 487-92
175. McKeivie ML, Fordham J, Clifford C, Palmer SB. In vitro comparison of quantitative computed tomography and broadband ultrasonic attenuation of trabecular bone. *Bone* 1989; 10: 101-4
176. Leonard MB, Shore RM. Radiologic evaluation of bone mineral in children. In: Favus MJS, editor. *Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism*, 5th ed. Washington, DC: American Society for Bone and Mineral Research;2003:173-89
177. Wren TA, Liu X, Pitukcheewanont P, Gilsanz V. Bone acquisition in healthy children and adolescents: comparisons of dual-energy x-ray absorptiometry and computed tomography measures. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:1925-8
178. Wren TA, Liu X, Pitukcheewanont P, Gilsanz V. Bone densitometry in pediatric populations: discrepancies in the diagnosis of osteoporosis by DXA and CT. *J Pediatr* 2005;146:776-9
179. Pitukcheewanont P, Safani D, Church J, Gilsanz V. Bone measures in HIV-1 infected children and adolescents: disparity between quantitative computed tomography and dual-energy X-ray absorptiometry measurements. *Osteoporosis Int* 2005;16:1393-6
180. Miller PD, Bonnicksen SL, Johnston CC, Kleerekoper M, Lindsay RL, Sherwood LM et al. The challenges of peripheral bone density testing. Which patients need additional central density skeletal measurements? *J Clin Densitometry* 1998; 1: 211-7
181. O'Gradaigh D, DeBiram I, Love S, Richards HK, Compston JE. A prospective study of discordance in diagnosis of osteoporosis using spine and proximal femur bone densitometry. *Osteoporosis Int* 2003; 14: 13-8
182. Ward LM, Glorieux FH. The spectrum of pediatric osteoporosis. In: Glorieux FH, ed. *Pediatric Bone Biology and Diseases*. Montreal, Quebec: Academic Press;2003:401-22
183. Black DM, Cummings SR, Genant HK, Nevitt MC, Palermo L, Browner W. Axial and appendicular bone density predict fractures in older women. *J Bone Min Res* 1992;7:633-8
184. Cummings SR, Black DM. Bone mass measurements and risk of fracture in caucasian women: a review of findings from prospective studies. *Am J Med* 1995;98(Suppl 2-A):248-88
185. Jaglal SB, Kreiger N, Darlington G. Past and recent physical activity and risk of hip fracture. *Am J Epidemiol* 1993;138:107-18
186. Looker AC, Harris TB, Madans JH, Sempos CT. Dietary calcium and hip fracture risk: the NHANES I epidemiologic follow-up study. *Osteoporosis Int* 1993;3:177-84

187. Vecchia CL, Negri E, Levi F, Baron JA. Cigarette smoking, body mass and other risk factors for fractures of the hip in women. *Int Journal Epidemiol* 1991;20:671-7
188. Lewiecki EM, Watts NB, McClung MR, et al. Official positions of the International Society for Clinical Densitometry. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:3651-5
189. Khan AA, Bachrach L, Brown JP, et al. Standards and guidelines for performing central dual-energy X-ray absorptiometry in premenopausal women, men and children. *J Clin Densitom* 2004;7(1):51-64
190. The Writing Group for the ISCD. Position Development Conference. Diagnosis of osteoporosis in men, premenopausal women and children. *J Clin Densitom* 2004;7:17-26
191. Carter DR, Bouxsein ML, Marcus R. New approaches for interpreting projected bone densitometry data. *J Bone Miner Res* 1992;7:137-45
192. Binkovitz LA, Henwood MJ. Pediatric DXA: technique and interpretation. *Pediatr Radiol* 2007;37:21-31
193. Bass S, Delmas PD, Pearce G, et al. The differing tempo of growth in bone size, mass, and density in girls is region-specific. *J Clin Invest* 1999;104:795-804
194. BonjourJP, Theintz G, Buchs B, et al. Critical years and stages of puberty for spinal and femoral bone mass accumulation during adolescence. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:555-63
