

UNIVERSIDAD DE SEVILLA
FACULTAD DE MEDICINA
DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGÍA, PEDIATRÍA Y RADIOLOGÍA



**ESTUDIO DE LA REDUCCIÓN DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA
EN PACIENTES CON ESCLEROSIS MÚLTIPLE CON CAPACIDAD
AMBULATORIA COMPLETA**

Tesis Doctoral

Autor: Carlos Cordero García

Directora: Carmen Echevarría Ruiz de Vargas

Sevilla 2015

AGRADECIMIENTOS

Quisiera agradecer el apoyo recibido por numerosas personas que han hecho posible la realización de este trabajo de tesis doctoral:

En primer lugar agradecer a mi directora de tesis, la Dra. Carmen Echevarría Ruiz de Vargas, la valiosa ayuda que me ha prestado en todo momento así como su inmensa confianza. Es un orgullo haber realizado este trabajo bajo su dirección.

A todos mis compañeros facultativos de la Unidad de Gestión Clínica de Medicina Física y Rehabilitación del Complejo Hospitalario Universitario de Huelva por su amistad y sus continuos ánimos. Agradecimiento especial a la Dra. Isabel Amores García por confiar tanto en mí desde el primer día que llegué de R1.

Al personal auxiliar y administrativo de dicha unidad, por su gran ayuda en la localización de los pacientes, siempre con una sonrisa permanente contagiándome de su optimismo.

A la gente de FABIS, especialmente a Mavi, Noelia y Rocío, por su disponibilidad para ayudar en todo momento. Grandes personas y grandes profesionales.

A mis amigos por perdonarme algunas ausencias y por su apoyo incondicional.

Al Dr. Rafael El Khoury Moreno, gran amigo y excelente persona y profesional, por su bondad y sus ánimos permanentes en los momentos más difíciles.

A mis padres, por su esfuerzo en darme la mejor educación y por inculcarme tantos valores de los que me siento muy orgulloso.

A Mónica, mi pareja, por su amor y comprensión.

ÍNDICE

1.	INTRODUCCIÓN	1
1.1.	ESCLEROSIS MÚLTIPLE	
1.1.1.	Concepto	2
1.1.2.	Epidemiología	2
1.1.3.	Fisiopatología	3
1.1.4.	Factores ambientales	4
1.1.5.	Formas clínicas	5
1.1.6.	Diagnóstico	8
	1.1.6.1. Criterios diagnósticos	8
	1.1.6.2. Pruebas diagnósticas	10
	1.1.6.3. Diagnóstico diferencial	11
1.1.7.	Tratamiento	12
	1.1.7.1. Fármacos modificadores de la enfermedad	12
	1.1.7.2. Tratamiento sintomático	16
1.1.8.	Valoración de la discapacidad	19
1.2.	FISIOLOGÍA DEL TEJIDO ÓSEO	22
1.2.1.	Composición y organización ósea	22
1.2.2.	Homeostasis ósea	25
	1.2.2.1. Acoplamiento osteoblasto-osteoclasto	25
	1.2.2.2. Remodelado óseo	26
1.2.3.	Regulación hormonal del metabolismo óseo	28
	1.2.3.1. Vitamina D	28
	1.2.3.2. Parathormona	29
	1.2.3.3. Calcitonina	30
1.3.	OSTEOPOROSIS	30
	1.3.1. Concepto	30
	1.3.2. Epidemiología	31

1.3.3. Fisiopatología	32
1.3.4. Cálculo de la densidad mineral ósea	35
1.3.4.1. Absorciometría con rayos x de doble energía	35
1.3.4.2. Otras técnicas densitométricas	37
1.4. MARCADORES DE REMODELADO ÓSEO	37
1.4.1. Marcadores de formación ósea	38
1.4.2. Marcadores de resorción ósea	39
2. JUSTIFICACIÓN	40
3. HIPÓTESIS	43
4. OBJETIVOS	45
5. MATERIAL Y MÉTODOS	48
6. RESULTADOS	58
6.1. EDAD E IMC. DIFERENCIAS ENTRE GRUPOS	59
6.2. TABACO, ALCOHOL Y ACTIVIDAD FÍSICA. DIFERENCIAS ENTRE GRUPOS	59
6.3. SEXO	61
6.4. IMC	62
6.5. AÑOS EVOLUCIÓN – NÚMERO DE BROTES – TIEMPO ÚLTIMO BROTE	64
6.6. TRATAMIENTO	66
6.7. ACTIVIDAD FÍSICA	73
6.8. TABACO	74
6.9. ALCOHOL	75
6.10. EDSS	76
6.11. VALORES DENSIDAD MINERAL ÓSEA	77
6.12. VALORES ANALÍTICOS	83
7. DISCUSIÓN	88
8. CONCLUSIONES	104
9. BIBLIOGRAFÍA	108



10. ANEXOS	128
10.1 ANEXO I. MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	129
10.2. ANEXO II. APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN	133



1. INTRODUCCIÓN

1.1. ESCLEROSIS MÚLTIPLE

1.1.1. CONCEPTO

La Esclerosis Múltiple (EM) es una enfermedad neurológica crónica de causa desconocida en la que se produce un proceso de inflamación generalizada dentro del Sistema Nervioso Central, que provoca una desmielinización multifocal y una pérdida axonal, principalmente en la sustancia blanca, pero también de forma importante en la sustancia gris del cerebro y la médula espinal¹.

1.1.2. EPIDEMIOLOGÍA

La EM afecta aproximadamente a 400000 personas en Estados Unidos y 2.500.000 individuos en todo el mundo, con una gran variabilidad en la distribución geográfica. La mayoría de las personas afectadas por EM desarrollan la enfermedad entre los 20 y 40 años con una mayor preponderancia en el sexo femenino. De hecho la afectación por EM es 2-3 veces mayor en mujeres que hombres^{2 3}.

La prevalencia de EM varía de forma muy marcada alrededor del mundo. Ocurre fundamentalmente en Europa, sur de Canadá, norte de América, Nueva Zelanda y sureste de Australia⁴.

La incidencia media anual en Europa se estima en 4,3 casos por 100000 habitantes, con una prevalencia en los últimos 30 años de 83 casos por 100000 habitantes. En España la incidencia estimada de EM es de 3,8 casos por 100000 y la prevalencia oscila entre 36 y 55 casos por 100000 habitantes⁵.

Un estudio epidemiológico más reciente en nuestro país, llevado a cabo en Málaga, muestra una tasa de prevalencia más alta con un resultado de 125 casos por 100000 habitantes⁶.

En un reciente estudio publicado sobre la epidemiología de EM en el área norte de Sevilla, se obtuvieron unos resultados de incidencia de 4,6 casos por año por 100000 habitantes y una prevalencia de 90,2 casos por 100000 habitantes⁷, lo cual sugiere que existe un aumento en la prevalencia de EM en nuestro país.

1.1.3. FISIOPATOLOGÍA

A pesar de su desconocimiento etiológico, las teorías actuales proponen que la enfermedad comienza con un proceso inflamatorio autoinmune que resulta en la formación de placas⁸. De forma adicional parece que es necesaria una predisposición genética y factores ambientales para desarrollar el inicio de la enfermedad.

Se piensa que las placas de EM son el resultado de una brecha en la barrera hematoencefálica causada por una sobrerregulación de moléculas de adhesión en el endotelio del cerebro y de la médula espinal, que permite a los leucocitos atravesar las paredes de los vasos. Una vez que estas células T entran en el sistema nervioso central (SNC), reaccionan con los antígenos de la mielina provocando una desmielinización inflamatoria. Esta reacción conduce a un aumento de los macrófagos y de la actividad microglial, que genera una pérdida del complejo de mielina y oligodendrocitos provocando un daño axonal.

Debido a esta vulnerabilidad de la barrera hematoencefálica, las células B también penetran en el SNC, liberando anticuerpos IgM e IgG, resultando en las bandas

oligoclonales que pueden ser detectadas en electroforesis en gel de agarosa junto a un índice IgG aumentado⁹.

La heterogeneidad de la EM se evidencia también en el impredecible patrón de las lesiones, así como en la variabilidad histológica.

Las placas activas son prevalentes en fases agudas y remitentes-recurrentes y son abundantes en macrófagos que contienen fragmentos de mielina. Las placas inactivas están llenas de macrófagos vacías. Las placas crónicas se visualizan normalmente en formas progresivas de EM y se caracterizan por macrófagos en los bordes con preservación central, estando completamente desmielinizadas¹⁰.

1.1.4. FACTORES AMBIENTALES

Se detallan a continuación varios factores ambientales relacionados con la aparición de EM:

Latitud: En áreas de clima templado, hay un aumento en la incidencia de EM cuanto más al norte del ecuador al aumentar la latitud⁴. Estudios en población inmigrante mostraron que aquellos que emigraron antes de la adolescencia adquirieron el riesgo existente en su nuevo país, mientras que aquellos que emigraron después de la adolescencia mantuvieron el riesgo de su país natal.

Niveles de Vitamina D: Los niveles de exposición solar durante la infancia y adolescencia son inversamente proporcionales a la susceptibilidad de padecer EM. En áreas en latitudes altas, poblaciones con una dieta rica en vitamina D tenían una prevalencia de EM menor a la esperada en relación a la zona en la que residían. Otros estudios relacionan también unos mayores niveles de 25-OH vitamina D con un menor riesgo de

padecer la enfermedad¹¹. Analizaremos detalladamente la relación de la vitamina D con la EM en el apartado de discusión del trabajo.

Mes de nacimiento: En Canadá, Dinamarca, Suecia y Reino Unido las tasas más altas de personas con EM ocurren en personas nacidas en el mes de Mayo y la tasa más baja en aquellos nacidos en Noviembre⁴. Una teoría para justificar esta relación se centra en los niveles de vitamina D condicionados por la exposición solar.

Virus Epstein-Barr (VEB): Hay una correlación entre la infección previa por VEB y el desarrollo de EM. Aquellas personas infectadas con el VEB a una edad mayor son más predisponentes a desarrollar síntomas más severos y algunos estudios relacionan la edad de la infección con un incremento en el riesgo de desarrollar EM.

Tabaco: Se ha observado una relación dosis-dependiente en fumadores, en la que un mayor número de cigarrillos consumidos se relacionaba con mayor riesgo de desarrollar EM. Diversos estudios realizados en Estados Unidos han mostrado una incidencia de EM del 60% mayor de mujeres fumadoras en relación a mujeres que nunca habían fumado.

1.1.5. FORMAS CLÍNICAS

Esclerosis Múltiple Remitente-Recurrente (EMRR): Es la variedad más frecuente de la enfermedad, representando el 85% de los casos de reciente aparición. Se caracteriza por recaídas o exacerbaciones de síntomas previos o por la aparición de nuevos. Después de la recaída, existe un período de recuperación parcial o total de días, semanas o meses.

Esclerosis Múltiple Secundaria Progresiva (EMSP): Es una secuela de la EMRR prolongada. Se caracteriza por empeoramiento gradual de los síntomas entre recaídas.

Aunque pueden existir períodos cortos de remisión sintomática, cada vez van disminuyéndose conforme pasa el tiempo y se acompañan de una progresión de la severidad de los síntomas.

Esclerosis Múltiple Primaria Progresiva (EMPP): Se caracteriza por una progresión de la enfermedad sin períodos de remisión. Esta variedad parece afectar en porcentaje similar a hombres y mujeres. La actividad de la enfermedad es más prevalente en la médula espinal.

Esclerosis Múltiple Progresiva Recurrente (EMPR): Es una variedad muy poco frecuente que se inicia como una variedad primaria progresiva pero en la que de forma más tardía ocurren recaídas superpuestas.

Existen controversias sobre la definición y la existencia de una forma de EM conocida como Esclerosis Múltiple Benigna (EMB). Las discrepancias se deben en gran parte a las diferentes descripciones usadas para definirla¹². McAlpine fue el primer neurólogo en describir un grupo de pacientes que no tenían restricción de la actividad para sus actividades laborales y domésticas, aunque no estaban necesariamente libre de síntomas después de un período de seguimiento mayor de 10 años¹³. Posteriormente se adoptó una definición de consenso en que se clasificaba como EMB a la variedad de la enfermedad en que el paciente permanecía completamente funcional en todos los sistemas neurológicos 15 años después del inicio de la enfermedad¹⁴. Sin embargo, el significado de “completamente funcional” no ha sido claramente especificado, y la mayoría de las definiciones de la EMB se han basado en la duración de la enfermedad y en el valor del EDSS. Aunque hay mucha heterogeneidad y falta de consenso, la mayoría

de autores consideran que existe EMB cuando persiste un EDSS ≤ 3.0 diez años después del inicio de la enfermedad^{15 16 17}.

Otro concepto relacionado con las formas clínicas es el Síndrome Clínico Aislado (CIS), que se define como un episodio agudo o subagudo de síntomas neurológicos debidos a una lesión inflamatoria desmielinizante en el SNC que tiene una duración mayor de 24 horas y ocurre en ausencia de fiebre, infección y encefalopatía¹⁸. En aproximadamente el 85% de los pacientes la enfermedad comienza con un CIS¹⁹. Diversos estudios prospectivos han demostrado que el 60-70% de los pacientes que debutan con un CIS desarrollarán un segundo evento desmielinizante clínicamente evidente durante los 20 años siguientes, siendo entonces diagnosticados de EM clínicamente definitiva^{19 20}.

Dentro de la gran variabilidad de manifestaciones clínicas que pueden aparecer en la EM, los pacientes pueden referir visión doble o borrosa, dolor periorbitario con los movimientos oculares, debilidad en las extremidades, debilidad inducida por la actividad física o fatiga generalizada. Los síntomas sensitivos en EM son muy diversos incluyendo parestesias e hipoestesias. El déficit sensitivo en tronco y extremidades inferiores por debajo de un nivel sensitivo indica que el origen de la alteración sensitiva es la médula espinal. Más de la mitad de los pacientes con EM experimentan dolor.

Las alteraciones vesicales (polaquiuria, incontinencia, urgencia miccional, infecciones recurrentes del tracto urinario) son muy frecuentes en pacientes con EM.

La existencia de ataxia, temblor y disartria puede reflejar la existencia de afectación en vías cerebelosas. Las alteraciones cognitivas son comunes, pudiendo cursar con dificultad en el procesamiento de información y déficit atencional.

1.1.6. DIAGNÓSTICO

1.1.6.1. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

Los criterios diagnósticos de EM se basaban previamente en manifestaciones clínicas de desmielinización. Los criterios de Schumacher requerían 2 recaídas clínicas separadas en espacio y tiempo en pacientes con edades comprendidas entre 10 y 50 años sin otra explicación mejor a su sintomatología.

Como las herramientas radiológicas han avanzado los criterios diagnósticos de McDonald se centran en integrar datos clínicos, radiológicos y de laboratorio para establecer el diagnóstico de EM.

La siguiente tabla presenta los criterios de McDonald revisados para el diagnóstico de EM²¹:

PRESENTACIÓN CLÍNICA	DATOS ADICIONALES NECESARIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE EM
≥2 ataques; evidencia clínica objetiva de 2 o más lesiones o evidencia clínica objetiva de 1 lesión con evidencia histórica razonable de un ataque anterior	Ninguno
≥2 ataques; evidencia clínica objetiva de 1 lesión	Diseminación en espacio demostrada por: ≥1 lesión T2 en por los menos dos áreas del SNC típicas de EM (periventricular, yuxtacortical, infratentorial o médula espinal) o se espera otro ataque que comprometa otro sitio diferente en el SNC

<p>1 ataque; evidencia clínica objetiva ≥ 2 lesiones</p>	<p>Diseminación en tiempo demostrada por: lesiones asintomáticas vistas con o sin contraste en cualquier momento; o una lesión nueva en T2 y/o lesiones demostradas con contraste en cualquier momento en la RMN de seguimiento; o se espera un segundo ataque clínico</p>
<p>1 ataque; 1 evidencia clínica de 1 lesión</p>	<p>Diseminación en espacio demostrada por: ≥ 1 lesión T2 en por los menos dos áreas del SNC típicas de EM (periventricular, yuxtacortical, infratentorial o médula espinal) o se espera otro ataque que comprometa otro sitio diferente en el SNC</p> <p>Y</p> <p>Diseminación en tiempo demostrada por: lesiones asintomáticas vistas con o sin contraste en cualquier momento; o una lesión nueva en T2 y/o lesiones demostradas con contraste en cualquier momento en la RMN de seguimiento; o se espera un segundo ataque clínico</p>
<p>Progresión neurológica insidiosa sugestiva de EM (EMPP)</p>	<p>Un año de progresión de la enfermedad (prospectiva o retrospectiva) y al menos dos de los siguientes tres criterios:</p> <ul style="list-style-type: none"> -Diseminación en espacio en el cerebro basada en ≥ 1 lesión T2 en las regiones periventricular, yuxtacortical o infratentorial.

	<ul style="list-style-type: none">-Diseminación en espacio en la médula espinal basada en ≥ 2 lesiones T2-LCR positivo (bandas oligoclonales IgG y/o índice elevado de IgG).
--	---

1.1.6.2. PRUEBAS DIAGNÓSTICAS

RMN: Las placas lesionales de la EM, se visualizan en RMN como imágenes hiperintensas en T1, hipointensas en T2 y que realzan con el contraste de gadolinio.

La hiperintensidad en T2 en RMN indica alteración en el contenido acuoso y esto no es específico de EM. Sin embargo, la localización y la morfología de la lesión son útiles para diferenciar si se trata de verdaderas lesiones desmielinizantes o de lesiones de cualquier otra etiología. Las lesiones de EM son normalmente de morfología oval u ovoide, con un diámetro ≥ 5 mm y de localización supratentorial²².

Estudio Potenciales evocados visuales: Evalúa la función de las vías aferentes y eferentes del SNC mediante el uso de medidas computerizadas de los potenciales eléctricos del SNC que han sido evocados por estimulación repetitiva de nervios periféricos seleccionados o del cerebro. Las alteraciones en los potenciales evocados no son específicas de pacientes con EM, pero un marcado retraso en la latencia de un componente específico de un potencial evocado indica desmielinización. Entre un 80-90% de pacientes con EM muestran alteraciones en al menos un tipo de potencial evocado.

Análisis de líquido cefalorraquídeo (LCR): Las alteraciones en el LCR encontradas en EM incluyen pleocitosis de células mononucleares y bandas oligoclonales. Una pleocitosis

ligera de > 5 células/ μL está presente en aproximadamente un 25% de los pacientes con EM, especialmente después de un brote agudo. Una pleocitosis mayor de 75 células/ μL , la presencia de linfocitos polimorfonucleares o una concentración de proteínas superior a 1 g/L, debe hacernos pensar seriamente la posibilidad de que el paciente no tiene EM. La medida de bandas oligoclonales evalúa la síntesis de IgG intratecal detectada por electroforesis en gel de agarosa. Las bandas oligoclonales y la elevación de IgG no son específicas de EM y han sido encontradas en diversas enfermedades inflamatorias²³.

1.1.6.3. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

En el diagnóstico diferencial de la EM debemos considerar las siguientes entidades clínicas²⁴:

- **Trastornos genéticos:** Neuritis óptica hereditaria, Paraparesia espástica hereditaria, Leucodistrofia, Enfermedades mitocondriales, Ataxia espinocerebelosa, Enfermedad de Wilson.
- **Infecciones:** Meningitis crónica, Neurobrucelosis, Virus linfotrópico de células T humanas tipo 1, Mielopatía asociada a VIH, Enfermedad de Lyme, Listeriosis, Neurosífilis, Leucoencefalopatía multifocal progresiva, Enfermedad de Whipple.
- **Enfermedades Inflamatorias:** Sarcoidosis, Enfermedad de Behçet, Vasculitis SNC, Síndrome de Sjögren, Lupus eritematoso sistémico, Miastenia gravis, Enfermedad mixta del tejido conectivo, Esclerosis sistémica, Neuroretinitis.
- **Lesiones ocupantes de espacio y alteraciones estructurales:** Linfoma primario del SNC, Malformación de Chiari, Espondilosis cervical, Hernia discal,

Siringomielia, Platibasia, Astrocitoma, Ependimoma, Tumores del foramen magno y la fosa posterior.

- **Alteraciones tóxico-metabólicas:** Mielinólisis central pontina, Toxicidad por manganeso, Toxicidad por óxido nitroso, Déficit de vitamina B12, Déficit de cobre.

- **Enfermedades vasculares:** Síndrome de anticuerpos antifosfolípidos, Enfermedades cerebrovasculares, Malformaciones vasculares con sangrados recurrentes, Endocarditis bacteriana subaguda con émbolos recurrentes, Arteriopatía cerebral autosómica dominante con infartos subcorticales y leucoencefalopatía (CADASIL).

- **Otras enfermedades desmielinizantes:** Encefalomiелitis aguda diseminada.

1.1.7. TRATAMIENTO DE LA EM

1.1.1.7. FÁRMACOS MODIFICADORES DE LA ENFERMEDAD

Interferón

Los Interferones fueron el primer grupo de fármacos aprobados para las formas recurrentes de EM. Los distintos Interferones tienen un mecanismo de acción no conocido completamente, pero se piensa que previenen que las células inflamatorias atraviesen la barrera hematoencefálica. Han demostrado disminuir la tasa de recaídas y la carga de enfermedad en las pruebas de imagen, pero no tienen efecto sobre la progresión de la discapacidad²⁵. Sus principales efectos secundarios son síntomas pseudo-gripales, depresión, reacciones alérgicas, reacciones cutáneas locales y alteraciones hepáticas. El Interferon Beta 1b fue la primera medicación de esta categoría

distribuida y se administra mediante inyecciones subcutáneas a días alternos en dosis de 250 mcg.

El Interferon Beta 1a puede administrarse de forma intramuscular en una presentación de 30 mcg una vez a la semana o puede administrarse tres veces en semana en una presentación de 44 mcg (Rebif 44®) para inyección subcutánea.

Acetato de Glatiramer

Es un fármaco de primera línea en la forma recurrente-remitente de EM. Se puede administrar diariamente en una inyección subcutánea de 20 mg o en dosis de 40 mg 3 veces por semana. Ha demostrado su efectividad en la disminución de la tasa de recaídas. En lo referente a su mecanismo de acción parece activar la presencia de citoquinas anti-inflamatorias Th2. Sus efectos adversos más frecuentes son la aparición de una reacción local en el punto de inyección y la aparición de una reacción post inyección que puede durar de 30 segundos a 30 minutos y en la que puede aparecer enrojecimiento, disnea y opresión en el pecho.

Natalizumab

El natalizumab es un inhibidor selectivo de las moléculas de adhesión y se une a la integrina alfa-4-beta-1. El bloqueo de las interacciones moleculares de alfa-4-beta-1 con sus dianas reduce la actividad inflamatoria presente en el encéfalo en la EM e inhibe el reclutamiento de nuevas células inmunes y su migración al tejido inflamado, reduciendo así la formación o la extensión de lesiones de EM. Se administra en dosis de 300 mg por vía intravenosa cada 4 semanas. Ha demostrado disminuir la tasa de recaída y la progresión de la discapacidad en EMRR²⁶. Entre sus posibles efectos secundarios cabe

mencionar la leucoencefalopatía multifocal progresiva, infecciones, hepatotoxicidad y cefalea^{27 28}.

Fingolimod

El fingolimod reduce la capacidad de los linfocitos T para desplazarse de los ganglios linfáticos hacia el cerebro y la médula espinal. Es un análogo de la esfingosina 1 fosfato (S1P) y fue el primer tratamiento oral diario aprobado para el tratamiento de EMRR. Es un fármaco usado en pacientes con EMRR muy activa, en los que la enfermedad es grave o de rápida evolución, o que no ha respondido a otros tratamientos. Fingolimod ha demostrado disminuir la tasa de recaídas, reducir la progresión de la discapacidad y la actividad lesional en imágenes de RMN²⁹.

En lo referente a efectos secundarios, pueden aparecer bradiarritmias después de la primera dosis por lo que se recomienda que estos pacientes permanezcan monitorizados. Otros efectos secundarios son infecciones virales, hepatotoxicidad, linfopenia.

Teriflunomida

No se conoce con exactitud el mecanismo de acción de la teriflunomida en la EM pero parece que puede implicar una reducción del número de linfocitos activados en el SNC. Es un fármaco de primera línea en el tratamiento de la EMRR y se administra diariamente de forma oral. La presentación comercializada en España es de 14 mg, siendo de reciente comercialización en nuestro país. Ha demostrado disminuir la tasa de recaídas, la progresión de la discapacidad y la actividad lesional en imágenes de RMN³⁰.

Los efectos secundarios incluyen alteraciones en la función hepática, alopecia, alteraciones gastrointestinales e inmunosupresión.

Mitoxantrona

Es un fármaco quimioterápico usado en el tratamiento de la EM que se administra en dosis de 12 mg/m² de superficie corporal administrada mediante perfusión intravenosa en una sesión cada 3 meses. Es un fármaco de segunda o tercera línea en el tratamiento de formas recurrentes o progresivas de la enfermedad. Su uso es limitado por sus numerosos efectos secundarios: toxicidad cardíaca, leucopenia, alopecia y alteraciones hepáticas.

Dimetil Fumarato

De administración oral cada 12 horas y reciente comercialización en España, es un fármaco de primera línea en el tratamiento de la EMRR. Es un éster del ácido fumárico que activa la vía de transcripción del factor nuclear 2 (derivado de eritroide 2, Nrf2).

Aunque su mecanismo de acción no es del todo conocido, mediante la activación de esta vía parece tener la capacidad de reducir la respuesta de las células inflamatorias, tanto a nivel periférico como central, y de ejercer un efecto citoprotector sobre el SNC frente a estímulos tóxicos, proporcionando un efecto beneficioso sobre los mecanismos patogénicos de la EM.

Ha demostrado eficacia en la disminución de tasas de recaídas y mejoría a nivel de imágenes lesionales en RMN³¹.

Alemtuzumab

Alemtuzumab es un anticuerpo monoclonal de reciente comercialización en España indicado en pacientes adultos para el tratamiento de la EMRR con enfermedad activa definida por manifestaciones clínicas o detectadas por RMN. Es un fármaco de segunda o tercera línea. La posología recomendada es de 12 mg/día en perfusión intravenosa, durante un período de tratamiento de 5 días, seguidos de un segundo período de 3 días de tratamiento a los 12 meses del período inicial. Durante los períodos es necesario administrar premedicación con corticoides y otros tratamientos sintomáticos, además de instaurar profilaxis para la infección por herpes durante al menos el primer mes desde el inicio del período.

Los efectos adversos más característicos son alteraciones cutáneas, del SNC, infecciones, reacciones relacionadas con la infusión, alteraciones tiroideas, púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), nefropatías autoinmunes e infecciones³².

1.1.7.2. TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

Los brotes agudos de EM suelen manejarse con altas dosis de corticoides durante 3 a 5 días, pero pueden usarse otras opciones como hormona adrenocorticotropa (ACTH) o plasmaféresis para aquellos que no toleren el tratamiento con corticoides o en el que este no sea eficaz.

En lo referente a los síntomas más frecuentes que aparecen asociados a la EM a continuación se resume el manejo terapéutico recomendado:

Fatiga muscular: El manejo no farmacológico para el tratamiento de la fatiga asociada a EM incluye estrategias de conservación de energía encaminadas a simplificar

determinadas actividades, ajuste de prioridades, caminar realizando descansos³³, etc. Por otra parte, en lo referente a los programas de ejercicios recomendados para disminuir la fatiga, a pesar de las limitaciones metodológicas de los estudios realizados, se considera que puede ser útil el ejercicio aeróbico, los ejercicios subacuáticos y los programas de ejercicios de fortalecimiento personalizados^{34 35 36}.

En cuanto al manejo farmacológico de la fatiga asociada a EM, la amantadina es un fármaco ampliamente utilizado para este fin³⁷. Otras opciones farmacológicas son modafinilo^{38 39}, ácido acetilsalicílico⁴⁰ y fampridina⁴¹.

Espasticidad: La espasticidad es un síntoma frecuente en la EM que puede provocar dolor, limitaciones articulares, contracturas y alteraciones del sueño. Dentro de las opciones terapéuticas no farmacológicas el tratamiento fisioterápico juega un papel esencial, recomendándose además un programa adaptado de ejercicios, así como ejercicio en piscina en agua templada⁴². En lo referente a medidas farmacológicas las opciones terapéuticas más eficaces son baclofeno⁴³, tizanidina⁴⁴, cannabinoides⁴⁵ e infiltraciones intramusculares con toxina botulínica tipo A⁴⁶.

Alteraciones vesicales: Las disfunciones vesicales en EM pueden ser diversas. El tratamiento debe adaptarse a la sintomatología que haya aparecido. En lo referente al manejo terapéutico no farmacológico se recomienda fisioterapia para entrenar la musculatura del suelo pélvico y protocolos de entrenamiento vesical⁴⁷. En cuanto al manejo farmacológico de la vejiga hiperactiva en pacientes con EM, la incontinencia urinaria puede tratarse con fármacos anticolinérgicos como oxibutinina y tolterodina⁴⁸.

Los cateterismos independientes son una opción útil en el manejo tanto de la vejiga flácida como en los casos de disinergia del detrusor. Las infiltraciones con toxina botulínica han mostrado en los casos de vejiga hiperactiva^{49 50}. La desmopresina se ha mostrado eficaz en el tratamiento de la nicturia en pacientes con EM⁵¹.

Disfunción sexual: Es importante en el abordaje terapéutico de la disfunción sexual asociada a EM precisar si se trata de una disfunción primaria, secundaria o terciaria. El manejo de estas disfunciones debe ser global incluyendo medidas farmacológicas y educativas. En los casos de disfunción eréctil en varones con EM el sildenafil ha mostrado su eficacia⁵².

Dolor: El dolor en la EM puede producirse por el daño existente en el SNC o por secuelas de la discapacidad asociada al desuso de músculos, tejidos y articulaciones⁵³. Hay entidades clínicas dolorosas cuya aparición es característica en pacientes con EM como la neuralgia del trigémino, la neuritis óptica y el signo de L'hermitte. El tratamiento de elección en pacientes con EM con neuralgia de trigémino es la carbamazepina⁵⁴; otros fármacos como pregabalina, baclofeno, clonazepam y tramadol también han mostrado cierta eficacia^{55 56}. En los casos de neuralgia de trigémino rebelde a tratamiento farmacológico pueden ser útiles los bloqueos nerviosos y la radiofrecuencia.

En cuanto al dolor provocado por la neuritis óptica el tratamiento más utilizado es la administración de altas dosis de corticoides.

El signo de L'hermitte que se define como una sensación de calambre que recorre desde el cuello hasta el resto de la columna vertebral, e incluso extremidades, y que generalmente se inicia tras un movimiento de flexión cervical, tiene normalmente una

corta duración por lo que en muchos casos no precisa de analgesia específica. En los casos más rebeldes o sintomáticos la primera opción de tratamiento farmacológico es la carbamazepina.

1.1.8. VALORACIÓN DE LA DISCAPACIDAD

Se utilizan diversas escalas de valoración en el seguimiento de los pacientes con EM, pero la más ampliamente utilizada es la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS), desarrollada por John F Kurtzke.

La EDSS cuantifica la afectación en base a 8 sistemas funcionales (SF) (función piramidal, función cerebelosa, función del tronco cerebral, función sensitiva, función visual, función intestinal y vesical, función cerebral o cognitiva y otras funciones).

La EDSS tiene un rango de valores entre 0 (normal) y 10 (muerte), puntuando en rangos de incrementos de medio punto desde 1 a 10 mediante la siguiente distribución⁵⁷:

- 0 Exploración neurológica normal (grado 0 en todos los SF; se acepta función cerebral de grado 1).
- 1,0 Sin discapacidad, signos mínimos en un SF (es decir, grado 1 en cualquier función que no sea la cerebral).
- 1,5 Sin discapacidad, signos mínimos en más de un SF (más de un grado 1 en cualquier función que no sea la cerebral).
- 2,0 Discapacidad mínima en un SF (grado 2 en uno de ellos y 0 o 1 en el resto).
- 2,5 Discapacidad mínima en dos SF (grado 2 en 2 SF y 0 o 1 en el resto).

- 3,0 Discapacidad moderada en un SF (grado 3 en un SF y 0 o 1 en el resto), o discapacidad leve en 3 o 4 SF (grado 2 en 3-4 SF y 0 o 1 en el resto), aunque con plena capacidad de deambulaci3n.
- 3,5 Plena capacidad de deambulaci3n con discapacidad moderada en un SF (un grado 3) y grado 2 en 1 o 2 SF, grado 3 en dos SF o grado 2 en 5 SF (0 o 1 en el resto).
- 4,0 Plena capacidad de deambulaci3n sin ayuda, autosuficiencia durante un per3odo m3ximo de 12 horas diarias pese a una discapacidad relativamente grave de grado 4 en un SF (0 o 1 en el resto) o bien una combinaci3n de grados menores que excedan los l3mites establecidos en los puntos anteriores. Capacidad de andar unos 500 metros sin ayuda ni descanso.
- 4,5 Plena capacidad de deambulaci3n sin ayuda durante gran parte del d3a; capacidad de trabajar la jornada completa, no obstante presentar ciertas limitaciones para realizar una actividad plena o necesitar ayuda m3nima; caracterizado por una discapacidad relativamente grave consistente habitualmente en grado 4 en un SF (0 o 1 en el resto) o una combinaci3n de grados menores que excedan los l3mites de los puntos anteriores. Capaz de andar unos 300 metros sin ayuda ni descanso.
- 5,0 Capacidad de andar unos 200 metros sin ayuda ni descanso. Discapacidad lo suficientemente grave como para afectar a l actividad diaria habitual. Equivalente a un 5 en un s3lo SF y 0 o 1 en el resto, o una combinaci3n que supere las especificaciones del punto 4.0.

- 5,5 Capacidad de andar unos 100 metros sin ayuda ni descanso; discapacidad lo suficientemente grave como para impedir la actividad diaria habitual. (Equivalente a un grado 5 en un solo SF y 0 o 1 en el resto o una combinación de grados menores que suelen superar a los del punto 4.0).
- 6,0 Necesidad de ayuda intermitente o constante unilateral (bastón, muleta o corsé) para andar unos 100 metros con o sin descanso. (Equivalente a combinaciones de más de dos grados 3+ en los SF).
- 6,5 Necesidad de ayuda bilateral constante (bastones, muletas o corsé) para andar unos 20 metros sin descansar. (Equivalente a combinaciones de más de dos grados 3+ en los SF).
- 7,0 Incapaz de andar más de 5 metros incluso con ayuda y limitado esencialmente a permanecer en silla de ruedas; capaz de desplazarse solo en la silla de ruedas y de levantarse de ella; permanece en la silla de ruedas unas 12 horas diarias. (Equivale a combinaciones de más de un grado 4+ en los SF y, muy raramente, a un grado 5 de la función piramidal únicamente).
- 7,5 Incapaz de dar unos cuantos pasos; limitado a permanecer en silla de ruedas; puede necesitar ayuda para levantarse de la silla; capaz de desplazarse solo en la silla, aunque no todo el día; puede necesitar una silla de ruedas con motor. (Equivale a combinaciones de más de un grado 4+ de los SF).
- 8,0 Limitado esencialmente a estar en cama o sentado o a ser trasladado en silla de ruedas, aunque puede permanecer fuera de la cama gran parte del día; capaz de realizar gran parte del aseo personal; puede utilizar las manos eficazmente. (Equivale a combinaciones de grado 4+ en varios sistemas).

- 8,5 Limitado a permanecer en cama gran parte del día; puede utilizar parcialmente las manos y realizar algunas labores de aseo personal. (Equivale a combinaciones de grado 4+ en varios sistemas).
- 9,0 Paciente encamado y no válido; puede comunicarse y comer. (Equivale a combinaciones de grado 4+ en la mayoría de los sistemas).
- 9,5 Paciente encamado y no válido total, incapaz de comunicarse eficazmente y de comer o de deglutir. (Equivale a combinaciones de grado 4+ en casi todos los sistemas).
- 10 Muerte por EM.

Entre las diversas limitaciones que presenta la EDSS podemos remarcar que los resultados se ven especialmente influenciados por la capacidad de marcha y que pierden mucha utilidad en monitorizar el progreso de la discapacidad especialmente en pacientes con dificultades ambulatorias ya establecidas.

1.2. FISIOLÓGÍA DEL TEJIDO ÓSEO

1.2.1. COMPOSICIÓN Y ORGANIZACIÓN ÓSEA

El hueso es un tejido conectivo dinámico cuya estructura y composición refleja un equilibrio entre sus dos funciones principales: proporcionar integridad mecánica para la locomoción y la protección, y participar en los mecanismos metabólicos asociados con la homeostasis mineral.

El tejido óseo consta de un componente orgánico y un componente inorgánico. En relación al peso, aproximadamente el 60% del tejido óseo es materia inorgánica, el 8-

10% es agua y el resto es materia orgánica. Por volumen estas proporciones son aproximadamente un 40%, 25% y 35% respectivamente.

El componente inorgánico está constituido por hidroxapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$). El componente orgánico está formado por colágeno tipo I (90%), proteínas no colágenas y células⁵⁸.

Componente orgánico: El componente orgánico del hueso tiene una amplia variedad de funciones, influyendo en la estructura y en las propiedades bioquímicas y mecánicas del tejido óseo. El colágeno tipo I es el componente estructural fundamental de la matriz ósea. La molécula de colágeno tipo I consta de 3 cadenas polipeptídicas de aproximadamente 1000 aminoácidos cada una.

Se han identificado varias proteínas no colágenas en el hueso; la más ampliamente estudiada es la osteocalcina. La osteocalcina es la sialoproteína ósea, la osteonectina, la osteopontina y la osteocalcina son las principales proteínas no colágenas de la matriz extracelular. La osteopontina es un regulador esencial de la actividad de los osteoclastos⁵⁹. La osteocalcina, que se analizará posteriormente en este trabajo, tiene una estructura molecular de 49 aminoácidos, se sintetiza por los osteoblastos y es la proteína no colágena más abundante en el hueso, representando el 10-20% del total de las proteínas no colágenas⁶⁰.

Componente inorgánico: La hidroxapatita es el cristal mineral principal del componente inorgánico óseo. Las pequeñas placas de cristales de apatita (20-50 nm largo, 15 nm ancho y 2-5 nm grosor⁶¹) contienen impurezas, la más característica es la sustitución de grupos fosfatos por carbonatos. Concentraciones de carbonato del 4-6 % hacen que la

hidroxiapatita tenga una cristalinidad más pobre y déficit de calcio⁶². Otras sustituciones documentadas son potasio, sodio, magnesio y estroncio en lugar de iones de calcio y cloruro y fluoruro en lugar de grupos hidroxilo. Estas impurezas reducen la cristalinidad de la apatita y afectar a la solubilidad, haciendo al mineral más soluble lo cual es esencial para la homeostasis y el remodelado óseo⁶³.

Células óseas: El metabolismo óseo está regulado por múltiples señales químicas, mecánicas, eléctricas y magnéticas. El componente celular local del hueso responde a estas señales modulando el equilibrio entre la formación y la resorción ósea. Hay tres tipos de células asociadas con la homeostasis ósea: osteoblastos, osteocitos y osteoclastos. Estos tres tipos celulares derivan de la estirpe celular mesenquimal y de la estirpe hematopoyética.

Células de estirpe mesenquimal: La formación ósea es llevada a cabo por los osteoblastos de la estirpe mesenquimal. Los osteoblastos sintetizan el osteoide, que crean un modelo para la mineralización y la producción de hueso maduro. Además de la formación ósea, los osteoblastos intervienen en el inicio de la resorción ósea, secretando factores que reclutan y promueven la diferenciación de células de estirpe monocítica en osteoclastos maduros y también produciendo proteasas que degradan el osteoide y preparan la superficie ósea para el remodelado mediado por osteoclastos.

Los osteoblastos derivan de células madre mesenquimales, células pluripotentes que pueden diferenciarse en varios tipos celulares como mioblastos, adipocitos, condrocitos, osteocitos y osteoblastos. Se ha demostrado la necesidad de dos factores de transcripción (Runx2 y Osterix) para la formación y diferenciación de osteoblastos⁶⁴.

El otro tipo celular de estirpe mesenquimal en el hueso es el osteocito. Los osteocitos están principalmente asociados con una función mecanosensorial en el hueso e intervienen también en la homeostasis del calcio. Son un tipo de osteoblasto y por tanto se diferencian de la misma estirpe mesenquimal bajo la regulación de los mismos factores de transcripción^{65 66}.

Células de estirpe hematopoyética: Mientras que la formación ósea es llevada a cabo por los osteoblastos derivados de estirpe mesenquimal; la resorción ósea es llevada a cabo por osteoclastos de estirpe hematopoyética. Los osteoclastos juegan un importante papel en equilibrar la homeostasis del calcio con el remodelado esquelético. Son células multinucleadas derivadas de células mononucleares hematopoyéticas⁶⁷.

1.2.2. HOMEOSTASIS ÓSEA

1.2.2.1. ACOPLAMIENTO OSTEOLASTO-OSTEOCLASTO

La homeostasis ósea se mantiene por las acciones coordinadas de osteoblastos y osteoclastos. El concepto de acoplamiento o “coupling” se basa en la idea de que los osteoblastos influyen en la formación y actividad de los osteoclastos y viceversa.

Actualmente la mayoría de los conocimientos existentes con respecto al fenómeno de acoplamiento gira en torno a la influencia de los osteoblastos en la formación de los osteoclastos. Los osteoblastos expresan la mayoría de citoquinas que regulan la diferenciación de progenitores osteoclásticos incluyendo el factor estimulador de colonias de macrófagos (M-CSF), el ligando del receptor RANK (RANKL) y la osteoprotegerina (OPG), las citoquinas primarias que regulan la formación de osteoclastos⁶⁸. Durante la diferenciación del osteoblasto el nivel de expresión de estas

citoquinas cambia con el osteoclasto inmaduro produciendo los niveles más altos de M-CSF y RANKL. Por tanto, cuando el osteoblasto comienza a madurar, envía señales a los precursores del osteoclasto con RANKL para diferenciarse, acoplándose la formación de nuevo óseo con el reclutamiento de nuevos osteoclastos para el posterior remodelado. Coordinando la diferenciación de osteoclastos y osteoblastos el sistema permanece en equilibrio. De forma inversa los osteoclastos enviarían señales de vuelta a los precursores del osteoblasto mediante la liberación de proteínas morfogénicas óseas (BMPs) y otros factores de crecimiento que promueven la osteogénesis desde la matriz ósea, completando así el círculo⁶⁹.

1.2.2.2. REMODELADO ÓSEO

El hueso cortical constituye el 80% del esqueleto y el trabecular el 20%. Las superficies óseas pueden encontrarse en formación o resorción, o bien inactivas. Estos procesos ocurren durante la vida tanto en el hueso cortical como en el trabecular. El remodelado óseo ocurre en la superficie del periostio, del endostio, de los canales de Havers y de las trabéculas. La tasa de remodelado óseo cortical, que puede llegar al 50% por año en la diáfisis del fémur en los primeros dos años de vida, disminuye hasta el 2-5% en la tercera edad.

Las tasas de remodelado en el hueso trabecular son proporcionalmente más altas a través de la vida y normalmente puede ser 5-10 veces mayor que las tasas de remodelado de hueso cortical en el adulto⁷⁰.

Clásicamente se ha descrito que el esqueleto está compuesto de unidades estructurales individuales o unidades multicelulares básicas (BMU). La BMU del hueso cortical es el osteón o sistema haversiano. En el hueso trabecular la BMU es el hemiosteón⁷¹.

En condiciones normales, en el proceso de remodelado, la resorción está seguida a continuación por la formación de forma equilibrada, por lo cual no se producen cambios en la masa ósea.

En el hueso cortical el proceso de remodelado se realiza a través de conos de corte. Estos conos de corte realizan perforaciones a través del hueso, dejando túneles que aparecen como cavidades en un corte transversal. El extremo del cono de corte consiste en osteoclastos que reabsorben el hueso.

A continuación hay células endoteliales y células mesenquimales perivasculares que son progenitores de los osteoblastos y comienzan a restablecer la sustancia osteoide y rellenar las cavidades provocadas por la resorción.

El remodelado en el hueso trabecular ocurre en la superficie del hueso en lugares específicos. Los mecanismos que controlan la actividad y la especificidad de estos puntos son desconocidos.

En base al modelo propuesto por Parfitt, la secuencia de remodelado óseo sería: fase de quiescencia, fase de activación, fase de resorción, fase de inversión, fase de formación y mineralización; y vuelta a la quiescencia⁷².

1.2.3. REGULACIÓN HORMONAL DEL METABOLISMO ÓSEO

1.2.3.1. VITAMINA D

La vitamina D es el principal regulador de la homeostasis cálcica en el cuerpo y es fundamental para la mineralización normal del hueso. La hormona activa, 1,25-dihidroxi vitamina D (1,25-OH-D) se produce por hidroxilaciones secuenciales de vitamina D en el hígado y el riñón. La 1,25-OH-D realiza sus funciones a través del receptor de vitamina D (VDR). Las acciones de la 1,25-OH-D incluyen aumentar la absorción de calcio y fosfato desde el intestino para mantener concentraciones normales en la circulación y proporcionar cantidades adecuadas de estos minerales a la formación ósea, permitiendo que la mineralización ósea se desarrolle con normalidad. La vitamina D también tiene importantes funciones inmunomoduladoras⁷³.

La principal forma de vitamina D en la circulación, y la que generalmente se usa para cuantificación analítica es la 25-hidroxi vitamina D (25-OH vitamina D)⁷⁴.

La vitamina D puede obtenerse por ingesta en dieta o por producción endógena, que ocurre en la piel como resultado de la exposición solar. Diversos factores afectan a la síntesis cutánea de vitamina D, tales como la estacionalidad y la latitud, la pigmentación cutánea, el uso de protectores solares tópicos y la edad.

El déficit de vitamina D es un problema prevalente a nivel mundial secundario generalmente a una exposición solar limitada y a una alimentación inadecuada. En Estados Unidos se estima que el 36% de adultos jóvenes sanos y el 57% de los pacientes hospitalizados presentan niveles inadecuados de vitamina D⁷⁵.

Existen controversias sobre los niveles de 25-OH vitamina D que deben considerarse adecuados. La tendencia actual es considerar el nivel de corte de 30 ng/mL como nivel suficiente⁷⁶.

Numerosos estudios han demostrado la relación entre niveles bajos de 25-OH vitamina D y niveles bajos de DMO y aumento de fracturas. Sin embargo los resultados de estos estudios contrastan con los metaanálisis realizados sobre ensayos de suplementación con vitamina D, en el que los resultados son muy contradictorios sobre el efecto en la prevención de fracturas⁷⁷.

1.2.3.2. PARATHORMONA (PTH)

La PTH es una hormona segregada por las glándulas paratiroides como respuesta a pequeños cambios en las concentraciones de calcio, actúa directamente sobre el hueso y los riñones, y tiene efectos catabólicos y anabólicos sobre el esqueleto, dependiendo de que su acción sea continua o intermitente⁷⁸.

Es un polipéptido de 84 aminoácidos aunque no es necesaria la hormona intacta para la realización de su actividad biológica ya que los fragmentos amino terminales 1-34 tienen la misma actividad que la hormona intacta.