195. Glastre C, Braillon P, David L, et al. Measurement of bone mineral content of the lumbar spine by dual energy X-ray absorptiometry in normal children: correlations with growth parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1330-3
196. Szalay EA, Harriman D. Adapting pediatric DXA scanning to clinical orthopaedics. *J Pediatr Orthop* 2006;26(5):686-90
197. Harcke HT, Taylor A, Bachrach S, Miller F, Henderson RC. Lateral femoral scan: an alternative method for assessing bone mineral density in children with cerebral palsy. *Pediatr Radiol* 1998;28:241-6
198. Lee JJK, Lyne ED. Pathologic fractures in severely handicapped children and young adults. *J Pediatr Orthop* 1990;10:497-500
199. Hassager C, Jensen SB, Gotfredsen A, Christiansen C. The impact of measurement errors on the diagnostic value of bone mass measurements: theoretical considerations. *Osteoporosis Int* 1991;1:250-6
200. Fuleihan GE, Testa MA, Angell JE, et al. Reproducibility of DXA absorptiometry: a model for bone loss estimates. *J Bone Miner Res* 1995;10:1004-14
201. Braillon PM, Salle BL, Brunet J, et al. Dual energy X-ray absorptiometry measurement of bone mineral content in newborns: validation of the technique. *Pediatr Res* 1992;32:77-80
202. Henderson RC. Assessment of bone mineral content in children. *J Pediatr Orthop* 1991;11:314-7
203. Henderson RC, Lark RK, Newman JE, Kecskemthy H, Fung EB, Renner JB, Harcke HT. Pediatric reference data for dual X-ray absorptiometric measures of normal bone density in the distal femur. *Am J Radiol* 2002;178:439-43

204. Cohen B, Rushton N. Accuracy of DEXA measurement of bone mineral density after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 1995;75B:479-83
205. Cromer BA, Binkovitz L, Ziegler J, et al. Reference values for bone mineral density in 12-to-18-year-old girls categorized by weight, race and age. *Pediatr Radiol* 2004;34:787-92
206. Sheth RD, Hobbs GR, Riggs FE, Penney S. Bone mineral density in geographically diverse adolescent populations. *Pediatrics* 1996;98:948-51
207. Leonard MB, Propert KJ, Zemel BS, Stallings VA, Feldman HI. Discrepancies in pediatric bone mineral density reference data: potential for misdiagnosis of osteopenia. *J Pediatr* 1999;135:182-8
208. Southard RN, Morris JD, Mahan JD, Hayes JR, Torch MA, Sommer A, et al. Bone mass in healthy children: measurement with quantitative DXA. *Radiology* 1991;79:735-8
209. Faulkner RA, Bailey DA, Drinkwater DT, McKay HA, Arnold C, Wilkinson AA. Bone densitometry in Canadian children 8-17 years of age. *Calcif Tissue Int* 196;59:344-51
210. Eiken P, Kolthoff N, Barenholdt O, Hermansen F, Nielsen SP. Switching from DXA pencil-beam to fan-beam. II. Studies in vivo. *Bone* 1994;15:671-6
211. Henderson RC, Lark RK, Gurka MJ, Worley G, Fung EB, Conaway M, et al. Bone density and metabolism in children and adolescents with moderate to severe cerebral palsy. *Pediatr* 2002;110:e5
212. Sturm PF, Alman BA, Christie BL. Femur fractures in institutionalized patients after hip spica immobilisation. *J Pediatr Orthop* 1993;13:246-8
213. Tolman KG, Jubiz W, Sansella JJ, Madsen JA, Belsey RE, Goldsmith RS, et al. Osteomalacia associated with anticonvulsant drug therapy in mentally retarded children. *Pediatrics* 1975;56:45-51
214. Tasdemir HA, Buyukavci M, Akcay F, Polat P, Yildiran A, Karakelleoglu C. Bone mineral density in children with cerebral palsy. *Pediatr Int* 2001;43:157-60
215. Henderson RC, Lin PP, Greene WB. Bone mineral density in children and adolescents who have spastic cerebral palsy. *J Bone Joint Surg Am* 1995;77:1671-81
216. Shaw NJ, White CP, Fraser WD, Rosenbloom L. Osteopenia in cerebral palsy. *Arch Dis Child* 1994;71:235-8
217. GMFCS-E & R© Palisano R, Rosenbaum P, Bartlett D, Livingston M, 2007. CanChild Centre for Childhood Disability Research, McMaster University.