En cuanto a sus funciones, la PTH regula la formación ósea mediante tres vías: estimulando la proliferación de los preosteoblastos, promoviendo la diferenciación de preosteoblastos y osteoblastos e inhibiendo la apoptosis osteoblástica.

En lo referente a su rol en la regulación de la resorción ósea favorece la diferenciación, el aumento y la activación de los osteoclastos indirectamente, a través de los

osteoblastos, favoreciendo un equilibrio entre el RANKL y la OPG, aumentando la concentración del primero y disminuyendo la concentración de la segunda⁷⁹.

Asimismo sobre el riñón la PTH aumenta la resorción tubular de Calcio y disminuye la de Fósforo; y sobre el metabolismo de la vitamina D contribuye a estimular la síntesis de 1,25-OH-D.

1.2.3.3. CALCITONINA

La calcitonina es una hormona peptídica de 32 aminoácidos sintetizada en las células C o parafoliculares del tiroides. El principal estímulo para su secreción es la hipercalcemia.

Disminuye la resorción ósea al inhibir la acción de los osteoclastos y disminuir la secreción de la fosfatasa ácida tartrato resistente (TRAP). Permite incrementar la pérdida de calcio y fosfato por orina disminuyendo su reabsorción tubular.

1.3. OSTEOPOROSIS

1.3.1. CONCEPTO

La osteoporosis es una enfermedad sistémica caracterizada por baja masa ósea y un deterioro en la microarquitectura del tejido óseo, resultando en un incremento de la fragilidad ósea y del riesgo de fractura⁸⁰.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció en 1994 unas definiciones basadas en mediciones de masa ósea en columna lumbar, cadera o antebrazo en mujeres postmenopáusicas de raza blanca. El diagnóstico de densidad mineral ósea (DMO) normal, osteopenia y osteoporosis se realiza en base a los criterios establecidos por la

Organización Mundial de la Salud (OMS), basados en los resultados de DXA de la siguiente forma⁸¹:

- Normal: T-score > -1 desviación estándar (DE)
- Osteopenia o baja masa ósea: T-score entre -1 y -2,5 DE
- Osteoporosis: T-score < -2,5 DE

La T-score es el número de desviaciones estándar con respecto al valor medio de la población adulta joven del mismo sexo.

La Z-score es el número de desviaciones estándar con respecto al valor medio de la DMO en la población de la misma edad y sexo. La Z-score se prefiere como valor a considerar en el estudio de mujeres premenopáusicas y hombres con edad inferior a 50 años⁸².

1.3.2. EPIDEMIOLOGÍA

La osteoporosis es un problema sanitario de primer orden a nivel mundial y su importancia va creciendo en relación al envejecimiento de la población. Actualmente afecta a más de 10 millones de personas en Estados Unidos y se estima que en dicho país en 2020 afecte a más de 14 millones de adultos mayores de 50 años. A nivel mundial más de 200 millones de mujeres padecen osteoporosis⁸³.

En España se estima que 2 millones de mujeres y 800000 hombres padecen osteoporosis, estimándose una prevalencia del 26,07% para mujeres mayores de 50 años y del 8,1% en hombres mayores de 50 años^{84 85 86}.

Entre un 20-25 % de las mujeres mayores de 50 años presentará una fractura vertebral secundaria a osteoporosis según datos de estudios europeos. Las fracturas vertebrales

rara vez se presentan en menores de 50 años y aumentan exponencialmente con la edad. La incidencia anual se considera del 1% en mujeres de 65 años, 2% en las de 75 años y 3% en las mayores de 85 años. En varones mayores de 50 años es de 5,7 a 6,8/1.000 personas/año.

En estudios en población europea como el European Prospective Osteoporotic Study (EPOS) y European Vertebral Osteoporotic Study (EVOS), a los 75-79 años de edad, la incidencia de fractura vertebral es de 13,6/1.000 personas/año para varones y de 29,3/1.000 personas/año para mujeres y la incidencia global por edad fue de 10,7/1.000 personas/año en mujeres y 5,7/1.000 personas/año en varones⁸⁷.

1.3.3. FISIOPATOLOGÍA

Las fracturas osteoporóticas son el resultado de una combinación de una disminución de la fuerza del hueso y un incremento en la tasa de caídas. Aunque la DMO es la mejor medida no invasiva disponible para medir la masa ósea en la práctica clínica, muchas otras características del esqueleto también contribuyen a la fuerza del hueso. Entre ellas se incluyen la macroarquitectura ósea (forma y geometría), la microarquitectura ósea (hueso trabecular y cortical), la matriz y composición mineral, así como el grado de mineralización ósea y la tasa de recambio óseo⁸⁸.

Como se detalló en el apartado 2.1 de la Introducción de este trabajo, en condiciones normales el ciclo de remodelado óseo permanece equilibrado y la cantidad de hueso formado por los osteoblastos es igual a la cantidad de resorción ósea producida por los osteoclastos.

La pérdida ósea ocurre cuando se altera este equilibrio, lo que resulta en una mayor tasa de pérdida ósea que de reemplazo. Este desequilibrio se produce de forma primaria con la menopausia y la edad avanzada⁸⁹. Durante la transición a la menopausia los niveles de estradiol sérico disminuyen un 85% - 90% y los niveles de estrona sérica disminuyen un 65- 75% en relación a los valores premenopáusicos.

Con la aparición de la menopausia y la disminución de los niveles de estrógenos se aumenta la resorción ósea produciendo un desequilibrio en el remodelado, conduciendo a una fase acelerada de pérdida ósea y a un flujo de salida de calcio hacia el líquido extracelular. Estos cambios provocan una pérdida del equilibrio del calcio corporal total, lo cual agrava aún más la pérdida ósea⁹⁰. En la menopausia las mujeres sufren una pérdida rápida de hueso trabecular que, por lo general, se prolonga de 5 a 8 después del cese de la menstruación. Inicialmente alrededor del 20-30% del hueso trabecular y el 5-10% del hueso cortical se pierde. Posteriormente unos 8-10 años después de la menopausia hay una segunda fase predominante de pérdida ósea, en la que el porcentaje que se pierde de hueso trabecular y cortical es similar.

Esta pérdida de tejido óseo conduce a un deterioro en la microarquitectura ósea y a un incremento del riesgo de fractura. Posteriormente, en el curso de la menopausia, la pérdida ósea relacionada con la edad y los cambios en las propiedades del hueso, exacerbaban la pérdida de masa ósea asociada al déficit de estrógenos. A nivel celular el aumento del número y la actividad de los osteoclastos interrumpe la conectividad trabecular y aumenta la porosidad del cortical.

La osteoporosis se clasifica como primaria cuando ocurre en mujeres postmenopáusicas y en hombres en ausencia de una enfermedad subyacente, y estando en relación con la edad. La osteoporosis secundaria se define como una baja masa ósea con alteraciones en la microarquitectura ósea a causa de una enfermedad o medicación subyacente⁹¹.

Se listan a continuación una serie de enfermedades y fármacos asociados con osteoporosis y con un mayor riesgo de fracturas⁹²:

- Alteraciones endocrinas: osteoporosis inducida por glucocorticoides, hipertiroidismo, hipogonadismo, hiperparatiroidismo, diabetes mellitus, déficit de la hormona de crecimiento.
- Alteraciones gastrointestinales, hepáticas y nutricionales: Enfermedad celíaca, enfermedad inflamatoria intestinal, bypass gástrico, anorexia nerviosa, hemocromatosis.
- Alteraciones hematológicas: Gammapatía monoclonal, Mieloma múltiple, Mastocitosis, β -talasemia mayor.
- Alteraciones renales: Hipercalciuria idiopática, acidosis tubular renal.
- Alteraciones autoinmunes: Artritis reumatoide, Lupus eritematoso sistémico, Espondilitis anquilosante, Esclerosis múltiple.
- Fármacos: hormonas y fármacos con acciones en el sistema endocrino (glucocorticoides, hormona tiroidea, agentes inductores de hipogonadismo), fármacos con acción en el SNC (antidepresivos, anticonvulsivantes), fármacos con acción en el sistema inmune (inhibidores de la calcineurina, terapia antiretroviral), anticoagulantes, diuréticos de asa, inhibidores de la bomba de protones.

1.3.4. CÁLCULO DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA

1.3.4.1. ABSORCIOMETRÍA CON RAYOS X DE DOBLE ENERGÍA (DXA)

La absorciometría con rayos X de doble energía (DXA), es, en mesa estable y centrada en columna lumbar y cadera, el gold-standard en el diagnóstico de osteoporosis⁹³. Es una técnica de densitometría ósea en la que el fundamento de los equipos se basa en la absorción variable de los rayos X por los diferentes componentes del organismo empleando fotones de rayos X de alta y baja energía. Según el equipo que se utilice los fotones pueden obtenerse por dos mecanismos diferenciados. En unos casos el generador emite de forma alternante radiación de alto (140kVp) y bajo (70-100kVp) kilovoltaje mientras se desplaza sobre la superficie del cuerpo que va a estudiar. En otros el generador emite un haz constante a la vez que se interpone un filtro de tierras raras que separa fotones de alta (70KeV) y baja energía (40KeV)⁹⁴.

Los diversos equipos comercializados tienen distintos tipos de filtros, colimadores y detectores así como algoritmos de análisis diferenciados⁹⁵. La DXA expresa los valores de DMO en g/cm².

En adultos se recomienda analizar mediante DXA la columna lumbar (cuyo estudio se realiza en proyección posteroanterior incluyendo los segmentos vertebrales L1-L4), y la cadera (fémur proximal). Si alguna de estas localizaciones no es valorable puede añadirse el estudio del antebrazo⁹⁶.

En lo referente a la colocación del paciente para la realización de la DXA de columna lumbar, el paciente se sitúa en decúbito supino con las rodillas flexionadas sobre un soporte para reducir la lordosis y acercar la columna a la mesa de exploración. En el

estudio de cadera, el paciente se sitúa en decúbito supino con la pierna en ligera abducción para mantener recto el eje femoral y en rotación interna (15-30º) para conseguir que en la imagen obtenida el trocánter menor no sea visible⁹⁷.

Ventajas de la DXA central:

- Consenso de que los resultados de DMO obtenidos pueden ser interpretados usando T-score de la OMS.
- Capacidad probada para predecir riesgo de fractura.
- Útil para monitorizar la eficacia de los tratamientos antirresortivos
- Buena precisión
- Calibrado estable
- Se requiere poco tiempo para su realización
- Baja dosis de radiación
- Disponibilidad de rangos referenciales reales

Como técnica de medición la DXA central tiene varias limitaciones fundamentales. La primera es que como el escáner es un proyector de imágenes bidimensionales, las mediciones del área de densidad están afectadas por el tamaño del hueso así como por la densidad volumétrica real en 3D del tejido óseo. Esto provoca, por ejemplo, que se dificulte la interpretación de los resultados en población pediátrica.

Otra de las limitaciones de la DXA central es la afectación de la interpretación clínica de los resultados por errores de exactitud debidos a que el cuerpo humano se compone de tres tipos básicos de tejidos y los equipos de DXA solo pueden distinguir entre dos tipos de tejidos, ya que en estos equipos solo hay 2 procesos de atenuación de rayos X.

En lo referente a causas de error a la hora de realizar la DXA hay que considerar causas propias a la ejecución técnica (colocación del paciente, movimientos, colocación de la región de interés) y artefactos, fundamentalmente cuerpos extraños (material quirúrgico, calcificaciones, medios de contraste) y alteraciones óseas (espondiloartrosis, fracturas, lesiones óseas líticas)⁹⁸.

1.3.4.2. OTRAS TÉCNICAS DENSITOMÉTRICAS

Además de los equipos de DXA central para el cálculo densitométrico en columna y cadera, existen otras técnicas disponibles para las mediciones densitométricas. Entre ellas se incluye la Tomografía Computarizada Cuantitativa (QCT), la DXA periférica para medir antebrazo, talón o mano y la densitometría ósea cuantitativa con ultrasonidos (QUS) para talón y otras localizaciones periféricas. En principio tanto la DXA periférica como el QUS ofrecen alternativas rápidas y baratas a la DXA central⁹⁹, pero sus resultados apenas se correlacionan con los de la DXA central, por lo que estas técnicas no pueden ser utilizadas en el diagnóstico de osteoporosis basado en la clasificación de la OMS¹⁰⁰. Hay que reseñar que la DXA central es el único método de cálculo que se usa en los ensayos sobre el tratamiento de la osteoporosis.

1.4. MARCADORES BIOQUÍMICOS DE REMODELADO ÓSEO

Los marcadores bioquímicos de remodelado óseo se han usado ampliamente en investigación clínica y representan los productos de la formación y resorción ósea que son liberados a la circulación. Los cambios cuantitativos en estos marcadores reflejan el dinamismo del metabolismo óseo. Por ejemplo en mujeres postmenopáusicas los marcadores de formación y resorción ósea son significativamente más altos que en

en mujeres premenopáusicas, reflejando la alta tasa de recambio y de pérdida de masa ósea relacionada con el déficit de estrógenos¹⁰¹. Por el contrario, los agentes antirresortivos que disminuyen la actividad de los osteoclastos, están relacionados con una disminución de los marcadores de remodelado óseo, y un incremento de la DMO en mujeres postmenopáusicas¹⁰².

En definitiva los marcadores bioquímicos de remodelado óseo ayudan a un mejor conocimiento de la fisiología ósea y pueden aportar información complementaria en el diagnóstico de osteoporosis, así como pueden ser de utilidad a la hora de seleccionar que población puede beneficiarse de tratamiento y monitorizar la eficacia del mismo¹⁰³.

1.4.1. MARCADORES DE FORMACIÓN ÓSEA

Los marcadores de formación ósea son liberados por los osteoblastos y generalmente se miden en suero sanguíneo. Los marcadores de formación más utilizados son la osteocalcina, la fosfatasa alcalina específica del hueso y el propéptido N-terminal del protocógeno tipo I (P1NP).

La osteocalcina es la proteína no colágena más abundante de la matriz extracelular. Es específica del hueso y la dentina, y sus niveles aumentan en situaciones de recambio óseo acelerado. Tiene una vida media corta y se elimina por vía urinaria, por lo que sus niveles se verán aumentados en situaciones de insuficiencia renal. Su función exacta en el remodelado óseo no está bien establecida¹⁰⁴.

Otro marcador muy utilizado es el propéptido N-terminal del protocógeno tipo I (P1NP), aunque su valor es algo más limitado, ya que aunque el colágeno tipo I es el

mayor producto sintetizado y liberado por los osteoblastos, también es liberado por otros tejidos.

1.4.2. MARCADORES DE RESORCIÓN ÓSEA

Los marcadores de resorción ósea se liberan durante la actividad osteoclástica e incluyen productos cuantificables en suero sanguíneo como la fosfatasa ácida tartrato resistente (TRAP), el Telopéptido N-terminal del colágeno tipo I (NTX), el β -CrossLaps (β -CTX) y Telopéptido C-terminal del colágeno tipo I (ICTP) y productos cuantificables en orina como la piridinolina, la deoxipiridinolina (DPD), la hidroxiprolina, el NTX, el α -CrossLaps (α -CTX) y el ICTP.

Las moléculas de colágeno en la matriz ósea se encuentran enlazadas mediante enlaces covalentes de piridinolinas y DPD formando fibrillas. La DPD tiene una mayor especificidad ósea, se eleva en la infancia, menopausia, osteomalacia, hiperparatiroidismo e hipertiroidismo, y descienden con el tratamiento con estrógenos y bifosfonatos¹⁰⁵.

La TRAP es una enzima lisosomal presente en los osteoclastos pero muy inestable y de difícil cuantificación, por lo que su utilidad como marcador de resorción ósea es muy limitada¹⁰⁶.

Tanto el NTX como el CTX han mostrado una correlación significativa con la DMO en mujeres postmenopáusicas, por lo que se consideran marcadores de resorción de gran utilidad¹⁰⁷.

2. JUSTIFICACIÓN

JUSTIFICACIÓN

Hay una serie de estudios que examinan la relación entre EM y la DMO. Sin embargo, éstos suelen incluir un número relativamente pequeño de participantes, difieren en los criterios de selección y llevan a cabo una serie de análisis diferentes. Por tanto es difícil sacar conclusiones firmes a partir de los estudios existentes. Hasta el momento el manejo de los pacientes con EM no se ha integrado de forma específica en directrices ni guías de práctica clínica para asesorar a los profesionales tanto en la prevención como en el tratamiento de la osteoporosis.

Parece existir un aumento de prevalencia de osteoporosis en pacientes que padecen EM en relación a la población general. Diversos factores relacionados con la EM tales como el uso continuado de glucocorticoides, el tiempo de evolución lesional, los niveles bajos de 25-OH vitamina D y la restricción de la movilidad por el déficit físico, podrían provocar una mayor predisposición a una disminución en la densidad mineral ósea.

La EM se ha relacionado con niveles bajos de 25-OH vitamina D¹⁰⁸ y con el tabaquismo¹⁰⁹. Asimismo los pacientes con EM tienen una mayor probabilidad de sufrir epilepsia, hecho que aumenta notablemente el riesgo de sufrir fracturas. Igualmente la medicación anticonvulsivante parece asociarse a una disminución de la DMO¹¹⁰.

Hay resultados contradictorios en los escasos estudios realizados en lo referente a la correlación entre niveles bajos de 25-OH vitamina D y reducción de la DMO. Hay estudios que muestran la existencia de una correlación significativa entre ambas, mientras que en otros no se encontraron diferencias o fueron de significación insuficiente^{111 112 113 114}.

Existen varios estudios que parecen demostrar la existencia de una correlación entre un alto grado en la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS)- lo que supone una importante falta de movilidad en pacientes con EM- y una reducción de la DMO, algo que parece lógico por la asociación entre la restricción de la movilidad en grandes discapacitados y la osteoporosis¹¹⁴.

Algunos estudios incluso postulan que este mayor riesgo de osteoporosis podría aparecer en pacientes con capacidad ambulatoria completa o con poco tiempo de evolución desde el diagnóstico de EM^{115 116 117}.

Ninguno de estos estudios, además de obtener resultados desiguales, se ha realizado en nuestro medio, con lo que creemos de gran interés la realización de un estudio que intente identificar si existe un mayor riesgo de reducción de la densidad mineral ósea en pacientes con EM con capacidad ambulatoria total, así como analizar los posibles factores relacionados con una reducción de la DMO en la población afectada de EM y su mayor o menor grado de relación con la posibilidad de aparición de osteoporosis.



3. HIPÓTESIS

HIPÓTESIS

Las principales hipótesis de trabajo que consideramos son:

- Los niveles de DMO en columna lumbar en pacientes con EM con capacidad ambulatoria completa son menores que en población sana.
- Los niveles de DMO en cuello femoral en pacientes con EM con capacidad ambulatoria completa son menores que en población sana.
- Los niveles de 25-OH vitamina D son menores en pacientes con EM con capacidad ambulatoria completa que en población sana.
- Existe una correlación positiva significativa entre los niveles de 25-OH vitamina D y los niveles de DMO en columna lumbar en pacientes con EM.
- Existe una correlación positiva significativa entre los niveles de 25-OH vitamina D y los niveles de DMO en cuello femoral en pacientes con EM.



4. OBJETIVOS

OBJETIVOS

Objetivos primarios:

- Valorar si existe disminución en los niveles de DMO en columna lumbar y cuello femoral en pacientes con EM con capacidad ambulatoria completa en comparación con población sana.
- Valorar si existe disminución de los niveles de 25-OH vitamina D en la población con EM con capacidad ambulatoria completa en comparación con población sana.
- Valorar si existe relación entre los niveles de 25-OH vitamina D y la DMO en columna lumbar y cuello femoral en pacientes con EM con capacidad ambulatoria completa.

Objetivos secundarios:

- Analizar si existe relación entre el IMC de los pacientes con EM y los niveles de DMO en columna lumbar y cuello femoral y los niveles de 25-OH vitamina D en los pacientes con EM.
- Analizar si existe relación entre el tiempo de evolución lesional, el número de brotes y el tiempo pasado desde el último brote con la DMO en columna lumbar y cuello femoral y con los niveles de vitamina D, Calcio, Fósforo, PTH, Fosfatasa alcalina, DPD, B-CTx, Osteocalcina y P1NP
- Analizar si existe relación entre el tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad con los valores de DMO en columna lumbar y cuello femoral y con los valores analíticos de vitamina D, DPD, B-CTx, Osteocalcina, P1NP, Calcio, Fósforo, PTH y Fosfatasa alcalina.

- Valorar si existe relación entre el grado de actividad física realizada por el grupo de pacientes con EM con capacidad ambulatoria completa y los valores de DMO en columna lumbar y cuello femoral y los valores analíticos de vitamina D, DPD, B-CTx, Osteocalcina, P1NP, Calcio, Fósforo, PTH y Fosfatasa alcalina.
- Valorar si existe relación entre la puntuación en la escala EDSS y los valores de DMO en columna lumbar y cuello femoral y los valores analíticos de vitamina D, DPD, B-CTx, Osteocalcina, P1NP, Calcio, Fósforo, PTH y Fosfatasa alcalina.
- Valorar si existe relación entre el consumo de tabaco y alcohol en los pacientes con EM con capacidad ambulatoria completa con los niveles de DMO en columna lumbar y cuello femoral y con los valores analíticos de vitamina D, DPD, Beta-CTx, Osteocalcina, P1NP, Calcio, Fósforo, Fosfatasa Alcalina y PTH.
- Valorar si existe relación entre los niveles de Calcio, Fósforo, PTH, Fosfatasa alcalina, Osteocalcina, P1NP, DPD y β -CTx con los valores de DMO en columna lumbar y cuello femoral en los pacientes con EM.
- Analizar si existe correlación entre los niveles de 25-OH vitamina D y el resto de parámetros analíticos estudiados (DPD, Beta-CTx, Osteocalcina, P1NP, Calcio, Fósforo, Fosfatasa Alcalina y PTH) en el grupo de pacientes con EM.



5. MATERIAL Y MÉTODOS

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Se trata de un estudio de casos y controles, en el que el grupo control se compone de 46 pacientes con EM y el grupo de casos de 46 sujetos sanos.

El estudio se inició en Noviembre de 2013 y se llevó a cabo en la Unidad de Gestión Clínica Interniveles de Medicina Física y Rehabilitación del Complejo Hospitalario Universitario de Huelva.

Se reclutaron pacientes diagnosticados de EM que habían sido valorados en la Unidad de Gestión Clínica de Medicina Física y Rehabilitación del Complejo Hospitalario de Huelva, remitidos previamente desde la Unidad de Enfermedad Desmielinizantes de la UGC de Neurología del mismo centro hospitalario. Asimismo, se informó a la Asociación de Esclerosis Múltiple Onubense (ADEMO), de la realización de este estudio y aquellos pacientes pertenecientes a la asociación y que no habían sido previamente valorados en la Unidad referida pudieron formar parte del estudio siempre y cuando cumpliesen los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

Criterios de inclusión en el estudio:

- Pacientes diagnosticados de EM residentes en la provincia de Huelva con EDSS menor o igual a 4.5
- No existencia de déficit cognitivo que impida la comprensión del consentimiento para formar parte del estudio.

Criterios de exclusión en el estudio: (la existencia de un criterio ya supone exclusión)

- Pacientes con EDSS mayor a 4.5.

- Pacientes con diagnóstico previo de osteoporosis u osteopenia.
- Pacientes en tratamiento con medicación antirresortiva.
- Pacientes postmenopáusicas
- Pacientes en tratamiento crónico con corticoides orales.
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes sometidos a exámenes radiológicos durante tiempo prolongado o cualquier motivo que desaconseje la realización de una Densitometría Ósea
- Rechazo a firma de consentimiento.

Criterios de retirada del estudio:

- Revocación del consentimiento informado manifestado por el paciente en cualquier momento del estudio.
- Pérdida del paciente por fallecimiento o traslado de domicilio/centro sanitario que impida la realización de las pruebas necesarias.

El grupo control se realizó seleccionando población residente en la provincia de Huelva en proporción 1:1 con los pacientes (casos), manteniendo la misma distribución por sexos y por edad (+/- 5 años en cada paciente)

Instrumentos de medida

A todos los pacientes seleccionados para el estudio se les formuló un cuestionario al inicio que contenía los siguientes ítems:

- Edad
- Sexo

- Raza
- Peso
- Talla
- Índice de Masa Corporal: Expresada de forma cuantitativa en kg/m^2 . Se recoge también categoría según la siguiente clasificación:

Bajo Peso < 18,50

Delgadez leve 17-18,49

Delgadez moderada 16-16,99

Delgadez extrema <16

Normal 18,50 – 24,99

Sobrepeso 25 – 29,99

Obesidad ≥ 30

Obesidad leve 30 – 34,99

Obesidad moderada 35-39,99

Obesidad mórbida ≥ 40

- Años de evolución del diagnóstico de EM
- Variedad de EM
- Número de brotes desde el diagnóstico
- Tiempo desde el último brote: Expresado en meses
- Medicación relevante (inmunosupresores, corticoides, anticonvulsivantes, tratamientos hormonales, etc)
- Enfermedades concomitantes con posibles efectos musculo-esqueléticos (enfermedades autoinmunes, endocrinas, asma...)

- Tabaquismo
- Consumo de alcohol
- Grado de Actividad física
- Aplicación del Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS)

Para medir las variables clínicas se utilizarán los siguientes instrumentos:

- DMO medida mediante resultados obtenidos en DXA central. Todas las densitometrías óseas se realizaron con el mismo equipo DXA central en el Centro Periférico de Especialidades Virgen de la Cinta, perteneciente al Complejo Hospitalario Universitario de Huelva. El equipo utilizado es el Norland XR-46.
- Grado de discapacidad valorado mediante la escala EDSS (escala ordinal)
- Niveles 25-OH vit D, Calcio sérico, osteocalcina, DPD, P1NP, β -CTx, PTH, Fosfatasa Alcalina mediante valores analíticos.
- Tabaquismo: SI/NO. Número de cigarrillos.
- Alcohol: SI/NO. Se consideró como positivo el consumo de al menos 3 unidades semanales.
- Nivel de actividad física: Escala de elaboración propia que divide a los sujetos del estudio en cuatro grupos: Sedentarios/ Actividad ligera/ Actividad moderada/ Actividad intensa.

En lo referente a los valores analíticos, todas las determinaciones analíticas se realizaron en horario matinal en el Complejo Hospitalario Universitario de Huelva, cuyos parámetros de referencia utilizados por el Laboratorio de Análisis Clínicos son los siguientes:

CALCIO

Valores de referencia entre 8,6 y 10,2 mg/dL

FÓSFORO

Valores de referencia entre 2,7 y 4,5 mg/dL

PTH

Parathormona Intacta. Valores referencia entre 15 y 65 pg/mL

FOSFATASA ALCALINA

Valores de referencia:

En mujeres: 35 – 104 U/L

En hombres: 40 – 129 U/L

25-OH VITAMINA D

Niveles adecuados: 30-60 ng/mL

Hipovitaminosis: 20 – 29,9 ng/mL

Insuficiencia: 10 – 19,9 ng/mL

Deficiencia < 10 ng/mL

Con respecto a los marcadores de formación ósea:

OSTEOCALCINA

Valores referencia:

Mujeres premenopáusicas : 11 – 43 ng/mL

Mujeres postmenopáusicas: 13 – 40 ng/mL

Hombres 18 – 30 años: 24 – 70 ng/mL

Hombres > 30 años: 14 – 46 ng/mL

P1NP

Valores referencia:

Mujeres premenopáusicas: 15 – 58 ng/mL

Mujeres postmenopáusicas: 20 – 76 ng/mL

Hombres: 20,4 – 53,8 ng/mL

Con respecto a los marcadores de resorción ósea:

DEOXIPIRIDINOLINA (DPD)

Valores de referencia:

Mujeres: 3 – 7,4 nM/mM Cre

Hombres: 2,3 – 5,4 nM/mM Cre

BETA CROSSLAPS (β -CTx)

Valores de referencia:

Mujeres Premenopáusicas: < 410 pg/mL

Mujeres Postmenopáusicas: < 780 pg/mL

Hombres hasta 70 años: < 704 pg/mL

Hombres > 70 años: < 854 pg/mL

Cálculo del tamaño muestral

En primer lugar, se ha partido de estudios previos que marcan unos niveles medios de masa ósea de 0.902 en pacientes con esclerosis múltiple y de 0,969 en sujetos sanos.

Teniendo en cuenta estos datos, y considerando un nivel de confianza del 95%, una potencia del 80% y un 10% de posibles pérdidas acaecidas durante el periodo de investigación, se ha calculado que el tamaño muestral mínimo, representativo para

ambos grupos, sería para este estudio de 92 sujetos, distribuidos de forma equitativa entre ambos grupos (46 en cada uno).

En cuanto a la estrategia para el reclutamiento se llevó a cabo un muestreo de casos consecutivos, seleccionándose a los sujetos que cumplieran criterios de selección y ninguno de exclusión hasta que se llegó a un número de muestra suficiente.

Análisis de datos

En primer lugar se realizó un análisis univariado para la descripción de la muestra (variables sociodemográficas y clínicas secundarias) y de las variables principales del estudio (niveles de DMO en columna lumbar y cuello femoral). Tras ello, se recurrió a un análisis bivariado para establecer las posibles diferencias entre los dos grupos de análisis (pacientes y controles). Teniendo en cuenta que la variable dependiente (DMO) es una variable cuantitativa y comprobando la normalidad de las variables mediante el Test de Kolmogorov-Smirnov, se realizó la prueba de ANOVA de un factor en el caso en que la variable independiente tenga más de dos grupos o su equivalente no paramétrico, Kruskal-Wallis o la prueba t de Student para muestras independientes cuando la variable independiente tenga dos grupos o su equivalente no paramétrico, U de Mann-Whitney. Finalmente, se llevaron a cabo diversas correlaciones usando según el caso el coeficiente de correlación de Pearson o de Spearman, para valorar la existencia de correlaciones significativas entre determinadas variables del estudio.

En todos los casos se exigió una significación estadística del 5% ($p < 0,05$). Los análisis estadísticos se realizaron mediante el programa estadístico SPSS, en su versión 19.0, con

el apoyo de ciertos complementos de cálculo proporcionados por el programa Microsoft Excel en caso de que fuese necesario.

Plan de trabajo

En una primera fase se procedió a obtener el registro de todos los pacientes diagnosticados de EM que habían sido valorados en la UGC de Medicina Física y Rehabilitación. Obtuvimos dichos pacientes de una base de datos propia de la Unidad de Neurorehabilitación del Complejo Hospitalario de Huelva así como de pacientes remitidos desde la Unidad de Enfermedades Desmielinizantes del Servicio de Neurología del Complejo Hospitalario de Huelva. Asimismo, con idea de aumentar las opciones de reclutamiento para obtener el tamaño muestral requerido, contactamos con la Asociación de Esclerosis Múltiple Onubense para informar de la realización de este estudio y posibilitar que todos aquellos pacientes con EM pertenecientes a la Asociación que no consten en nuestros registros y que deseen participar en él puedan hacerlo.

A todos los pacientes que quisieron participar en el estudio se les suministró un documento escrito explicando las características y se les solicitó la firma de un consentimiento informado para poder formar parte del mismo.

Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron inicialmente evaluados por el mismo Facultativo Especialista en Medicina Física y Rehabilitación, que les administró el cuestionario anteriormente detallado.

Una vez obtenidos los resultados analíticos y densitométricos de todos los pacientes, se realizó un análisis estadístico según los procedimientos previamente explicados para

determinar la relación de cada uno de los hipotéticos factores de riesgo analizados con la disminución de la DMO y con los objetivos secundarios del estudio.

Posteriormente a la obtención de estos resultados y a la cuantificación de su significación estadística, se procedió en una última fase a una discusión e interpretación de los resultados obtenidos, a su comparación con la literatura existente relacionada y a determinar si se ha producido o no el cumplimiento de las hipótesis planteadas.

En base a todo esto se determinaron una serie de conclusiones que resumían los resultados obtenidos en el estudio.



6. RESULTADOS

RESULTADOS

6.1. EDAD e IMC. DIFERENCIAS ENTRE GRUPOS.

Se estudió si existían diferencias significativas entre grupos referentes a la edad e Índice de Masa Corporal (IMC)

Estadísticas de grupo

	Grupo	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
EDAD	Control	46	35,326	5,3751	,7925
	Caso	46	35,261	6,1262	,9033
IMC	Control	46	22,4674	1,75763	,25915
	Caso	46	22,9820	3,21541	,47409

Prueba de muestras independientes

	P. Levene		prueba t para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig.	Dif. de medias	Dif. error estándar	95% IC dif.	
								Inf	Sup
EDAD	,668	,416	,054	90	,957	,0652	1,2016	-2,3221	2,4525
IMC	7,556	,007*	-,952	69,688	,344	-,51457	,54029	-1,59223	,56310

* Se asumen varianzas iguales

No se hallaron diferencias significativas para el grupo control frente al grupo experimental entre Edad ($t_{90} = 0.054$, $p = 0.957$) ni entre IMC ($t_{69.688} = -0.952$, $p = 0.344$).

6.2. TABACO, ALCOHOL Y ACTIVIDAD FÍSICA. DIFERENCIAS ENTRE GRUPOS.

ACTIVIDAD FÍSICA

	Control	Caso
Sedentario	10	15
Leve	24	17
Moderado	10	12
Intenso	2	2

Rangos

	Grupo	N	Rango promedio	Suma de rangos
ACTIVIDAD FISICA	Control	46	47,61	2190,00
	Caso	46	45,39	2088,00
	Total	92		
TABACO	Control	46	46,50	2139,00
	Caso	46	46,50	2139,00
	Total	92		
ALCOHOL	Control	46	47,50	2185,00
	Caso	46	45,50	2093,00
	Total	92		

Estadísticos de prueba^a

	ACTIVIDAD		
	FISICA	TABACO	ALCOHOL
U de Mann-Whitney	1007,000	1058,000	1012,000
W de Wilcoxon	2088,000	2139,000	2093,000
Z	-,425	,000	-,616
Sig. asintótica (bilateral)	,671	1,000	,538

a. Variable de agrupación: Grupo

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,000 ^a	1	1,000		
Corrección de continuidad ^b	,000	1	1,000		
Razón de verosimilitud	,000	1	1,000		
Prueba exacta de Fisher				1,000	,591
Asociación lineal por lineal	,000	1	1,000		
N de casos válidos	92				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 13,00.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	,383 ^a	1	,536		
Corrección de continuidad ^b	,096	1	,757		

Razón de verosimilitud	,385	1	,535		
Prueba exacta de Fisher				,758	,379
Asociación lineal por lineal	,379	1	,538		
N de casos válidos	92				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 6,00.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2

No existen diferencias entre grupos en Actividad Física (UM-W = 1007, $p = .671$), consumo de Tabaco (UM-W = 1058, $p = 1.00$; $\chi^2 = .000$, $p = 1.000$) y Consumo de Alcohol (UM-W = 1012, $p = .538$; $\chi^2 = .383$, $p = .536$)

6.3. SEXO

Se estudió si existían diferencias significativas en los valores de DMO en columna lumbar, cuello femoral y en los niveles de vitamina D según el sexo de los pacientes con EM.

Estadísticas de grupo

	SEXO	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
DMO COL LUMBAR	Hombre	12	1,010083	,1262561	,0364470
	Mujer	34	1,003750	,1382456	,0237089
DMO CUELLO FEMUR	Hombre	12	,853808	,1153169	,0332891
	Mujer	34	,829553	,1079676	,0185163
VITAMINA D	Hombre	12	23,792	5,6642	1,6351
	Mujer	34	20,185	6,8565	1,1759

Prueba de muestras independientes

	P. Levene		prueba t para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig.	Dif. de medias	Dif. error estándar	95% IC dif.	
								Inf	Sup
DMO COL LUMBAR	,003	,960	,139	44	,890	,0063333	,0454465	-,0852580	,0979246
DMO CUELLO FEMUR	,158	,693	,658	44	,514	,0242554	,0368853	-,0500820	,0985928
VITAMINA D	,420	,520	1,633	44	,110	3,6064	2,2090	-,8455	8,0583

Se asumen varianzas iguales

No existen diferencias significativas en DMO Col Lumbar, DMO Cuello femoral y Vitamina D según el sexo en el grupo de pacientes con EM.

6.4. IMC

Estadísticas de grupo

	Grupo	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
IMC	Control	46	22,4674	1,75763	,25915
	Caso	46	22,9820	3,21541	,47409

Prueba de muestras independientes

	P. Levene		prueba t para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig.	Dif. de medias	Dif. error estándar	95% IC dif.	
								Inf	Sup
IMC	7,556	,007*	-.952	69,688	,344	-,51457	,54029	-1,5922	,5631

* No se asumen varianzas iguales

No existen diferencias significativas entre Casos y Controles en IMC ($t = -0.952$, $p = 0.344$).

A continuación se quiso comprobar si existía correlación entre el IMC y la DMO en columna lumbar y cuello femoral y en los niveles de vitamina D en el grupo de pacientes con EM:

		Correlaciones			
		IMC	DMO COL LUMBAR	DMO CUELLO FEMUR	VITAMINA D
IMC	Correlación de Pearson	1	,254	,245	-,254
	Sig. (bilateral)		,088	,101	,089
	N	46	46	46	46
DMO COL LUMBAR	Correlación de Pearson	,254	1	,720**	-,008
	Sig. (bilateral)	,088		,000	,957
	N	46	46	46	46
DMO CUELLO FEMUR	Correlación de Pearson	,245	,720**	1	,015
	Sig. (bilateral)	,101	,000		,923
	N	46	46	46	46
VITAMINA D	Correlación de Pearson	-,254	-,008	,015	1
	Sig. (bilateral)	,089	,957	,923	
	N	46	46	46	46

** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).

En los resultados obtenidos no existía correlación significativa entre el IMC y la DMO de columna lumbar, cuello femoral y vitamina D en el grupo de pacientes con EM. Si se obtuvo una correlación positiva significativa entre la DMO Col Lumbar y DMO Cuello Femur ($r = 0.720$, $p < 0.01$), como analizaremos posteriormente en el apartado correspondiente del trabajo.

Se estudiaron las mismas correlaciones en el grupo control obteniendo los siguientes resultados:

Correlaciones

		IMC	DMO COL LUMBAR	DMO CUELLO FEMUR	VITAMINA D
IMC	Correlación de Pearson	1	-,104	-,071	-,067
	Sig. (bilateral)		,490	,641	,658
	N	46	46	46	46
DMO COL LUMBAR	Correlación de Pearson	-,104	1	-,254	,165
	Sig. (bilateral)	,490		,089	,272
	N	46	46	46	46
DMO CUELLO FEMUR	Correlación de Pearson	-,071	-,254	1	,079
	Sig. (bilateral)	,641	,089		,601
	N	46	46	46	46
VITAMINA D	Correlación de Pearson	-,067	,165	,079	1
	Sig. (bilateral)	,658	,272	,601	
	N	46	46	46	46

No se hallaron en el grupo control relaciones significativas entre el IMC, la DMO en columna lumbar y cuello femoral y los niveles de vitamina D.

6.5. AÑOS EVOLUCIÓN – NÚMERO DE BROTES – TIEMPO DESDE ÚLTIMO BROTE

En primer lugar se analizaron media, mínimo, máximo y desviación de cada una de estas tres variables en el grupo de casos:

	Recuento	Mínimo	Máximo	Media	Desviación estándar
AÑOS EVOLUCION	46	1,0	21,0	7,0	5,2
NUMERO BROTES	46	1,0	12,0	3,9	3,0
TIEMPO ULTIMO BROTE (MESES)	46	2,0	120,0	22,0	24,3

A continuación se analizó si existía relación entre cada una de estas variables con la DMO en columna lumbar y cuello femoral y con los niveles de vitamina D, Calcio, Fósforo, PTH, Fosfatasa alcalina, DPD, B-CTx, Osteocalcina y P1NP:

Correlaciones

		AÑOS EVOLUCION	NUMERO BROTOS	TIEMPO ULTIMO BROTE (MESES)
DMO COL LUMBAR	r de Pearson	-,420**	-,345*	-,078
	Sig. (bilateral)	,004	,019	,605
	N	46	46	46
DMO CUELLO FEMUR	r de Pearson	-,351*	-,326*	,001
	Sig. (bilateral)	,017	,027	,992
	N	46	46	46
VITAMINA D	r de Pearson	,197	,174	,039
	Sig. (bilateral)	,190	,247	,798
	N	46	46	46
DPD	r de Pearson	-,236	-,249	-,184
	Sig. (bilateral)	,114	,095	,220
	N	46	46	46
BETA-CTx	r de Pearson	-,193	-,213	,095
	Sig. (bilateral)	,199	,156	,531
	N	46	46	46
OSTEOCALCINA	r de Pearson	-,041	-,098	,062
	Sig. (bilateral)	,788	,517	,682
	N	46	46	46
P1NP	r de Pearson	-,121	-,099	-,016
	Sig. (bilateral)	,423	,512	,918
	N	46	46	46
CALCIO	r de Pearson	-,133	-,218	,287
	Sig. (bilateral)	,380	,145	,053
	N	46	46	46
FOSFORO	r de Pearson	,509**	,368*	,020
	Sig. (bilateral)	,000	,012	,895
	N	46	46	46
FOSFATASA ALCALINA	r de Pearson	-,137	-,082	-,232
	Sig. (bilateral)	,365	,587	,120
	N	46	46	46
PTH	r de Pearson	,027	-,191	,409**
	Sig. (bilateral)	,857	,203	,005
	N	46	46	46

** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).

* . La correlación es significativa en el nivel 0,05 (2 colas).

Encontramos una correlación negativa significativa entre los años de evolución y la DMO de columna lumbar ($r = -0,42$; $p = 0,004$) y entre los años de evolución y la DMO de cuello femoral ($r = -0,351$; $p = 0,017$).

Encontramos igualmente una correlación negativa significativa entre el número de brotes y la DMO de columna lumbar ($r = -0,345$; $p = 0,019$) y entre el número de brotes y la DMO de cuello femoral ($r = -0,326$; $p = 0,027$).

Existe una correlación positiva significativa entre los años de evolución y los niveles de Fósforo ($r= 0,509$; $p < 0,001$) y entre el número de brotes y los niveles de Fósforo ($r= 0,368$; $p= 0,012$).

Hallamos también una correlación positiva significativa entre los niveles de PTH y el tiempo transcurrido desde el último brote ($r= 0,409$; $p= 0,005$).

6.6. TRATAMIENTO

Se analizó si existía una relación significativa entre la toma de cada uno de los fármacos modificadores de la enfermedad: Fingolimod, Natalizumab, IFN- β y Acetato de Glatiramero con los que estaban en tratamiento los pacientes del estudio, con los valores de DMO en columna lumbar y cuello femoral y con los valores analíticos de vitamina D, DPD, B-CTx, Osteocalcina, P1NP, Calcio, Fósforo, PTH y Fosfatasa alcalina.

FINGOLIMOD

Estadísticas de grupo

	FINGOLIMOD	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
DMO COL LUMBAR	No	37	1,004957	,1383758	,0227488
	Si	9	1,007233	,1209506	,0403169
DMO CUELLO FEMUR	No	37	,836643	,1098712	,0180627
	Si	9	,832744	,1126315	,0375438
VITAMINA D	No	37	20,446	6,8343	1,1236
	Si	9	23,922	5,5979	1,8660
DPD	No	37	5,9284	1,60959	,26461
	Si	9	5,6100	1,71138	,57046
BETA-CTx	No	37	324,919	122,1323	20,0784
	Si	9	350,667	201,0715	67,0238
OSTEOCALCINA	No	37	18,5968	6,04683	,99409
	Si	9	19,3067	10,71008	3,57003
P1NP	No	37	37,5432	12,48747	2,05293
	Si	9	45,9522	28,53701	9,51234
CALCIO	No	37	9,165	,3360	,0552

	Si	9	9,089	,3756	,1252
FOSFORO	No	37	3,319	,3696	,0608
	Si	9	3,311	,3516	,1172
FOSFATASA ALCALINA	No	37	54,405	10,7276	1,7636
	Si	9	55,778	12,5277	4,1759
PTH	No	37	42,7616	9,57081	1,57343
	Si	9	43,1100	8,07622	2,69207

Prueba de muestras independientes

	P. Levene		prueba t para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig.	Dif. de medias	Dif. error estándar	95% IC dif.	
								Inf	Sup
DMO COL LUMBAR	,752	,391	-,045	44	,964	-,0022766	,050314	-,103678	,0991258
DMO CUELLO FEMUR	,716	,402	,095	44	,925	,0038988	,041024	-,078780	,0865776
VITAMINA D	,448	,507	-1,411	44	,165	-3,4763	2,4629	-8,4400	1,4874
DPD	,297	,589	,526	44	,602	,31838	,60529	-,90150	1,53826
BETA-CTx	1,381	,246	-,495	44	,623	-25,7477	51,974	-130,494	78,9992
OSTEOCALCINA	4,962	,031*	-,192	9,276	,852	-,70991	3,7058	-9,05522	7,63540
P1NP	3,338	,075	-1,363	44	,180	-8,40898	6,1707	-20,8452	4,02730
CALCIO	,008	,928	,595	44	,555	,0760	,1277	-,1814	,3333
FOSFORO	,100	,754	,057	44	,955	,0078	,1362	-,2666	,2822
FOSFATASA ALCALINA	1,710	,198	-,333	44	,740	-1,3724	4,1169	-9,6694	6,9246
PTH	,436	,512	-,101	44	,920	-,34838	3,46281	-7,3272	6,63047

*NO se asumen varianzas iguales

No se encontraron diferencias significativas en las variables estudiadas según el consumo de Fingolimod.

NATALIZUMAB

Estadísticas de grupo

	NATALIZUMAB	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
DMO COL LUMBAR	No	41	,994385	,1282477	,0200289
	Si	5	1,095740	,1602442	,0716634
DMO CUELLO FEMUR	No	41	,838898	,1107592	,0172977
	Si	5	,811140	,1025174	,0458472
VITAMINA D	No	41	21,634	6,8545	1,0705
	Si	5	16,960	3,2746	1,4644

DPD	No	41	5,8866	1,62596	,25393
	Si	5	5,6980	1,69731	,75906
BETA-CTx	No	41	323,976	132,1057	20,6314
	Si	5	379,000	195,9936	87,6510
OSTEOCALCINA	No	41	18,3254	7,06500	1,10337
	Si	5	22,1000	6,66221	2,97943
P1NP	No	41	38,8578	16,93168	2,64428
	Si	5	41,9000	16,82246	7,52323
CALCIO	No	41	9,112	,3273	,0511
	Si	5	9,460	,3209	,1435
FOSFORO	No	41	3,310	,3734	,0583
	Si	5	3,380	,2775	,1241
FOSFATASA ALCALINA	No	41	54,585	9,8817	1,5433
	Si	5	55,400	19,3856	8,6695
PTH	No	41	42,4710	8,99817	1,40528
	Si	5	45,7720	11,54398	5,16262

Prueba de muestras independientes

	P. Levene		prueba t para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig.	Dif. de medias	Dif. error estándar	95% IC dif.	
								Inf	Sup
DMO COL LUMBAR	,995	,324	-1,627	44	,111	-,1013546	,0622812	-,226874	,0241650
DMO CUELLO	,004	,948	,533	44	,597	,0277576	,0521236	-,077290	,1328059
FEMUR									
VITAMINA D	1,701	,199	1,493	44	,143	4,6741	3,1310	-1,6360	10,9843
DPD	,058	,810	,244	44	,808	,18859	,77335	-1,37000	1,74717
BETA-CTx	3,051	,088	-,835	44	,408	-55,0244	65,9063	-187,849	77,8010
OSTEOCALCINA	,070	,793	-1,134	44	,263	-3,77463	3,32979	-10,4853	2,93611
P1NP	,121	,729	-,380	44	,706	-3,04220	8,01582	-19,1970	13,11264
CALCIO	,040	,842	-2,248	44	,030	-,3478	,1548	-,6597	-,0359
FOSFORO	,794	,378	-,406	44	,687	-,0702	,1732	-,4194	,2789
FOSFATASA ALCALINA	4,409	,042	-,093	4,257	,930	-,8146	8,8058	-24,6919	23,0627
PTH	,690	,411	-,753	44	,456	-3,30102	4,38578	-12,1399	5,53793

*NO se asumen varianzas iguales

Se encontraron diferencias significativas en los niveles de Calcio según se estuviera en tratamiento con Natalizumab o no ($t = -2.248$, $p = 0.03$).