218. Fung EB, Samson-Fang LS, Stallings VA, et al. Feeding dysfunction is associated with poor growth and health status in children with cerebral palsy. *J Am Diet Assoc* 2002;102:361-73
219. Snyder RG, Schneider LW, Owings CL, Reynolds HM, Golomb DH, Schork MA. Anthropometry of infants, children and youths to age 18 for product safety design (Report n° UM-HSRI-77-17). Bethesda, MD: Consumer Product Safety Commission.
220. Loro ML, Sayre J, Roe TF, Goran MI, Kauffman FR, Gilsanz V. Early identification of children predisposed to low peak bone mass and osteoporosis later in life. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3908-18

221. Jekovec-Vrhovsek M, Kocijancic A, Prezelj J. Effect of vitamin D and calcium on bone mineral density in children with CP and epilepsy in full-time care. *Dev Med Child Neurol* 2000;42:403-5
222. Chad KE, Bailey DA, McKAY HA, Zello GA, Snyder RE. The effect of a weight-bearing program on bone mineral content and estimated volumetric density in children with spastic cerebral palsy. *J Pediatr* 1999;135:115-7
223. Cowell CT, Lu PW, Lloyd-Jones SA, et al. Volumetric bone mineral density: a potential role in pediatrics. *Acta Paediatr Suppl* 1995;411:12-6
224. BinkleyT, Johnson J, Vogel L, Kecskemethy H, Henderson R, Specker B. Bone measurements by peripheral quantitative computed tomography in children with cerebral palsy. *J Pediatr* 2005;147:791-6
225. Wren T, Lee DC, Kay RM, Dorey FJ, Gilsanz V. Bone density and size in ambulatory children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2011;53:137-41
226. Seeman E. From density to structure: growing up and growing old on the surfaces of bone. *J Bone Miner Res* 1997;12(4):509-21
227. Lu PW, Cowell CT, Lloyd-Jones SA, Brody JN, Howman-Giles R. Volumetric bone mineral density in normal subjects aged 5-27 years. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:1586-90
228. Stevenson RD, Hayes RP, Blackman JA. Clinical correlates of linear growth in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1994;36:135-42
229. Krick J, Murphy-Miller P, Zeger S, Wright E. Patterns of growth in children with cerebral palsy. *J Am Diet Assoc* 1996;96:680-5
230. Shapiro BK, Green P, Krick J, Allen D, Capute AJ. Growth of severely impaired children: neurological versus nutritional factors. *Dev Med Child Neurol* 1986;28:729-33
231. Stallings VA, Charney AB, Davies JC, Cronk CE. Nutrition-related growth failure of children with quadriplegic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1993;35:126-38
232. Stevenson RD, Roberts CD, Vogtle L. The effect of non-nutritional factors on growth in cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1995;37:124-30
233. Palmer S. Cerebral palsy. In Palmer S, Ekvall S (Eds) *Pediatric Nutrition in Developmental Disabilities*. Springfield: C. Thomas
234. Sanders KD, Cox K, Cannon R, Blanchard D, Pitcher J, Papathakis P, Varella L, Maughan R. Growth response to enteral feeding by children with cerebral palsy. *J Parenter Enter Nutr* 1990;14:23-6
235. Sondheimer JM, Morris BA. Gastroesophageal reflux among severely retarded children. *J Pediatr* 1979;94:710-4
236. Morton RE, Wheatley R, Minford J. Respiratory tract infections due to direct and reflux aspiration in children with severe neurodisability. *Dev Med Child Neurol* 1999;41:329-34
237. Sleigh G, Brocklehurst P. Gastrostomy feeding in cerebral palsy: a systematic review. *Arch Dis Child* 2004;89:6:534-9