ACETATO DE GLATIRAMERO

Estadísticas de grupo

	ACETATO DE GLATIRAMERO	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
DMO COL LUMBAR	No	34	1,016491	,1431566	,0245512
	Si	12	,973983	,1018334	,0293968
DMO CUELLO FEMUR	No	34	,837306	,1115515	,0191309
	Si	12	,831842	,1067150	,0308060
VITAMINA D	No	34	21,026	6,5299	1,1199
	Si	12	21,408	7,4544	2,1519
DPD	No	34	5,7112	1,60231	,27479
	Si	12	6,3050	1,63984	,47338
BETA-CTx	No	34	327,235	154,6829	26,5279
	Si	12	337,667	82,3930	23,7848
OSTEOCALCINA	No	34	18,5212	7,52602	1,29070
	Si	12	19,3433	5,74029	1,65708
P1NP	No	34	40,2903	18,10723	3,10536
	Si	12	36,0667	12,29378	3,54891
CALCIO	No	34	9,171	,3648	,0626
	Si	12	9,092	,2678	,0773
FOSFORO	No	34	3,347	,3847	,0660
	Si	12	3,233	,2871	,0829
FOSFATASA ALCALINA	No	34	55,529	11,3224	1,9418
	Si	12	52,250	9,9373	2,8687
PTH	No	34	43,1485	9,61599	1,64913
	Si	12	41,9267	8,28819	2,39260

Prueba de muestras independientes

	P. Levene		prueba t para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig.	Dif. de medias	Dif. error estándar	95% IC dif.	
								Inf	Sup
DMO COL LUMBAR	1,300	,260	,945	44	,350	,0425078	,0450025	-,048188	,1332044

DMO CUELLO	,370	,546	,147	44	,883	,0054642	,0370569	-,069219	,0801475
FEMUR									
VITAMINA D	,061	,806	-,168	44	,867	-,3819	2,2742	-4,9651	4,2014
DPD	,233	,631	-1,097	44	,279	-,59382	,54119	-1,68453	,49688
BETA-CTx	2,860	,098	-,222	44	,826	-10,4314	47,0592	-105,272	84,4102
OSTEOCALCINA	1,264	,267	-,344	44	,733	-,82216	2,39129	-5,64148	3,99717
P1NP	,662	,420	,747	44	,459	4,22363	5,65548	-7,17424	15,62150
CALCIO	2,554	,117	,685	44	,497	,0789	,1152	-,1533	,3111
FOSFORO	2,228	,143	,934	44	,356	,1137	,1218	-,1318	,3592
FOSFATASA	,263	,611	,888	44	,379	3,2794	3,6910	-4,1593	10,7181
ALCALINA									
PTH	1,281	,264	,391	44	,698	1,22186	3,12333	-5,07279	7,51651

*NO se asumen varianzas iguales

No se encontraron diferencias significativas en las variables estudiadas según se tome acetato de glatiramer o no.

INTERFERON- β

Estadísticas de grupo

	IFN-B	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
DMO COL LUMBAR	No	32	1,004884	,1395212	,0246641
	Si	14	1,006586	,1249350	,0333903
DMO CUELLO FEMUR	No	32	,828578	,1069956	,0189143
	Si	14	,852571	,1162494	,0310690
VITAMINA D	No	32	21,234	7,1478	1,2636
	Si	14	20,879	5,7820	1,5453
DPD	No	32	5,9616	1,60232	,28325
	Si	14	5,6479	1,68440	,45017
BETA-CTx	No	32	339,125	142,8502	25,2526
	Si	14	309,000	131,2057	35,0662
OSTEOCALCINA	No	32	19,1512	7,48079	1,32243
	Si	14	17,7857	6,10559	1,63179
P1NP	No	32	39,5053	19,27798	3,40790
	Si	14	38,4643	9,23660	2,46859
CALCIO	No	32	9,181	,3459	,0611
	Si	14	9,079	,3309	,0884

FOSFORO	No	32	3,341	,3161	,0559
	Si	14	3,264	,4601	,1230
FOSFATASA ALCALINA	No	32	53,750	11,8185	2,0892
	Si	14	56,786	8,7370	2,3351
PTH	No	32	43,3156	9,80709	1,73367
	Si	14	41,7193	7,91264	2,11474

Prueba de muestras independientes

	P. Levene		prueba t para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig.	Dif. de medias	Dif. error estándar	95% IC dif.	
								Inf	Sup
DMO COL LUMBAR	,011	,918	-,039	44	,969	-,0017013	,0433790	-,089125	,0857233
DMO CUELLO	,868	,357	-,682	44	,499	-,0239933	,0351872	-,094908	,0469219
FEMUR									
VITAMINA D	,277	,601	,164	44	,871	,3558	2,1703	-4,0181	4,7297
DPD	,242	,625	,602	44	,550	,31371	,52135	-,73700	1,36441
BETA-CTx	,093	,762	,674	44	,504	30,1250	44,7042	-59,9704	120,2204
OSTEOCALCINA	,305	,584	,600	44	,552	1,36554	2,27581	-3,22106	5,95213
P1NP	3,330	,075	,192	44	,849	1,04103	5,42893	-9,90027	11,98232
CALCIO	,008	,929	,938	44	,353	,1027	,1094	-,1179	,3232
FOSFORO	3,388	,072	,653	44	,517	,0763	,1168	-,1591	,3118
FOSFATASA ALCALINA	2,858	,098	-,861	44	,394	-3,0357	3,5242	-10,1384	4,0669
PTH	,837	,365	,536	44	,594	1,59634	2,97610	-4,40159	7,59427

*NO se asumen varianzas iguales

No se encontraron diferencias significativas en ninguna de las variables estudiadas en relación a la toma o no de Interferón B.

OTROS FÁRMACOS

Estadísticas de grupo

	OTROS	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
	Si	6	1,059717	,2078014	,0848346

DMO CUELLO FEMUR	No	40	,831512	,1013459	,0160242
	Si	6	,865000	,1610950	,0657668
VITAMINA D	No	40	20,563	6,1908	,9788
	Si	6	24,883	9,2471	3,7751
DPD	No	40	5,9300	1,48302	,23449
	Si	6	5,4400	2,46595	1,00672
BETA-CTx	No	40	329,825	137,5319	21,7457
	Si	6	330,833	159,7078	65,2004
OSTEOCALCINA	No	40	19,0670	7,30014	1,15425
	Si	6	16,5267	5,01097	2,04572
P1NP	No	40	39,7850	17,68196	2,79576
	Si	6	35,2117	8,22153	3,35643
CALCIO	No	40	9,140	,3357	,0531
	Si	6	9,217	,4021	,1641
FOSFORO	No	40	3,300	,3616	,0572
	Si	6	3,433	,3777	,1542
FOSFATASA ALCALINA	No	40	53,650	10,8334	1,7129
	Si	6	61,500	10,1341	4,1372
PTH	No	40	42,8662	8,86630	1,40188
	Si	6	42,5867	12,28051	5,01350

Prueba de muestras independientes

	P. Levene		prueba t para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig.	Dif. de medias	Dif. error estándar	95% IC dif.	
								Inf	Sup
DMO COL LUMBAR	6,739	,013	-1,067	5,519	,502	-,0624617	,0869619	-,279828	,1549050
DMO CUELLO FEMUR	3,984	,052	-,697	44	,490	-,0334875	,0480639	-,130353	,0633788
VITAMINA D	1,323	,256	-1,493	44	,143	-4,3208	2,8937	-10,1527	1,5110
DPD	3,042	,088	,689	44	,495	,49000	,71140	-,94372	1,92372
BETA-CTx	,003	,959	-,016	44	,987	-1,0083	61,3917	-124,735	122,7186
OSTEOCALCINA	1,086	,303	,820	44	,417	2,54033	3,09847	-3,70421	8,78488
P1NP	1,099	,300	,619	44	,539	4,57333	7,38833	-10,3168	19,46354
CALCIO	,014	,906	-,509	44	,613	-,0767	,1506	-,3801	,2268
FOSFORO	,203	,655	-,838	44	,407	-,1333	,1591	-,4540	,1874
FOSFATASA ALCALINA	,191	,664	-1,667	44	,103	-7,8500	4,7090	-17,3404	1,6404
PTH	1,034	,315	,069	44	,946	,27958	4,07918	-7,94146	8,50062

*NO se asumen varianzas iguales

No se encontró relación entre la toma de otros fármacos por parte de los pacientes con EM y las variables estudiadas.

6.7. ACTIVIDAD FÍSICA

Se analizó si existía relación entre el grado de actividad física realizada por el grupo de pacientes con EM y los valores de DMO en columna lumbar y cuello femoral y los valores analíticos de vitamina D, DPD, B-CTx, Osteocalcina, P1NP, Calcio, Fósforo, PTH y Fosfatasa alcalina.

ACTIVIDAD FISICA Correlaciones Rho de Spearman		
DMO COL LUMBAR	Coeficiente de correlación	-,033
	Sig. (bilateral)	,827
	N	46
DMO CUELLO FEMUR	Coeficiente de correlación	-,019
	Sig. (bilateral)	,898
	N	46
VITAMINA D	Coeficiente de correlación	,009
	Sig. (bilateral)	,951
	N	46
DPD	Coeficiente de correlación	,317*
	Sig. (bilateral)	,032
	N	46
BETA-CTx	Coeficiente de correlación	,010
	Sig. (bilateral)	,946
	N	46
OSTEOCALCINA	Coeficiente de correlación	,163
	Sig. (bilateral)	,279
	N	46
P1NP	Coeficiente de correlación	,084
	Sig. (bilateral)	,578
	N	46
CALCIO	Coeficiente de correlación	,021
	Sig. (bilateral)	,891
	N	46
FOSFORO	Coeficiente de correlación	,127
	Sig. (bilateral)	,401
	N	46
FOSFATASA ALCALINA	Coeficiente de correlación	,002
	Sig. (bilateral)	,989

	N	46
PTH	Coefficiente de correlación	,074
	Sig. (bilateral)	,625
	N	46

Se encontró una correlación moderada significativa de la actividad física con los valores de DPD ($r_{sp} = .317$, $p = .032$).

6.8. TABACO

Se analizó si existía relación entre el consumo de tabaco en el grupo de casos con los niveles de DMO en columna lumbar y cuello femoral y con los valores analíticos de vitamina D, DPD, Beta-CTx, Osteocalcina, P1NP, Calcio, Fósforo, Fosfatasa Alcalina y PTH.

Prueba de muestras independientes									
	P. Levene		prueba t para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig.	Dif. de medias	Dif. error estándar	95% IC dif.	
								Inf	Sup
DMO COL LUMBAR	,060	,807	,514	44	,610	,0227135	,0441975	-,066360	,1117877
DMO CUELLO FEMUR	,690	,411	,339	44	,736	,0122394	,0361004	-,060516	,0849949
VITAMINA D	4,310	,044	2,926	42,518	,005	4,6042	1,5737	1,4295	7,7788
DPD	,046	,832	,261	44	,796	,13930	,53454	-,93800	1,21660
BETA-CTx	,184	,670	,729	44	,470	33,2867	45,6435	-58,7018	125,2752
OSTEOCALCINA	,118	,733	,830	44	,411	1,92401	2,31707	-2,74574	6,59376
P1NP	,692	,410	,388	44	,700	2,14991	5,54070	-9,01663	13,31645
CALCIO	,160	,692	,333	44	,741	,0375	,1128	-,1898	,2649
FOSFORO	3,364	,073	,562	44	,577	,0671	,1195	-,1738	,3081
FOSFATASA ALCALINA	,458	,502	1,380	44	,175	4,9068	3,5555	-2,2590	12,0725
PTH	,401	,530	-,603	44	,550	-1,83280	3,03868	-7,95685	4,29125

*NO se asumen varianzas iguales

Se encontró una relación estadísticamente significativa entre el consumo de tabaco y los niveles de 25-OH vitamina D ($t = 2,926$; $p = 0,005$).

6.9. ALCOHOL

Estadísticas de grupo

	ALCOHOL	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
DMO COL LUMBAR	No	41	,995859	,1316805	,0205650
	Si	5	1,083660	,1400422	,0626288
DMO CUELLO FEMUR	No	41	,823749	,1052721	,0164407
	Si	5	,935360	,0966616	,0432284
VITAMINA D	No	41	21,220	6,7694	1,0572
	Si	5	20,360	6,7707	3,0280
DPD	No	41	5,9422	1,61781	,25266
	Si	5	5,2420	1,62440	,72645
BETA-CTx	No	41	321,537	138,8154	21,6793
	Si	5	399,000	130,0904	58,1782
OSTEOCALCINA	No	41	18,4278	7,25580	1,13317
	Si	5	21,2600	4,89878	2,19080
P1NP	No	41	40,0139	17,35493	2,71038
	Si	5	32,4200	9,16199	4,09737
CALCIO	No	41	9,151	,3472	,0542
	Si	5	9,140	,3209	,1435
FOSFORO	No	41	3,312	,3662	,0572
	Si	5	3,360	,3647	,1631
FOSFATASA ALCALINA	No	41	55,341	11,1099	1,7351
	Si	5	49,200	8,7579	3,9166
PTH	No	41	42,1029	9,05370	1,41395
	Si	5	48,7900	9,24982	4,13665

Prueba de muestras independientes

	P. Levene		prueba t para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig.	Dif. de medias	Dif. error estándar	95% IC dif.	
								Inf	Sup
DMO COL LUMBAR	,001	,975	-1,399	44	,169	-,0878015	,0627473	-,214260	,0386573
DMO CUELLO FEMUR	,174	,679	-2,254	44	,029	-,1116112	,0495103	-,211392	-,0118298
VITAMINA D	,079	,780	,268	44	,790	,8595	3,2067	-5,6032	7,3222

DPD	,180	,673	,913	44	,366	,70020	,76664	-,84486	2,24525
BETA-CTx	,012	,914	-1,185	44	,243	-77,4634	65,3917	-209,251	54,3249
OSTEOCALCINA	,616	,437	-,845	44	,403	-2,83220	3,35097	-9,58563	3,92124
P1NP	,468	,497	,956	44	,345	7,59390	7,94689	-8,42201	23,60982
CALCIO	,110	,742	,069	44	,946	,0112	,1634	-,3181	,3405
FOSFORO	,018	,893	-,276	44	,784	-,0478	,1734	-,3973	,3017
FOSFATASA ALCALINA	,226	,637	1,188	44	,241	6,1415	5,1714	-4,2808	16,5637
PTH	,038	,846	-1,556	44	,127	-6,68707	4,29725	-15,3476	1,97347

*NO se asumen varianzas iguales

Se encontró una relación estadísticamente significativa entre el consumo de alcohol y el nivel de DMO en columna lumbar ($t = -2,254$, $p = 0,029$).

6.10. EDSS

Se analizó si existía relación entre el EDSS y los niveles de DMO en columna lumbar y cuello femoral y los valores analíticos de vitamina D, DPD, B-CTx, Osteocalcina, P1NP, Calcio, Fósforo, PTH y Fosfatasa alcalina.

Correlaciones EDSS

DMO COL LUMBAR	Correlación de Pearson	,008
	Sig. (bilateral)	,959
	N	46
DMO CUELLO FEMUR	Correlación de Pearson	,008
	Sig. (bilateral)	,960
	N	46
VITAMINA D	Correlación de Pearson	-,054
	Sig. (bilateral)	,720
	N	46
DPD	Correlación de Pearson	,097
	Sig. (bilateral)	,522
	N	46
BETA-CTx	Correlación de Pearson	,056
	Sig. (bilateral)	,709
	N	46
OSTEOCALCINA	Correlación de Pearson	-,055
	Sig. (bilateral)	,716
	N	46
P1NP	Correlación de Pearson	,143
	Sig. (bilateral)	,343
	N	46

CALCIO	Correlación de Pearson	-,176
	Sig. (bilateral)	,242
	N	46
FOSFORO	Correlación de Pearson	,006
	Sig. (bilateral)	,969
	N	46
FOSFATASA ALCALINA	Correlación de Pearson	,086
	Sig. (bilateral)	,572
	N	46
PTH	Correlación de Pearson	-,028
	Sig. (bilateral)	,852
	N	46

** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).

* . La correlación es significativa en el nivel 0,05 (2 colas).

No se encontraron relaciones significativas entre el EDSS y el resto de variables clínicas analizadas.

6.11. VALORES DENSIDAD MINERAL ÓSEA

Un objetivo principal del estudio es comparar la DMO en columna lumbar y cuello femoral en pacientes con EM (casos) y pacientes sanos (controles).

Estadísticas de grupo

	Grupo	N	Media	SD	Media de error estándar
DMO COL LUMBAR	Control	46	1,077813	,0731483	,0107851
	Caso	46	1,005402	,1338650	,0197373
DMO CUELLO FEMUR	Control	46	,865857	,1447833	,0213471
	Caso	46	,835880	,1091561	,0160942

Prueba de muestras independientes

	P. Levene		prueba t para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig.	Dif. de medias	Dif. error estándar	95% IC dif.	
DMO								Inf	Sup
COL LUMBAR	11,311	,001*	3,219	69,673	,002	,0724109	,0224918	,027548	,117273
CUELLO FEM	,001	,970	1,121	90	,265	,0299761	,0267343	-,0231363	,0830884

* No se asumen varianzas iguales

Se encontraron diferencias estadísticas significativas en la DMO de Columna Lumbar entre el grupo de pacientes con EM y el grupo control ($t = 3.219$, $p = 0,002$), pero no en la DMO de Cuello Femoral ($t = 1.121$, $p = 0.265$).

Se analizó también si existían diferencias estadísticamente significativas entre grupos si el resultado obtenido de DMO se expresaba en base a la T-score tanto en columna lumbar como en cuello femoral.

Estadísticas de grupo

	Grupo	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
T-SCORE COLUMNA LUMBAR	Control	46	,2717	,65558	,09666
	Caso	46	-,3848	1,24803	,18401
T-SCORE CUELLO FEMUR	Control	46	,1793	,57777	,08519
	Caso	46	-,2383	,99491	,14669

Prueba de muestras independientes

T-SCORE	P. Levene		prueba t para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig.	Dif. de medias	Dif. error estándar	Sig.	
								Inf	Sup
COLUMNA LUMBAR	11,613	,001*	3,159	68,077	,002	,65652	,20786	,24176	1,07128
CUELLO FEMUR	11,001	,001*	2,462	72,253	,016	,41761	,16963	,07947	,75575

* No se asumen varianzas iguales

Existen diferencias significativas en ambas T-Scores según los sujetos pertenezcan al grupo control o al grupo de casos de EM, tanto para Columna lumbar ($t = 3,159$; $p < 0,01$), como para cuello femoral ($t = 2,462$; $p = 0,016$)

Quisimos también reflejar los resultados obtenidos categorizando los valores de DMO obtenidos en columna lumbar y cuello femoral en base al diagnóstico de masa ósea normal, osteopenia y osteoporosis; y comparar estos resultados entre el grupo de pacientes con EM y el grupo control:

DIAGNÓSTICO DXA COLUMNA LUMBAR

Tabla cruzada

Recuento

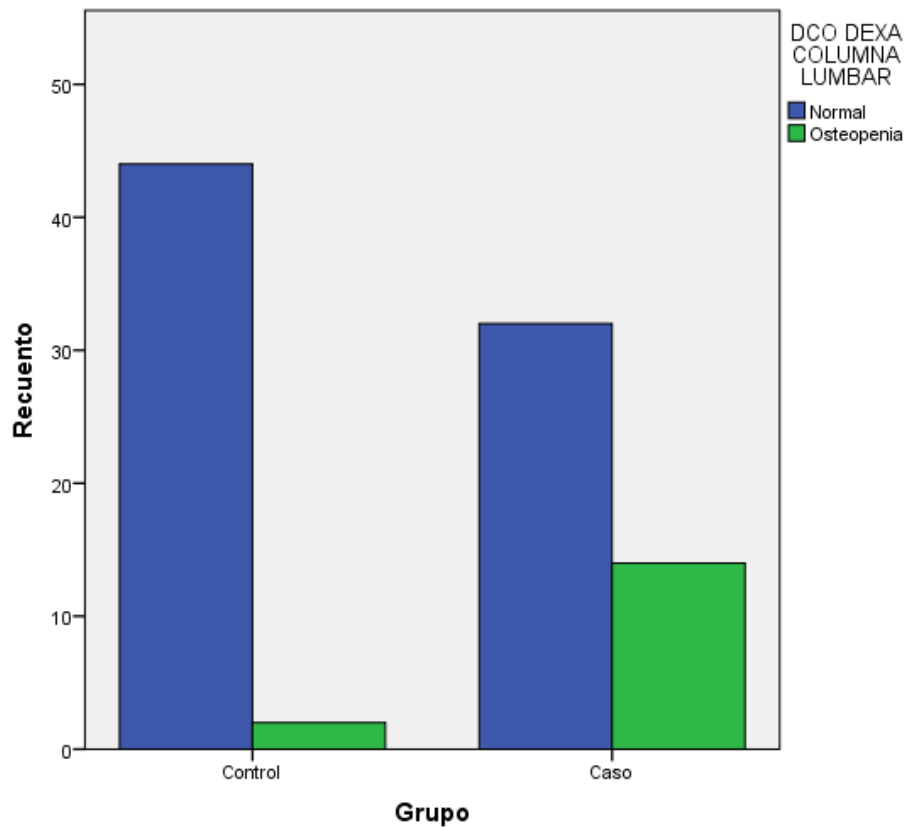
		DCO DXA COLUMNA LUMBAR		
		Normal	Osteopenia	Total
Grupo	Control	44	2	46
	Caso	32	14	46
Total		76	16	92

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación	
				exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	10,895 ^a	1	,001		
Corrección de continuidad ^b	9,155	1	,002		
Razón de verosimilitud	12,027	1	,001		
Prueba exacta de Fisher				,002	,001
N de casos válidos	92				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 8,00.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2



Rechazamos, por tanto, la hipótesis nula de independencia, por lo que observamos que existe relación de dependencia entre el grupo al que se pertenezca y el diagnóstico DXA en columna lumbar ($\chi^2 = 10.895$, $p < 0.01$).

Medidas simétricas

		Valor	Aprox. Sig.
Nominal por Nominal	Coefficiente de contingencia	,325	,001
N de casos válidos		92	

Analizando la relación de dependencia, vemos que esta es moderada (CC = 0.325, $p < 0.01$).

DIAGNÓSTICO DXA CUELLO FEMORAL

Grupo*DCO DXA CUELLO FEMUR tabulación cruzada

Recuento

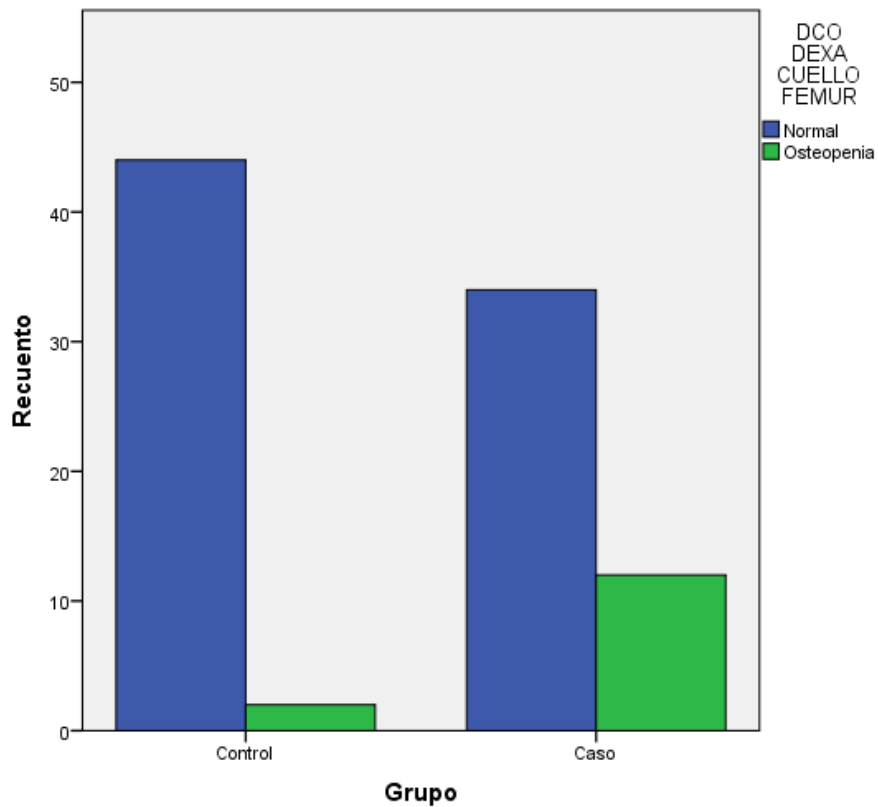
		DCO DEXA CUELLO FEMUR		
		Normal	Osteopenia	Total
Grupo	Control	44	2	46
	Caso	34	12	46
Total		78	14	92

Pruebas de chi-cuadrado

	Valor	gl	Sig. asintótica (2 caras)	Significación exacta (2 caras)	Significación exacta (1 cara)
Chi-cuadrado de Pearson	8,425 ^a	1	,004		
Corrección de continuidad ^b	6,824	1	,009		
Razón de verosimilitud	9,210	1	,002		
Prueba exacta de Fisher				,007	,004
N de casos válidos	92				

a. 0 casillas (0,0%) han esperado un recuento menor que 5. El recuento mínimo esperado es 7,00.

b. Sólo se ha calculado para una tabla 2x2



Rechazamos la hipótesis nula de independencia, por lo que observamos que existe relación de dependencia entre el Grupo y y el diagnóstico según los valores DXA en cuello femoral ($\chi^2 = 8.425$, $p < 0.01$).

Medidas simétricas

		Valor	Aprox. Sig.
Nominal por Nominal	Coficiente de contingencia	,290	,004
N de casos válidos		92	

La relación de dependencia es leve (CC = 0.290, $p < 0.01$).

6.12. VALORES ANALÍTICOS

Se analizaron los valores de 25-OH vitamina D, Calcio, Fósforo, PTH, Fosfatasa alcalina, Osteocalcina, P1NP, DPD y β -CTx, tanto en el grupo de casos como en el grupo de controles:

Estadísticas de grupo

	Grupo	N	Media	Desviación estándar	Media de error estándar
CALCIO	Control	46	9,137	,2533	,0373
	Caso	46	9,150	,3411	,0503
FOSFORO	Control	46	3,298	,3290	,0485
	Caso	46	3,317	,3623	,0534
PTH	Control	46	39,9807	10,00306	1,47487
	Caso	46	42,8298	9,21388	1,35851
FOSFATASA ALCALINA	Control	46	55,435	7,4674	1,1010
	Caso	46	54,674	10,9667	1,6170
VITAMINA D	Control	46	29,389	3,8635	,5696
	Caso	46	21,126	6,6993	,9878
OSTEOCALCINA	Control	46	24,3717	6,65598	,98137
	Caso	46	18,7357	7,05157	1,03970
P1NP	Control	46	41,4413	9,79398	1,44404
	Caso	46	39,1885	16,76007	2,47114
DPD	Control	46	5,8448	1,08253	,15961
	Caso	46	5,8661	1,61542	,23818
BETA-CTx	Control	46	331,543	87,9378	12,9657
	Caso	46	329,957	138,6622	20,4446

Se analizó si existían diferencias significativas en los valores de 25-OH vitamina D, Calcio, Fósforo, PTH, Fosfatasa alcalina, Osteocalcina, P1NP, DPD y β -CTx, entre el grupo de casos de EM y el grupo control:

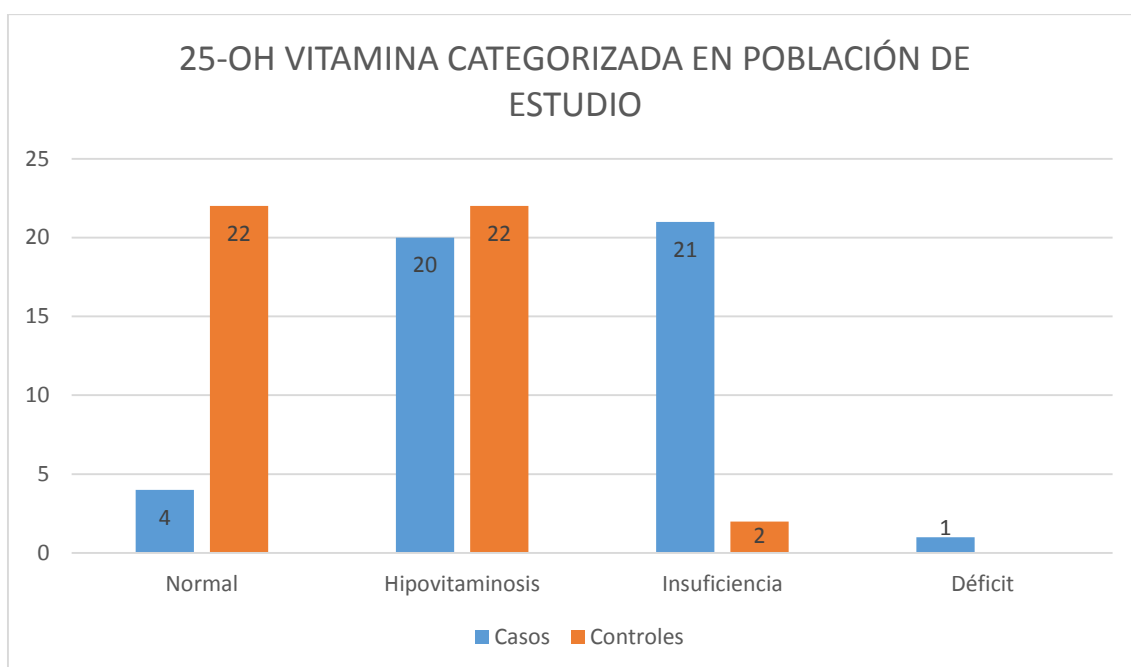
Prueba de muestras independientes

	P. Levene		prueba t para la igualdad de medias						
	F	Sig.	t	gl	Sig.	Dif. de medias	Dif. error estándar	95% IC	
								Inf	Sup
CALCIO	4,782	,031*	-,208	83,06	,836	-,0130	,0626	-,1376	,1115
FOSFORO	,683	,411	-,271	90	,787	-,0196	,0722	-,1629	,1238
PTH	,167	,684	-1,421	90	,159	-2,849	2,005	-6,83280	1,13453
FOSFATASA ALCALINA	4,241	,042*	,389	79,34	,698	,7609	1,956	-3,1326	4,6544
VITAMINA D	10,576	,002*	7,247	71,95	,000	8,263	1,140	5,9900	10,5361
OSTEOCALCINA	,212	,646	3,942	90	,000	5,636	1,429	2,79573	8,47645
P1NP	2,962	,089	,787	90	,433	2,253	2,862	-3,43329	7,93895
DPD	8,814	,004*	-,074	78,63	,941	-,021	,286	-,59204	,54943
BETA-CTx	3,351	,070	,066	90	,948	1,587	24,209	-46,5091	49,6830

* No se asumen varianzas iguales

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y grupo de casos de EM en las variables Vitamina D ($t = 7.247$, $p < 0.001$) y Osteocalcina ($t = 3.942$, $p < 0.001$), siendo en ambas mayor la media en el grupo control.

En lo referente a la 25-OH vitamina D, también se compararon los resultados categorizados por niveles entre el grupo control y el grupo de casos de EM, según se muestran en la siguiente gráfica:



En el grupo de casos con EM, el 8,69% (4 pacientes), presentó niveles de 25-OH dentro de la normalidad, el 43,48% (20 pacientes) presentó niveles dentro del rango de hipovitaminosis, el 45,65 % (21 pacientes) presenta niveles en el rango de insuficiencia y el 2,17% (1 paciente) presenta niveles en el rango de déficit de 25-OH vitamina D.

En el grupo control el 47,83 % (22 controles) presentaban niveles de 25-OH vitamina D dentro de un rango de normalidad, el 47,83 % (22 controles) presentaban niveles dentro de un rango de hipovitaminosis, el 4,34 % (2 controles) presentaban niveles dentro del rango de insuficiencia, y ningún individuo del grupo control presentó niveles de 25-OH en el rango de déficit.

Se analizó si existía relación entre los niveles de cada uno de los parámetros analíticos (25-OH vitamina D, Calcio, Fósforo, PTH, Fosfatasa alcalina, Osteocalcina, P1NP, DPD y β -CTx) con los valores de DMO en columna lumbar y cuello femoral en el grupo de

pacientes con EM. Asimismo, se estudió también si existía correlación entre los niveles de vitamina D con los niveles del resto de parámetros analíticos:

Correlaciones

		DMO COL LUMBAR	DMO CUELLO FEMUR	T-SCORE COLUMNA LUMBAR	T-SCORE CUELLO FEMUR	VITAMINA D
VITAMINA D	Correlación de Pearson	-,008	,015	,007	-,048	1
	Sig. (bilateral)	,957	,923	,962	,753	
	N	46	46	46	46	46
DPD	Correlación de Pearson	,036	,123	-,011	,302*	-,430**
	Sig. (bilateral)	,811	,416	,941	,041	,003
	N	46	46	46	46	46
BETA-CTx	Correlación de Pearson	,082	,184	,124	,013	,265
	Sig. (bilateral)	,587	,220	,412	,932	,075
	N	46	46	46	46	46
OSTEOCALCINA	Correlación de Pearson	,131	,116	,157	-,004	,256
	Sig. (bilateral)	,384	,443	,298	,979	,086
	N	46	46	46	46	46
P1NP	Correlación de Pearson	-,077	-,132	-,052	-,202	,192
	Sig. (bilateral)	,611	,380	,731	,179	,202
	N	46	46	46	46	46
CALCIO	Correlación de Pearson	,106	,068	,122	,017	-,121
	Sig. (bilateral)	,483	,655	,418	,910	,425
	N	46	46	46	46	46
FOSFORO	Correlación de Pearson	-,360*	-,100	-,344*	-,152	,214
	Sig. (bilateral)	,014	,507	,019	,312	,153
	N	46	46	46	46	46
FOSFATASA ALCALINA	Correlación de Pearson	-,065	-,096	-,061	-,097	-,088
	Sig. (bilateral)	,666	,527	,686	,521	,563
	N	46	46	46	46	46

PTH	Correlación de Pearson	-,078	,104	-,067	,059	-,107
	Sig. (bilateral)	,606	,494	,659	,697	,478
	N	46	46	46	46	46

** . La correlación es significativa en el nivel 0,01 (2 colas).

* . La correlación es significativa en el nivel 0,05 (2 colas).

No se encontró correlación significativa entre los niveles de 25-OH vitamina D y los niveles de DMO en columna lumbar y cuello femoral en los pacientes con EM.

Si se encontró una correlación negativa significativa entre los niveles de 25-OH vitamina D y los niveles de DPD en pacientes con EM ($r = -0,326$, $p < 0,01$).

Se encontró también una correlación negativa significativa entre los niveles de Fósforo y la DMO de columna lumbar en el grupo de pacientes con EM ($r = -0,36$; $p = 0,014$).

7. DISCUSIÓN

DISCUSIÓN

En nuestro estudio hemos encontrado una reducción estadísticamente significativa de los niveles de DMO en columna lumbar en pacientes con EM con capacidad ambulatoria completa en comparación con sujetos sanos ($p < 0.01$). Estos resultados van en consonancia con varios de los estudios previamente publicados realizados sobre población con EM y capacidad ambulatoria completa^{111 115 116}.

De la misma forma al analizar los resultados en base a la T-score de la DXA de columna lumbar de ambos grupos, encontramos diferencias estadísticas significativas, existiendo un menor valor en la T-score en columna lumbar en el grupo de pacientes con EM con capacidad ambulatoria completa ($p < 0.01$). Sólo dos estudios en la literatura habían realizado este análisis previamente usando la T-score en esta población diana y nuestros resultados fueron concordantes con los resultados obtenidos por ambos^{111 115}.

En nuestra muestra también clasificamos los resultados de DMO de columna lumbar obtenidos en base a los criterios diagnósticos establecidos por la OMS y hallamos que en el grupo de EM con capacidad ambulatoria completa había 14 pacientes con Osteopenia, mientras que en el grupo control únicamente existían 2 casos con Osteopenia. Analizamos esta tendencia y hallamos una dependencia moderada estadísticamente significativa ($p < 0.01$) entre los pacientes con EM y las alteraciones en el diagnóstico según los criterios de la OMS en comparación con sujetos sanos. En ninguno de los grupos se encontraron valores densitométricos compatibles con osteoporosis, lo cual podría considerarse esperable considerando la edad media de los

pacientes de la muestra ($35,26 \pm 6,12$), la capacidad ambulatoria preservada y los criterios restrictivos de inclusión en el estudio.

En relación a los niveles de DMO en cuello femoral en pacientes con EM con capacidad ambulatoria completa, los resultados obtenidos describen valores menores de la DMO en el grupo de pacientes con EM con respecto a sujetos sanos pero sin alcanzarse significación estadística ($p=0,265$).

En este sentido, estos resultados obtenidos en cuello femoral son parcialmente contradictorios con las escasas publicaciones existentes. Hay trabajos en los que tampoco se obtuvo significación estadística en la reducción de la DMO en cuello femoral en mujeres ambulatorias con EM, pero sí al analizar de forma global sin filtrar por sexos¹¹⁷. En otro trabajo, aunque se objetivó reducción en los valores de DMO los resultados fueron contradictorios a nivel de significación estadística¹¹⁵. Si hay homogeneidad en los resultados obtenidos con respecto a la reducción de la DMO en cuello femoral en el estudio de Terzi previamente comentado¹¹¹.

Es reseñable como resultado coincidente en la práctica totalidad de los estudios publicados una mayor significación estadística en la reducción de la DMO en cadera completa con respecto a los resultados obtenidos en cuello femoral.

Valorando los resultados obtenidos según el ajuste en T-score en la población con EM, obtuvimos una reducción de los valores en comparación con el grupo control de sujetos sanos, evidenciándose en esta ocasión diferencias estadísticamente significativas ($p=0.016$).

Estos resultados si van en consonancia con los obtenidos en los únicos dos estudios publicados realizados en población similar que detallaron los resultados de la T-score, aunque en uno de los estudios previos se obtuvieron resultados contradictorios en cuanto a significación estadística según la T-score analizada fuera del cuello femoral derecho o izquierdo¹¹⁵.

Analizando los resultados densitométricos obtenidos en cuello femoral en base a los criterios diagnósticos establecidos por la OMS, objetivamos que en el grupo de EM con capacidad ambulatoria completa había 12 pacientes con Osteopenia, mientras que en el grupo control únicamente existían 2 casos con Osteopenia. Analizamos esta tendencia y hallamos una dependencia leve estadísticamente significativa ($p < 0.01$) entre los pacientes con EM y las alteraciones en el diagnóstico según los criterios de la OMS en comparación con sujetos sanos. No encontramos ningún sujeto en ninguno de los dos grupos con valores densitométricos en rango de osteoporosis.

Varios estudios en la literatura han demostrado una mayor prevalencia de osteoporosis en pacientes con EM^{117 118 119 120}. Ninguno de estos estudios se realizó específicamente sobre pacientes con EM con capacidad ambulatoria completa. Es por ello que en este grupo de pacientes en los estudios realizados, a pesar de que se haya demostrado una disminución en los niveles de DMO en comparación con sujetos sanos, no sea tan evidente el aumento de prevalencia de osteoporosis. Esto puede entenderse igualmente por la demostrada correlación inversa entre los niveles de EDSS y de DMO demostrada ampliamente en la literatura científica¹²¹, con lo cual se presupone que el porcentaje de pacientes con EM con osteoporosis, dependería entre otros factores, del grado de discapacidad. Como en nuestra muestra de pacientes la totalidad de pacientes

mantenían capacidad ambulatoria completa, así como todas las mujeres estudiadas eran premenopáusicas, es entendible que la objetivada disminución en los niveles de DMO, no tenga que significar un aumento en la prevalencia de osteoporosis en esta muestra de pacientes.

Sin embargo, nuestros resultados sí demostraron un mayor porcentaje de osteopenia (30,43% en columna lumbar y 26,08% en cuello femoral) en los pacientes con EM con capacidad ambulatoria completa con respecto a los sujetos sanos (4,34% en columna lumbar y en cuello femoral). En este sentido nuestros resultados se asemejan a los descritos en el estudio de Zorzon¹²² en el que no se observaron diferencias entre grupos en los porcentajes de osteoporosis, pero si existía un mayor porcentaje de osteoporosis en el grupo de pacientes con EM.

Se ha demostrado en diversas publicaciones la disminución de los niveles de 25-OH vitamina D en sujetos con EM en relación a sujetos sanos^{108 114 123}.

En nuestro estudio realizado exclusivamente sobre población con EM con capacidad ambulatoria completa, también se cumple esta afirmación, existiendo una reducción estadísticamente significativa de los niveles de 25-OH vitamina D en estos pacientes en comparación a controles ($p < 0.001$). Esto también va en consonancia con los resultados obtenidos por algunos estudios sobre los niveles de 25-OH vitamina D realizados específicamente sobre este subgrupo de pacientes^{111 114}. Por el contrario, otros trabajos no encontraron diferencias entre pacientes con EM con EDSS ≤ 4.5 y sujetos sanos¹²⁴, ni en pacientes con EM de reciente diagnóstico¹²⁵. Estas diferencias pueden deberse al

tamaño muestral de los estudios referidos y a las diferencias en las estrategias de selección de pacientes.

Con respecto a la suplementación con vitamina D en pacientes con EM, algunos autores han postulado que la deficiencia de vitamina D en pacientes con EM debe ser corregida recomendando a los pacientes aumentar su exposición solar y prescribiendo dosis de vitamina D de 600 UI/día para pacientes menores de 70 años y de 800 UI/día para mayores de 70 años hasta que los niveles de 25-OH-vitamina D alcance al menos 50 nmol/L^{126 127}. Otros trabajos sugieren ingestas de vitamina D aún mayores en pacientes con EM, con pautas de vitamina D de hasta 4000 UI, con determinaciones analíticas repetidas hasta alcanzar niveles de 30-40 ng/mL, basándose no solo en su influencia sobre el metabolismo óseo sino también en sus efectos inmunomoduladores^{128 129}.

Existen discrepancias en la literatura a la hora de relacionar el déficit de 25-OH vitamina con la disminución de los valores de DMO en pacientes con EM.

En nuestro trabajo no encontramos ninguna correlación significativa entre los niveles de 25-OH vitamina D y los niveles de DMO en columna lumbar y cuello femoral en los pacientes con EM con capacidad ambulatoria completa. Estos resultados van en consonancia por los publicados por otros grupos de trabajo que estudiaron la relación entre los niveles de 25-OH vitamina D y la DMO en pacientes con EM que tampoco hallaron asociación significativa entre estas variables^{114 118 130}.

Sin embargo, otros trabajos sí reportaron una relación significativa entre la reducción de los niveles de 25-OH vitamina y de DMO^{112 113}. Estas discrepancias en los resultados obtenidos en diversas publicaciones podrían atribuirse a las diferencias en el tamaño

muestral, a las diferentes formas clínicas (EMRR vs EMPP o EMSP) y a la media en el EDSS de los pacientes estudiados. Por ejemplo, en nuestro estudio la media en el EDSS de los pacientes estudiados es de 1.5 puntos, mientras que en dos estudios^{112 113} que encontraron relación significativa la media del EDSS de los pacientes estudiados era de 6 y de 7 puntos.

Es también reseñable que aquellos trabajos que han encontrado asociación entre la 25-OH vitamina D y la DMO en pacientes con EM, han postulado el hiperparatiroidismo secundario como un mecanismo subyacente en la implicación entre niveles bajos de 25-OH vitamina D y disminución en la DMO. En nuestra población de estudio todos los pacientes con EM tenían valores de PTH dentro de la normalidad.

Con respecto a la importancia y la relación del EDSS con el nivel de masa ósea, numerosos estudios han observado una correlación inversa entre el EDSS y los niveles de DMO¹²¹, algo que parece lógico debido, entre otros factores, a la restricción de movilidad de pacientes con altas puntuaciones en el EDSS. En estos pacientes si se ha evidenciado claramente una disminución de los niveles de DMO en comparación con población sana. En nuestro caso al haber seleccionado únicamente pacientes con EDSS ≤ 4.5 , todos tenían capacidad ambulatoria completa, por lo que no resulta sorprendente que al analizar nuestros resultados no hayamos encontrado relación entre el EDSS y los valores de DMO. El hecho de que el total de pacientes con EM en nuestra muestra tuviera capacidad ambulatoria completa (EDSS ≤ 4.5) y sin embargo hallamos obtenido disminución en los niveles de DMO en cuello femoral en comparación con sujetos sanos, refuerza el hecho de que en la EM hay factores independientes a la inmovilidad que influyen sobre la DMO.

En lo referente al tiempo de evolución lesional, en nuestro trabajo encontramos una correlación negativa significativa entre los años de evolución y la DMO de columna lumbar ($r = -0,42$; $p = 0,004$) y entre los años de evolución y la DMO de cuello femoral ($r = -0,351$; $p = 0,017$). Estos hallazgos se corresponden con la relación entre la DMO y el tiempo desde el diagnóstico reportados por otros estudios^{112 114 118}, si bien en el resto de estudios que analizaron esta relación el grado de discapacidad de los pacientes estudiados era superior al de nuestra muestra de casos, lo cual nos relaciona el tiempo de evolución lesional de la EM con la disminución de la DMO incluso en pacientes ambulatorios.

Por otro lado, el estudio de Moen et al¹¹⁵, analizó los niveles de DMO en pacientes con EM con capacidad ambulatoria completa de reciente diagnóstico y halló también menores niveles de DMO en este perfil de pacientes con respecto a sujetos sanos.

En nuestro estudio también encontramos una correlación negativa significativa entre el número de brotes y la DMO de columna lumbar ($r = -0,345$; $p = 0,019$) y entre el número de brotes y la DMO de cuello femoral ($r = -0,326$; $p = 0,027$). Nuestros resultados coinciden parcialmente con el único estudio publicado en la literatura que también analizó esta relación sobre población con EM ambulatoria¹¹¹, que reportó una correlación negativa significativa entre el número de brotes y la DMO de columna lumbar, no así en cuello femoral donde no obtuvo diferencias.