238. Duncan B, Barton L, Lloyd J, Marks-Katz M. Dietary considerations in osteopenia in tube fed nonambulatory children with cerebral palsy. *Clin Pediatr Phila* 1999;38:133-7

239. Branca F, Valtueña S. Calcium, physical activity and bone health: building strong bones for a stronger future. *Public Health Nutr* 2001;4(1A):117-23
240. Johnston CC Jr, Miller JC, Slemenda CW, Reister TK, Hui S, Christian JC, Peacock M. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. *New Engl J Med* 1992;327:82-7
241. Lloyd T, Andon MB, Rollings N, Martel JK, Landi JR, Demers LM, Egli DF, Kieselhorst K, Kulin HE. Calcium supplementation and bone mineral density in adolescents girls. *J Am Med Assn* 1993;270:841-4
242. Lin PP, Henderson RD. Bone mineralization in the affected extremities of children with spastic hemiplegia. *Dev Med Child Neurol* 1996;38:782-6
243. Stuberg WA. Considerations related to weight-bearing programs in children with developmental disabilities. *Phys Ther* 1992;72:35-40
244. Caulton JM, Ward KA, Dunn G, Adams JE, Mughal MZ. A randomized controlled trial of standing program on bone mineral density in non-ambulant children with cerebral palsy. *Arch Dis Child* 2004;89:131-5
245. Ward KA, Alsop C, Brown s, et al. A randomized, placebo controlled, pilot trial of low magnitude, high frequency loading treatment on low bone mineral density in children with disabling conditions. *J Bone Miner Res*. In press
246. Frost H. Bone "mass" and the "mechanostat" : a proposal. *Anat Rec* 1987;219:1-9
247. Henderson RC. Bone density and other possible predictors of fracture risk in children and adolescents with spastic quadriplegia. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:224-7
248. Pack A, Morrel M. Adverse effects of antiepileptic drugs on bone structure: epidemiology, mechanisms and therapeutic implications. *CNS Drugs* 2001;15:633-42
249. Vernotti A, Greco R, Morgese G, Chiarelli F. Increased bone turnover in epileptic patients treated with carbamazepine. *Ann Neurol* 2000;47:385-8
250. Erbayat Altay E, Serdaroglu A, Turner L, Gucuyener K, Hasanoglu A. Evaluation of bone mineral metabolism in children receiving carbamazepine and valproic acid. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2000;13:933-9
251. Guo C, Ronen GM, Atkinson SA. Long-term valproate and lamotrigine treatment may be a marker for reduced growth and bone mass in children with epilepsy. *Epilepsia* 2001;42:1141-7
252. Tsukahara H, Kimura K, Todoroki Y, et al. Bone mineral status in ambulatory pediatric patients on long-term anti-epileptic drug therapy. *Pediatr Int* 2002;44:247-53
253. Weinstein RS, Bryce GF, Sappington LJ, King DW, Gallagher BB. Decreased serum ionized calcium and normal vitamin D metabolite levels with anticonvulsant drug treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:1003-9
254. Andress DL, Ozuna J, Tirschwell D, Grande L, Johnson M, Jacobson AF, et al. Antiepileptic drug-induced bone loss in young male patients who have seizures. *Arch Neurol* 2002;59:781-6
255. Sheth RD, Wesolowski CA, Jacob JC, et al. Effect of carbamazepine and valproate on bone mineral density. *J Pediatr* 1995;127:256-62

256. Akin R, Okutan V, Sarici U, Altunbas A, Gokcay E. Evaluation of bone mineral density in children receiving antiepileptic drugs. *Pediatr Neurol* 1998;19:129-31
257. Pack AM. Bone health in people with epilepsy: Is it impaired and what are the risk factors? *Seizure* 2008 Mar;17(2):181-6
258. Pack AM, Gidal B, Vazquez B. Bone disease associated with antiepileptic drugs. *Cleve Clin J Med* 2004;71 (suppl 2):S42-8