El consumo de tabaco es un factor de riesgo relacionado tanto con la disminución de la DMO como con la aparición de EM¹³¹. Sin embargo en nuestro estudio no encontramos una relación significativa entre el consumo de tabaco y la disminución de la DMO. Esto

puede justificarse por el escaso número de fumadores en nuestra muestra de pacientes (13 fumadores). Si encontramos una asociación significativa en nuestra muestra de pacientes con EM entre el consumo de tabaco y los niveles de vitamina D ($p= 0.005$). Este resultado habría que interpretarlo con cautela dado el bajo tamaño muestral antes referido. De todos modos no hay estudios que hayan analizado esta relación previamente en pacientes con EM con capacidad ambulatoria completa, pero si está establecido que existe una asociación entre la vitamina D y el consumo tabaco en población sana^{132 133}. Si es conocido que ambos factores pueden influir en la aparición de EM¹³⁴.

En lo referente al consumo de alcohol y su relación con la disminución de la DMO, diversos estudios han demostrado una asociación significativa entre ambas variables en la población general^{135 136}. Ningún estudio publicado ha valorado esta asociación específicamente en pacientes con EM. En nuestro estudio los resultados obtenidos son poco valorables, ya que solo un 10,86% de los pacientes con EM (5 pacientes) consumían alcohol. A pesar de estas limitaciones a la hora de valorar los resultados obtenidos, encontramos una relación estadísticamente significativa entre el consumo de alcohol y el nivel de DMO en columna lumbar ($p= 0,029$).

Con respecto a la actividad física en pacientes con EM y su relación con la disminución de la DMO y con alteraciones en los parámetros bioquímicos del metabolismo óseo analizados, en nuestro estudio no encontramos ninguna asociación entre el grado de actividad física y la DMO. A nivel analítico si encontramos una correlación moderada significativa entre el grado de actividad física y uno de los marcadores de resorción ósea estudiados, la DPD ($r_{sp} = 0.317$, $p = 0.032$). Nuestros resultados concuerdan con otro

trabajo que estudiaba la relación entre la actividad física y la DMO en pacientes con EM con capacidad ambulatoria y que no encontró una relación significativa. Sin embargo, en población sana si se ha establecido el beneficio del ejercicio sobre el nivel de masa ósea . Esto nos hace sugerir la necesidad de realizar más estudios con un amplio tamaño muestral y homogeneidad en los criterios de selección para valorar con más solidez la relación entre el ejercicio físico y la masa ósea en población afecta de EM con capacidad ambulatoria completa.

En base a todo lo expuesto durante la discusión con respecto al consumo de alcohol y tabaco y a la actividad física, consideramos que se debe insistir a los pacientes de EM, incluso en aquellos con capacidad ambulatoria completa, en la recomendación de suprimir el hábito tabáquico y el consumo de alcohol, así como en la realización de un programa de ejercicio físico individualizado y adaptado a su situación funcional.

Con respecto a la relación entre el uso de fármacos modificadores de la enfermedad y la disminución de la DMO y la alteración en los marcadores de metabolismo óseo, en nuestro trabajo analizamos si existían relaciones entre estas variables. Los fármacos modificadores de la enfermedad con los que estaban en tratamiento los pacientes con EM de nuestra muestra fueron Fingolimod (9 pacientes), Natalizumab (5 pacientes), Acetato de Glatirámico (12 pacientes) e IFN- β (14 pacientes). No encontramos ninguna asociación significativa de cada uno de estos fármacos ni con la DMO ni con ningún parámetro analítico estudiado, a excepción únicamente de una relación estadísticamente significativa ($p= 0.03$) entre los niveles de Calcio y el Natalizumab, de escasa robustez al ser únicamente un subgrupo de 5 pacientes.

Analizando los trabajos publicados que estudian la relación entre la DMO y el tratamiento con fármacos modificadores de la enfermedad en pacientes con EM, teóricamente se ha postulado que el tratamiento con IFN- β podría tener un efecto favorable en el metabolismo óseo en pacientes con EM ya que aumenta los niveles de OPG y de RANKL y disminuye la diferenciación de los osteoclastos^{137 138 139}.

Por otra parte con respecto al Fingolimod, que como veíamos en el apartado introductorio, es un análogo de la esfingosina-1-fosfato (S1P); un trabajo concluyó que la S1P regula la migración de precursores de osteoblastos y contribuyen al control de la homeostasis ósea en ratones¹⁴⁰, mientras que otro trabajo encontró que la S1P favorece la diferenciación de osteoblastos inducidos por la proteína morfogenética ósea-2¹⁴¹. En nuestro trabajo como ya comentamos no encontramos ningún tipo de alteración en el subgrupo de pacientes con EM en tratamiento con Fingolimod, aunque estos resultados se ven limitados al ser una muestra de únicamente 9 pacientes. Creemos que son necesarias más investigaciones para intentar determinar con mayor exactitud el rol que pueden tener los fármacos modificadores de la enfermedad, no solo el IFN- β y el Fingolimod como se ha estudiado hasta ahora, en las alteraciones del metabolismo óseo en los pacientes con EM.

Otro fármaco inmunosupresor usado en el tratamiento de la EM como el metotrexato, se ha asociado incluso en bajas dosis con un aumento en las fracturas patológicas no vertebrales en pacientes con artritis reumatoide¹⁴². Sin embargo no se ha objetivado en la literatura aumento de pérdida de masa ósea en pacientes con EM en tratamiento con metotrexato ni con ciclofosfamida. Debemos resaltar que en nuestro estudio ningún paciente estaba en tratamiento con metotrexato, azatioprina o ciclofosfamida.

En cuanto al tratamiento con corticoides, dentro del diseño de nuestro estudio decidimos no incluir a ningún paciente que estuviese en tratamiento crónico con corticoides orales, ya que es un factor de riesgo conocido para una disminución de la masa ósea, dependiente de la dosis y del tiempo de tratamiento^{143 144}.

Por otra parte varios trabajos han concluido que la administración repetida de bolos de metilprednisolona en el tratamiento de brotes de EM no resulta en una disminución posterior de la DMO^{122 145}. Si se postula que pautas de altas dosis y corta duración de glucocorticoides intravenosos causan una rápida disminución de la formación ósea y un aumento de la resorción pero que una vez se suspende dicha pauta, se genera una alta tasa de recambio óseo¹⁴⁶.

Los fármacos antiepilépticos también se han asociado en diversos estudios con un mayor riesgo de osteoporosis^{147 148 149}. En nuestro estudio, el posible efecto de estos fármacos es irrelevante en los resultados obtenidos al estar únicamente 2 pacientes con EM en tratamiento antiepiléptico.

No encontramos en nuestro trabajo en el grupo de pacientes con EM que existiera una relación significativa entre sexos y niveles de DMO de columna lumbar, DMO de cuello femoral y 25-OH vitamina D. Estos resultados son esperables al ser premenopáusicas todas las mujeres incluidas en el estudio y se hallan en concordancia con los obtenidos por otros grupos de trabajo que tampoco hallaron relación entre estas variables en población con EM ambulatoria¹¹⁷.

En nuestro trabajo no hallamos una correlación significativa entre el IMC y la DMO de columna lumbar, cuello femoral y los niveles de 25-OH vitamina D en el grupo de pacientes con EM.

Los dos marcadores de formación ósea que analizamos en nuestro estudio fueron la osteocalcina y el P1NP. Encontramos una disminución significativa en los valores de osteocalcina en los pacientes con EM en comparación con el grupo control ($p < 0.001$). Los niveles sanguíneos de osteocalcina pueden cambiar a lo largo del día y sus valores deben ser evaluados en muestras recogidas por la mañana¹⁵⁰. Todas las muestras analíticas de los participantes en nuestro estudio fueron recogidas por la mañana.

Esta disminución en los valores de osteocalcina en los pacientes con EM es coincidente con los resultados obtenidos en un trabajo previo realizado también sobre pacientes con EM con capacidad ambulatoria completa¹¹¹.

Con respecto al P1NP, los valores fueron más altos en el grupo control que en los pacientes con EM pero lejos de alcanzar significación estadística. Este parámetro no ha sido estudiado previamente en pacientes con EM en ningún trabajo publicado.

En cuanto a los marcadores de resorción ósea estudiados en nuestro trabajo, analizamos si existían diferencias en los niveles de DPD y β -CTx entre pacientes con EM y población sana, y no encontramos diferencias significativas entre grupos. En este apartado nuestros resultados no concuerdan con los publicados en dos trabajos previos^{111 151}, que si encontraron un aumento en los niveles de DPD y β -CTx en los pacientes con EM en comparación sana. En nuestro trabajo en relación a los marcadores de resorción ósea únicamente encontramos una correlación negativa significativa entre los niveles de 25-

OH vitamina D y los niveles de DPD ($r = -0,326$, $p < 0,01$). En base a estas discrepancias en los resultados y al poco conocimiento sobre las alteraciones de los marcadores de resorción ósea en los pacientes con EM y su relación con una mayor tasa de osteoporosis, creemos necesario ampliar el conocimiento sobre la materia con la realización de más estudios específicos sobre población con EM con un mayor tamaño muestral y con una homogeneidad en la selección de los marcadores analizados.

En cuanto al resto de parámetros analíticos estudiados (Calcio, Fósforo, PTH y Fosfatasa alcalina), no hallamos diferencias significativas entre los valores del grupo de pacientes con EM y el grupo control.

Tampoco encontramos relación entre ninguno de estos parámetros analíticos y los niveles de DMO en columna lumbar y cuello femoral y los niveles de 25-OH vitamina D. Estas posibles relaciones apenas han sido estudiadas en la literatura científica en pacientes con EM con capacidad ambulatoria, y los pocos datos existentes tampoco reflejan ningún tipo de relación significativa¹²⁵. Solo un grupo de trabajo encontró en pacientes con EM ambulatorios una relación negativa significativa entre los niveles de PTH y la T-score y Z-score de columna lumbar¹¹¹. En relación a la PTH, en nuestro trabajo sólo encontramos una correlación positiva significativa entre los niveles de PTH y el tiempo transcurrido desde el último brote ($r = 0,409$; $p = 0,005$).

Aparte de todos los detalles aportados en este apartado de discusión, consideramos que es necesario ampliar los estudios de investigación sobre los distintos factores aparentemente implicados en los pacientes con EM con capacidad ambulatoria completa, así como creemos que es de gran importancia la elaboración de guías de

consenso y algoritmos de manejo del riesgo de osteoporosis en pacientes con EM. A fecha de hoy únicamente dos grupos de trabajo han publicado una posible opción para el estudio y el manejo de las alteraciones en la DMO y en parámetros analíticos en estos pacientes^{119 152}. Estos grupos de trabajo discrepan en algunos aspectos en el abordaje que debe realizarse sobre los pacientes con EM. El grupo de Hearn¹¹⁹ propone determinaciones analíticas de vitamina D y calcio sobre pacientes con EM con riesgo de deficiencia (no especifica las características de esta población considerada de riesgo) y suplementación de 800 UI/día de vitamina D si es necesaria. Este grupo considera que debe realizarse una DXA central en el caso de mujeres postmenopáusicas y en el resto de pacientes debería realizarse una DXA si el valor del EDSS es ≥ 6.0 , o en casos de EDSS < 6.0 debe realizarse una DXA si el paciente ha sufrido una fractura, realiza tratamiento con glucocorticoides durante más de tres meses o está en tratamiento con medicación antiepiléptica.

Por el contrario el grupo de Gupta¹⁵² propone un manejo con algunas diferencias. Si concuerdan con el grupo anterior en la determinación de los niveles de 25-OH vitamina D y calcio en sangre en los pacientes con EM a los que se presupone con riesgo de osteoporosis, pero proponen que aquellos pacientes en los que se encuentren déficits, se suplementen con 2000-4000 UI de vitamina D y 600-1200 mg/día de calcio. En cuanto a los criterios para la realización de una DXA, proponen que se realice en mujeres postmenopáusicas, hombres mayores de 40 años y pacientes con EDSS ≥ 5.0 , o en pacientes con EDSS < 5.0 si tienen otro factor de riesgo de osteoporosis como fracturas recientes, caídas recurrentes, tratamiento con corticoides o antiepilépticos o déficit cognitivo.

En nuestra opinión se debe insistir en la elaboración de guías de consenso que permitan el manejo de estos pacientes bajo protocolos homogéneos diseñados por profesionales expertos teniendo en cuenta las evidencias existentes en la población con EM.

Creemos también que es necesario incrementar la elaboración de estudios que permitan identificar con mayor claridad los factores de riesgo que predisponen a los pacientes con EM a un mayor riesgo de osteoporosis.

Como hemos detallado a lo largo de la discusión, hemos podido comprobar que en la población específica de pacientes con EM con capacidad ambulatoria completa también se producen alteraciones en la DMO, por lo que futuros trabajos deben intentar identificar la influencia de otros factores de riesgo más allá del grado de discapacidad que justifiquen los menores niveles de DMO en estos pacientes en comparación a población sana.

Igualmente consideramos que aún es desconocido que grado de impacto tiene el propio proceso de la enfermedad sobre el riesgo de osteoporosis. Por lo tanto los avances que se traduzcan en un mejor conocimiento de la fisiopatología de la EM podrían resultar de utilidad para comprender si puede relacionarse con una afectación de la DMO. Así creemos que es también necesaria la realización de estudios que intenten aportar más información sobre el rol de la severidad y el tiempo de evolución de la enfermedad sobre la DMO.



8. CONCLUSIONES

CONCLUSIONES

1. Existe una reducción estadísticamente significativa de los niveles de DMO en columna lumbar en pacientes con EM con capacidad ambulatoria completa en comparación con sujetos sanos.
2. Los valores en la T-score de columna lumbar en el grupo de pacientes con EM con capacidad ambulatoria completa son menores que en población sana, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.
3. No encontramos diferencias estadísticamente significativas en los valores de DMO en cuello femoral en los pacientes con EM con capacidad ambulatoria completa en comparación a sujetos sanos.
4. Los valores en la T-score de cuello femoral en el grupo de pacientes con EM con capacidad ambulatoria completa son menores que en población sana, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.
5. Hay una mayor tendencia a tener criterios densitométricos de Osteopenia según la clasificación de la OMS en los pacientes con EM con capacidad ambulatoria completa que en los sujetos sanos, tanto en columna lumbar como en cuello femoral.
6. Existe una reducción estadísticamente significativa de los niveles de 25-OH vitamina D en pacientes con EM ambulatorios en comparación a población sana.
7. No existe ninguna correlación significativa entre los niveles de 25-OH vitamina D y los niveles de DMO en columna lumbar y cuello femoral en los pacientes con EM con capacidad ambulatoria completa.

8. Existe una correlación negativa significativa entre los años de evolución de la EM y la DMO de columna lumbar y de cuello femoral.
9. Existe una correlación negativa significativa entre el número de brotes en pacientes con EM y los niveles de DMO de columna lumbar y cuello femoral.
10. Entre pacientes con EM con capacidad ambulatoria completa ($EDSS \leq 4.5$) no existen diferencias en virtud de la graduación en el EDSS a nivel de DMO en columna lumbar y cuello femoral ni en niveles de 25-OH vitamina D.
11. No hemos encontrado relaciones significativas entre el tratamiento con fármacos modificadores de la EM y los niveles de DMO en columna lumbar y cuello femoral, ni relación con los niveles de 25-OH vitamina D.
12. No existe en pacientes con EM con capacidad ambulatoria completa una relación significativa entre sexos y niveles de DMO de columna lumbar, DMO de cuello femoral y 25-OH vitamina D.
13. No existe relación entre el IMC y la DMO en columna lumbar y cuello femoral en pacientes con EM.
14. No existe relación entre el consumo de tabaco y la DMO en columna lumbar y cuello femoral en pacientes con EM ambulatorios. Si encontramos relación en estos pacientes entre el tabaquismo y los niveles de 25-OH vitamina D.
15. Hemos encontrado una relación estadísticamente significativa entre el consumo de alcohol y el nivel de DMO en columna lumbar en pacientes con EM ambulatorios.

16. No hemos encontrado relación entre el grado de actividad física en pacientes con EM con capacidad ambulatoria completa y la DMO en columna lumbar y cuello femoral, ni entre el grado de actividad física y los valores de 25-OH vitamina D.

17. Existe una disminución significativa en los valores de osteocalcina en los pacientes con EM en comparación con la población sana.

18. No existen diferencias en los valores de los marcadores de resorción ósea (DPD y β -CTx) entre los pacientes con EM con capacidad ambulatoria completa y la población sana.

19. No encontramos diferencias en los niveles de Calcio, Fósforo, PTH y Fosfatasa alcalina entre los pacientes con EM y los sujetos sanos.

9. BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA

- 1 - Kutzelnigg A, Lassmann H. Pathology of multiple sclerosis and related inflammatory demyelinating diseases. *Handb Clin Neurol* 2014; 122: 15-58.
- 2 - Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008; 372: 1502–1517.
- 3 - Ascherio A, Munger K. Epidemiology of multiple sclerosis: from risk factors to prevention. *Semin Neurol* 2008; 28: 17–28.
- 4 - Simpson S Jr, Blizzard L, Otahal P, Van der Mei I, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2011; 82: 1136
- 5 - Pugliatti M, Rosati G, Carton H, Riise T, Drulovic J, Vecsei L, et al. The epidemiology of multiple sclerosis in Europe. *Eur J Neurol* 2006; 13:700–722.
- 6 - Fernandez O, Fernandez V, Guerrero M, León A, López-Madróna JC, Alonso A et al. Multiple sclerosis prevalence in Malaga, Southern Spain estimated by the capture–recapture method. *Mult Scler* 2012; 18:372–376.
- 7 - Izquierdo G, Venegas A, Sanabria C, Navarro G. Long-term epidemiology of multiple sclerosis in the Northern Seville District. *Acta Neurol Scand* 2015; 132: 111–117.
- 8 - Frohman EM, Racke MK, Raine CS. Multiple sclerosis: the plaque and its pathogenesis. *N Engl J Med* 2006; 354: 942–955.
- 9 - Nylander A, Hafler DA. Multiple sclerosis. *J Clin Invest* 2012; 122: 1180–1188.

10 - Popescu BF, Pirko I, Lucchinetti CF. Pathology of multiple sclerosis: where do we stand? *Continuum (Minneapolis, Minn)* 2013; 19: 901–921.

11 - Asherio A, Munger KL, Simon KC. Vitamin D and multiple sclerosis. *Lancet Neurol* 2010; 9: 599–612.

12 - Correale J, Ysraelit MC, Fiol MP. Benign Multiple Sclerosis. Does it exist? *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012; 12: 601–609.

13 - McAlpine D. The benign form of multiple sclerosis: results of long-term study. *BMJ*. 1964; 2: 1029–1032.

14 - Lublin F, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology*. 1996; 46: 907–11.

15 - Costelloe L, Thompson A, Walsh C, Tubridy N, Hutchinson M. Long-term clinical relevance of criteria for designating multiple sclerosis as benign after 10 years of disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008; 79: 1245–8.

16 - Ramsarransing GSM, De Keyser J. Benign course in multiple sclerosis: a review. *Acta Neurol Scand*. 2006; 113: 359–369

17 - Glad S, Nyland H, Myhr KM. Benign multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2006; 113: 55–57.

18 - Eriksson M, Andersen O, Runmarker B. Longterm follow-up of patients with clinically isolated syndromes, relapsing-remitting and secondary progressive multiple sclerosis. *Mult Scler* 2003; 9: 260–74.

19 - Miller DH, Chard DT and Ciccarelli O. Clinically isolated syndromes. *Lancet Neurol* 2012; 11: 157–169.

20 - Fisniku LK, Brex PA, Altmann DR, Miszkiel KA, Benton CE, Lanyon R, et al. Disability and T2 MRI lesions: A 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain* 2008; 131: 808–817.

21 - Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292-302

22 - Ali EN, Buckle GJ. Neuroimaging in multiple sclerosis. *Neurol Clin* 2009; 27: 203–219.

23 - Matloff J. Multiple sclerosis. Chapter 213. Principles and practice of hospital medicine. New York: McGraw-Hill; 2012.

24 - Miller DH, Weinshenker BG, Filippi M, Banwell BL, Cohen JA, Freedman MS. Differential diagnosis of suspected multiple sclerosis: a consensus approach. *Mult Scler* 2008; 14:1157–1174.

25 - Rubin SM. Management of Multiple Sclerosis: an overview. *Dis Mon* 2013; 59(7): 253-260.

26 - Polman CH, O'Connor PW, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Miller DH et al. A randomized placebo-controlled trial of natalizumab for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2006;354: 899–910.

27 - Bloomgren G, Richman S, Hotermans C, Subramanyam M, Goelz S, Natarajan A et al. Risk of natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy. *N Engl J Med* 2012; 366 (20):1870–1880.

28 - Ransohoff R. Natalizumab for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2007; 356(25):2622–2629.

29 - Pelletier D, Hafler DA. Fingolimod for multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2012; 366(4):339–347.

30 - O'Connor P, Wolinsky JS, Confavreux C, Comi G, Kappos L, Olsson TP et al. Randomized trial of teriflunomide for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med* 2011; 365(14):1293–1303.

31 - Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita E et al. Placebo-Controlled Phase 3 Study of Oral BG-12 or Glatiramer in Multiple Sclerosis. *N Engl J Med*. 2012; 367:1087-1097.

32 - Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012; 380: 1829-1839

33 - Karpatkin H, Cohen ET, Rzetelny A, Parrott JS, Breisemeister B, Hartman R et al. Effects of intermittent versus continuous walking on distance walked and fatigue in persons with multiple sclerosis: a randomized crossover trial. *Journal of Neurologic Physical Therapy* 2015; 39: 172-178.

34 - Fragoso YD, Santana DLB, Pinto RC. The positive effects of a physical activity program for multiple sclerosis patients with fatigue. *Neurorehabilitation* 2008; 23: 153–157.

35 - Surakka J, Romberg A, Ruutiainen J, Aunola S, Virtanen A, Karppi SL et al. Effects of aerobic and strength exercise on motor fatigue in men and women with multiple sclerosis: a randomized controlled trial. *Clin Rehabil* 2004; 18: 737–746.

36 - Mostert S, Kesselring J. Effects of a short-term exercise training program on aerobic fitness, fatigue, health perception and activity level of subjects with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2002; 8: 161–168.

37 - Pucci E, Branas P, D'Amico R, Giuliani G, Solari A, Taus C. Amantadine for fatigue in multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007.

38 - Langa R, Volkmer M, Heesen C, Liepert J. Modafinil effects in multiple sclerosis patients with fatigue. *J Neurol* 2009; 256: 645–650.

39 - Littleton ET, Hobart JC, Palace J. Modafinil for multiple sclerosis fatigue: Does it work? *Clin Neurol Neurosurg* 2009; 112: 29–31.

40 - Shaygannejad V, Janghorbani M, Ashtari F, Zakeri H. Comparison of the effect of aspirin and amantadine for the treatment of fatigue in multiple sclerosis: a randomized, blinded, crossover trial. *Neurological Research* 2012; 34: 854-858

41 - Allart E, Benoit A, Blanchard-Dauphin A, Tiffreau V, Thevenon A, Zephir H et al. Sustained-released fampridine in multiple sclerosis: effects on gait parameters, arm function, fatigue, and quality of life. *Journal of Neurology* 2015; 262: 1936-1945.

42 - Dietz V, Horstmann GA, Trippel M, Golhofer A. Human postural reflexes and gravity.

An underwater simulation. *Neurosci Lett* 1989; 106: 350–355.

43 - Flachenecker P, Henze T, Zettl UK. Spasticity in patients with multiple sclerosis - clinical characteristics, treatment and quality of life. *Acta Neurologica Scandinavica*

2014; 129: 154-162

44 - Kamen L, Henney HR, Runyan JD. A practical overview of tizanidine use for spasticity secondary to multiple sclerosis, stroke, and spinal cord injury. *Current Medical Research and Opinion* 2008; 24: 425-439.

45 - Meuth SG, Vila C, Dechant KL. Effect of Sativex on spasticity-associated symptoms in patients with multiple sclerosis. *Expert Review on Neurotherapeutics* 2015; 15: 909-

918.

46 - Gusev YI, Banach M, Simonow A, Skoromets A, Czlonkowska A, Schmidt T et al. Efficacy and safety of botulinum type A toxin in adductor spasticity due to multiple

sclerosis. *Journal of Musculoskeletal Pain* 2008; 16: 175-188

47 - Glenn J. Restorative Nursing Bladder Training program: recommending a strategy.

Rehabil Nurs 2003; 28: 15–22.

48 - Abrams P, Freeman R, Anderstrom C, Mattiasson A. Tolterodine, a new antimuscarinic agent: as effective but better tolerated than oxybutynin in patients with

an overactive bladder. *Br J Urol* 1998; 81: 801–810.

- 49 - Hradilek P, Khрут J, Zapletalova O, Woznikova I, Zeman D. Neurogenic Dysfunction of Urinary Bladder in Multiple Sclerosis: Experience with Injections of Botulinum Toxin A into Detrusor Muscle. *Multiple Sclerosis Journal* 2012; 18: 538
- 50 - Mehnert U, Birzele J, Reuter K, Schurch B. The Effect of Botulinum Toxin Type A on Overactive Bladder Symptoms in Patients With Multiple Sclerosis: A Pilot Study. *Journal of Urology* 2010; 184: 1011-1016.
- 51 - Bosma R, Wynia K, Havlikova E, De Keyser J, Middel B. Efficacy of desmopressin in patients with multiple sclerosis suffering from bladder dysfunction: a metaanalysis. *Acta Neurol Scand* 2005; 112: 1–5.
- 52 - Xiao YS, Wang J, Luo HY. Sildenafil citrate for erectile dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012.
- 53 - Moulin DE, Foley KM, Ebers GC. Pain syndromes in multiple sclerosis. *Neurology* 1988; 38: 1830–1834.
- 54 - De Simone R, Marano E, Brescia Morra V, Ranieri A, Ripa P, Esposito M. A clinical comparison of trigeminal neuralgic pain in patients with and without underlying multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2005; 26: S150–S151.
- 55 - Hooge JP, Redekop WK. Trigeminal neuralgia in multiple sclerosis. *Neurology* 1995; 45: 1294–1296.
- 56 - Gilron I, Max MB. Combination pharmacotherapy for neuropathic pain: current evidence and future directions. *Expert Rev Neurother* 2005; 5: 823–30.

57 - Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 1983; 33: 1444-1452.

58 - Young MF. Bone matrix proteins: their function, regulation, and relationship to osteoporosis. *Osteoporos Int* 2003; 14:S35–S42.

59 - Qin C, Baba O, and Butler W. Post-translational modifications of sibling proteins and their roles in osteogenesis and dentinogenesis. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004; 15: 126-136.

60 - Canalis, E., and Lian, J.B. Effects of bone associated growth factors on DNA, collagen and osteocalcin synthesis in cultured fetal rat calvariae. *Bone* 9, 243, 1988.

61 - Nudelman F, Pieterse K, George, A, Bomans, PH, Friedrich, H, Brylka LJ et al. The role of collagen in bone apatite formation in the presence of hydroxyapatite nucleation inhibitors. *Nat Mater* 2010; 9: 1004-1009.

62 - Beniash, E. *Biomaterials—hierarchical nanocomposites: the example of bone*. Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol 2011; 3: 47-69.

63 - Ou-Yang E, Paschalis EP, Mayo WE, Boskey AL, Mendelsohn R. Infrared microscopic imaging of bone: Spatial distribution of CO₃(²⁻). *J Bone Minel Res* 2001; 16: 893-900.

64 - Kobayashi T, Kronenberg H. Minireview: Transcriptional regulation in development of bone. *Endocrinology* 2005; 146: 1012-1017.

65 - Tate M, Adamson Jr A, Bauer TW. Cells in focus. The osteocyte. *IJBCB* 2004; 36: 1-8.

66 - Franz-Odenaal TA, Hall BK, Witten PE. Buried alive: How osteoblasts become osteocytes. *Dev Dyn* 2006; 235: 176-190.

67 - Zaidi M, Blair HC, Moonga BS, Abe E, Huang CL. Osteoclastogenesis, bone resorption, and osteoclast-based therapeutics. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 599-609.

68 - Wada T, Nakashima T, Hiroshi N, Penninger JM. RANKL-RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. *Trends Mol Med* 2006; 12: 17-25.

69 - Martin TJ, Sims NA. Osteoclast-derived activity in the coupling of bone formation to resorption. *Trends Mol Med* 2005; 11: 76-81

70 - Parfitt AM. Bone remodeling. *Henry Ford Hosp Med J* 1988; 36: 143-144

71 - Van Oers RF, Ruimerman R, Tanck E, Hilbers PA, Huiskes R. A unified theory for osteonal and hemi-osteonal remodeling. *Bone* 2008; 42: 250-259

72 - Parfitt AM. The cellular basis of bone remodeling: The quantum concept reexamined in light of recent advances in the cell biology of bone. *Calcif Tissue Int* 1984; 36: S37-S45.

73 - May E, Asadullah K, Zugel U. Immunoregulation through 1,25-dihydroxyvitamin D3 and its analogs. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2004; 3: 377-393.

74 - Zerwekh JE. Blood biomarkers of vitamin D status. *Am J Clin Nutr* 2008; 87: S1087-S1091.

75 - Holick MF. High prevalence of vitamin D inadequacy and implications for health. *Mayo Clin Proc* 2006; 81: 353-373

76 - Rosen CJ. Vitamin D Insufficiency. *N Engl J Med* 2011; 364: 248-54.

77 - Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell D. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and postmenopausal osteoporosis.

Cochrane Database of Systematic Reviews 2009

78 - Navarro-Moreno MA, Alía-Ramos P. Metabolismo óseo. Vitamina D y PTH. *Endocrinol Nutr* 2006; 53: 199-208

79 - Locklin R. Mediators of the biphasic responses of bone to intermittent and continuously administered parathyroid hormone. *J Cell Biochem* 2003; 80: 180-190.

80 - Consensus development conference: diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646-650.

81 - Kanis JA, Melton LJ, Christiansen C, Johnston CC, Khaltsev N. The diagnosis of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1137-1141.

82 - International Society for Clinical Densitometry Official Positions - Adult. 2013.

Disponible en: www.iscd.org/official-positions/2013-iscd-official-positions-adult.

83 - Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 2006; 194: S3-11

84 - Díaz Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R, Rapado A, et al. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. *Med Clin* 2001; 116: 86-88.

85 - Naves M, Díaz-López JB, Gómez C, Rodríguez-Rebollar A, Serrano-Arias M, Cannata-Andía JB. Prevalence of osteoporosis in men and determinants of changes in bone mass in a non-selected Spanish population. *Osteoporos Int* 2005; 16: 603-609.

86 - Diaz Curiel M, Carrasco de la Peña JL, Honorato Perez J, Perez Cano R, Rapado A, Ruiz Martinez I. Study of bone mineral density in lumbar spine and femoral neck in a Spanish population. Multicentre Research Project on Osteoporosis. *Osteoporos Int* 1997; 7:59-64.

87 - Muñoz-Torres M, Varsavsky M, Avilés Pérez MD. Osteoporosis. Definición. Epidemiología. *Rev Osteoporos Metab Miner* 2010; 2: S5-S7.

88 - Heaney RP. Remodeling and skeletal fragility. *Osteoporos Int* 2003; 14: S12-S15.

89 - Bartl R, Frisch B. Osteoporosis: diagnosis, prevention, therapy. 2nd edition. Springer-Verlag (Berlin); 2009.

90 - Khosla S, Atkinson EJ, Melton LJ 3rd, Riggs BL. Effects of age and estrogen status on serum parathyroid hormone levels and biochemical markers of bone turnover in women: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1522–1527.

91 - Painter SE, Kleerekoper M, Camacho PM. Secondary osteoporosis: a review of the recent evidence. *Endocrine Practice* 2006 12 436–445.

92 - Mirza F, Canalis E. Secondary osteoporosis: pathophysiology and management. *European Journal of Endocrinology* 2015; 173: R131–R151.

93 - Dasher LG, Newton CD, Lenchik L. Dual X-ray absorptiometry in today's clinical practice. *Radiol Clin North Am* 2010; 48: 541-560.

94 - Adams JE. Single and dual energy X-ray absorptiometry. *Eur Radiol* 1997; 7: S20–S3.

95 - Genant HK. Current state of bone densitometry for osteoporosis. *Radiographics* 1998; 18:913-8.

- 96 - Baim S, Binkley N, Bilezikian JP, Kendler DL, Hans DB, Lewiecki EM, et al. Official position of the International Society for Clinical Densitometry and executive summary of the 2007 ISCD position development conference. *J Clin Densitom* 2008; 11: 75-91.
- 97 - Lorente Ramos RM, Azpeitia Armán J, Arévalo Galeano N, Muñoz Hernández A, García Gómez JM, Gredilla Molinero J. Absorciometría con rayos X de doble energía. Fundamentos, metodología y aplicaciones clínicas. *Radiología* 2012; 54: 410-423.
- 98 - Jacobson JA, Jamadar DA, Hayes CW. Dual X-ray absorptiometry. Recognizing image artifacts and pathology. *AJR Am J Roentgenol*. 2000; 174: 1699-705.
- 99 - Blake GM, Fogelman I. Clinical use of instruments that measure peripheral bone mass. *Curr Opin Endocrinol Diabetes* 2002; 9: 502-511.
- 100 - Lu Y, Genant HK, Shepherd J, Zhao S, Ashwini M, Fuerst TP et al. Classification of osteoporosis based on bone mineral densities. *J Bone Miner Res* 2001; 16: 901-910.
- 101 - Garnero P, Sornay-Rendu E, Chapuy M-C, Delmas PD. Increased bone turnover in late postmenopausal women is a major determinant of osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 337-49.
- 102 - Eastell R, Barton I, Hannon RA, Chines A, Garnero P, Delmas PD. Relationship of early changes in bone resorption to the reduction in fracture risk with risedronate. *J Bone Miner Res* 2003; 18: 1051-1056.
- 103 - Romero Barco CM, Manrique Arijia S, Rodríguez Pérez M. Marcadores bioquímicos en osteoporosis. Utilidad en la práctica clínica. *Reumatol Clin* 2012; 8: 149-152.

104 - Brown JP, Albert C, Nassar BA, Adachi JD, Cole D, Davison KS, et al. Bone turnover markers in the management of postmenopausal osteoporosis. *Clin Biochem* 2009; 42: 929–942.

105 - Miller P, Hochberg M, Wehren LE, Ross PD, Wasnich RD. How useful are measures of BMD and bone turnover? *Curr Med Res Opin* 2005; 21:545–54.

106 - Halleen JM, Alatalo SL, Janckila AJ, Woitge HW, Seibel MJ, Väänänen HK. Serum tartrate-resistant acid phosphatase 5b is a specific and sensitive marker of bone resorption. *Clin Chem* 2001; 47:597-600.

107 - Garnero P. New biochemical markers of bone turnover. *IBMS Bonekey* 2008; 5: 84–102.

108 - Munger KL, Levin LI, Hollis BW, Howard NS, Ascherio A. Serum 25-hydroxyvitamin D levels and risk of multiple sclerosis. *JAMA* 2006; 296: 2832–2838.

109 - Handel AE, Williamson AJ, Disanto G, Dobson R, Giovannoni G, Ramagopalan SV. Smoking and multiple sclerosis: an updated meta-analysis. *PLoS One* 2011; 6: e16149.

110 - Svalheim S, Røste LS, Nakken KO, Tauboll E. Bone health in adults with epilepsy. *Acta Neurol Scand Suppl* 2011: 89–95.

111 - Terzi T, Terzi M, Tander B, Canturk F, Onar M. Changes in bone mineral density and bone metabolism markers in premenopausal women with multiple sclerosis and the relationship to clinical variables. *J Clin Neurosci* 2010; 17: 1260–1264.

112 - Cosman F, Nieves J, Komar L, Ferrer G, Herbert J, Formica C, et al. Fracture history and bone loss in patients with MS. *Neurology* 1998; 51: 1161–1165.

- 113 - Nieves J, Cosman F, Herbert J, Shen V, Lindsay R. High prevalence of vitamin D deficiency and reduced bone mass in multiple sclerosis. *Neurology* 1994; 44: 1687–1692.
- 114 - Ozgocmen S, Bulut S, Ilhan N, Gulkesen A, Ardicoglu O, Ozkan Y. Vitamin D deficiency and reduced bone mineral density in multiple sclerosis: effect of ambulatory status and functional capacity. *J Bone Miner Metab* 2005; 23: 309-313.
- 115 - Moen SM, Celius EG, Sandvik L, Nordsletten L, Eriksen EF, Holmoy T. Low bone mass in newly diagnosed multiple sclerosis and clinically isolated syndrome. *Neurology* 2011; 77: 151–157.
- 116 - Steffensen LH, Mellgren SI and Kampman MT. Predictors and prevalence of low bone mineral density in fully ambulatory persons with multiple sclerosis. *J Neurol* 2010; 257: 410–418.
- 117 - Sioka C, Papakonstantinou S, Fotopoulos A, Alamanos Y, Georgiu A, Tsouli S et al. Bone mineral density in ambulatory patients with multiple sclerosis. *Neurol Sci* 2011; 32: 819-824.
- 118 - Weinstock-Guttman B, Gallagher E, Baier M, Green L, Feichter J, Patrick K, et al. Risk of bone loss in men with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2004; 10: 170–175.
- 119 - Hearn AP, Silber E. Osteoporosis in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2010; 16: 1031–1043.
- 120 - Marrie RA, Cutter G, Tyry T, Vollmer T. A cross-sectional study of bone health in multiple sclerosis. *Neurology.* 2009; 73: 1394–1398.

121 - Dobson R, Ramagopalan S, Giovannoni G. Bone health and multiple sclerosis. *Multiple Sclerosis Journal* 2012; 18: 1522–1528.

122 - Zorzon M, Zivadinov R, Locatelli L, Giuntini D, Toncic M, Bosco A, et al. Long-term effects of intravenous high dose methylprednisolone pulses on bone mineral density in patients with multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2005; 12: 550–556.

123 - Soilu-Hänninen M, Airas L, Mononen I, Heikkilä A, Viljanen M, Hänninen A. 25-Hydroxyvitamin D levels in serum at the onset of multiple sclerosis. *Mult Scler* 2005; 11: 266–271.

124 - Van der Mei IA, Ponsonby AL, Dwyer T, Blizzard L, Taylor BV, Kilpatrick T, et al. Vitamin D levels in people with multiple sclerosis and community controls in Tasmania, Australia. *J Neurol* 2007; 254: 581–590.

125 - Moen SM, Celius EG, Sandvik L, Brustad M, Nordsletten L, Eriksen EF. Bone Turnover and Metabolism in Patients with Early Multiple Sclerosis and Prevalent Bone Mass Deficit: A Population-Based Case Control Study. *Plos One* 2012; 7(9): e45703.

126 - Sundstrom P, Salzer J. Vitamin D and multiple sclerosis: timing of sampling, treatment and prevention. *Biomark Med* 2013; 7: 193–195.

127 - Myhr KM. Vitamin D treatment in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 2009; 286: 104–108.

128 - Weinstock-Guttman B, Mehta BK, Ramanathan M, Karmon Y, Henson LJ, Halper J, et al. Vitamin D and multiple sclerosis. *Neurologist*. 2012; 18:179–183.

129 - Ascherio A, Munger KL, White R, Kochert K, Simon KC, Polman CH, et al. Vitamin D as an early predictor of multiple sclerosis activity and progression. *JAMA Neurol* 2014; 71: 306–314.

130 - Triantafyllou N, Lambrinouadaki I, Thoda P, Andreadou E, Kararizou E, Alexandrou A, et al. Lack of association between vitamin D levels and bone mineral density in patients with multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 2012; 313: 137–141.

131 - Riise T, Nortvedt MW, Ascherio A. Smoking is a risk factor for multiple sclerosis. *Neurology* 2003; 61:1122–1124.

132 - Brot C, Jørgensen NR, Sørensen OH. The influence of smoking on vitamin D status and calcium metabolism. *European Journal of Clinical Nutrition* 1999; 53: 920-926.

133 - Kassi EN, Stavropoulos S, Kokkoris P, Galanos A, Moutsatsou P, Dimas C, et al. Smoking is a significant determinant of low serum vitamin D in young and middle-aged healthy males. *Hormones – International Journal of Endocrinology and Metabolism* 2015; 14: 251-250.

134 - Wingerchuk DM. Environmental Factors in Multiple Sclerosis: Epstein-Barr Virus, Vitamin D, and Cigarette Smoking. *Mount Sinai Journal of Medicine* 2011; 78: 221-230.

135 - McLernon DJ, Powell JJ, Jugdaohsingh R, and Macdonald HM. Do lifestyle choices explain the effect of alcohol on bone mineral density in women around menopause? *Am J Clin Nutr* 2012; 95: 1261-1269.

136 - Paccou J, Edwards MH, Ward K, Jameson K, Moon R, Dennison E, et al. Relationships between bone geometry, volumetric bone mineral density and bone microarchitecture of the distal radius and tibia with alcohol consumption. *Bone* 2015; 78: 122-129.

137 - Weinstock-Guttman B, Hong J, Santos R, Tamaño-Blanco M, Badgett D, Patrick K, et al. Interferon-beta modulates bone-associated cytokines and osteoclast precursor activity in multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2006; 12: 541–550.

138 - Shuhaibar M, McKenna MJ, Au-Yeong M, Redmond JMT. Favorable effect of immunomodulator therapy on bone mineral density in multiple sclerosis. *Irish Journal of Medical Science* 2009; 178: 43-45.

139 - Abraham AK, Ramanathan M, Weinstock-Guttman B, Mager DE. Mechanisms of interferon- β effects on bone homeostasis. *Biochemical Pharmacology* 2009; 77: 1757–1762.

140 - Ishii M, Egen JG, Klauschen F, Meier-Schellersheim M, Saeki Y, Vacher J, et al. Sphingosine-1-phosphate mobilizes osteoclast precursors and regulates bone homeostasis. *Nature* 2009; 458: 524–528.

141 - Sato C, Iwasaki T, Kitano S, Tsunemi S, Sano H. Sphingosine 1-phosphate receptor activation enhances BMP-2-induced osteoblast differentiation. *Biochem Biophys Res Commun* 2012; 423: 200–205.

142 - Urano W, Furuya T, Inoue E, Taniguchi A, Urano T, Kotake S, et al. Associations between methotrexate treatment and methylenetetrahydrofolate reductase gene

polymorphisms with incident fractures in Japanese female rheumatoid arthritis patients.

Journal of Bone and Mineral Metabolism 2009; 27: 574–583.

143 - Van Staa TP, Leufkens HGM, Abenhaim L, Zhang B, Cooper C. Oral corticosteroids and fracture risk: relationship to daily and cumulative doses. Rheumatology 2000; 39: 1383-1389.

144 - Van Staa TP, Leufkens HGM, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a metaanalysis. Osteoporosis International 2002; 13: 777–787.

145 - Tuzun S, Altintas, Karacan I, Tangurek S, Saip S, Siva A. Bone status in multiple sclerosis: beyond corticosteroids. Mult Scler 2003; 9: 600–604.

146 - A. Dovio, L. Perazzolo, G. Osella et al. Immediate fall of bone formation and transient increase of bone resorption in the course of high-dose, short-term glucocorticoid therapy in young patients with multiple sclerosis. Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism 2004; 89: 4923–4928.

147 - Pack AM, Walczak TS. Bone health in women with epilepsy: clinical features and potential mechanisms. International Review of Neurobiology 2008; 83: 305-328.

148 - El-Hajj Fuleihan G, Dib L, Yamout B, Sawaya R, Mikati MA. Predictors of bone density in ambulatory patients on antiepileptic drugs. Bone 2008; 43: 149–155.

149 - Svalheim S, Røste LS, Nakken KO, Taubøll E. Bone health in adults with epilepsy. Acta Neurol Scand Suppl 2011; 191: 89–95.

150 - Swaminathan R. Biochemical markers of bone turnover. Clin Chim Acta 2001; 313: 95–105.

151 - Hossein-Nezhad A, Nikoo MK, Mirzaei K, Mokhtarei F, Meybodi HRA. Comparison of the bone turn-over markers in patients with multiple sclerosis and healthy control subjects. *European Journal of Inflammation* 2010; 8: 67-73.

152 - Gupta S, Ahsan I, Mahfooz N, Abdelhamid N, Ramanathan M, Weinstock-Guttman. Osteoporosis and Multiple Sclerosis: Risk Factors, Pathophysiology, and Therapeutic Interventions. *CNS Drugs* 2014; 28: 731–742.



10. ANEXOS

10.1. ANEXO I

MODELO DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

CONSENTIMIENTO INFORMADO – INFORMACIÓN AL PACIENTE

Antes de proceder a la firma de este consentimiento informado, lea atentamente la información que a continuación se le facilita y realice las preguntas que considere oportunas.

Naturaleza:

Se le solicita su consentimiento para su inclusión en un estudio que pretende analizar la reducción de masa ósea en pacientes con Esclerosis Múltiple (EM) con capacidad ambulatoria completa frente a población sana.

El objetivo primario del estudio es identificar si existe un mayor riesgo de reducción de masa ósea en pacientes afectados de EM con capacidad ambulatoria total con respecto a la población sana.

El objetivo secundario es determinar los factores de riesgo relacionados con la disminución de la densidad mineral ósea (DMO) en pacientes con EM con capacidad ambulatoria y el grado de relación de cada uno de estos factores con dicha disminución de la DMO.

El estudio se llevará a cabo en la Unidad de Gestión Clínica Interniveles de Medicina Física y Rehabilitación del Complejo Hospitalario Universitario de Huelva.

Criterios de inclusión en el estudio:

- Pacientes diagnosticados de EM residentes en la provincia de Huelva con EDSS (Escala Expandida del Estado de Discapacidad) menor o igual a 4.5
- No existencia de déficit cognitivo que impida la comprensión del consentimiento para formar parte del estudio.

Criterios de exclusión en el estudio: (la existencia de un criterio ya supone exclusión)

- Pacientes con EDSS mayor a 4.5.
- Pacientes con diagnóstico previo de osteoporosis u osteopenia.
- Pacientes en tratamiento con medicación antirresortiva.
- Pacientes en tratamiento crónico con corticoides orales.
- Pacientes en tratamiento con inmunosupresores.
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes sometidos a exámenes radiológicos durante tiempo prolongado o cualquier motivo que desaconseje la realización de una Densitometría Ósea
- Rechazo a firma de consentimiento.

Criterios de retirada del estudio:

- Revocación del consentimiento informado manifestado por el paciente en cualquier momento del estudio.
- Pérdida del paciente por fallecimiento o traslado de domicilio/centro sanitario que impida la realización de las pruebas necesarias.

Instrumentos de medida

A todos los pacientes seleccionados para el estudio se les formulará un cuestionario al inicio que contendrá los siguientes ítems:

- Edad
- Sexo
- Raza

- Peso
 - Talla
 - Índice de Masa Corporal
 - Fecha del diagnóstico de EM
 - Variedad de EM
 - Número de brotes desde el diagnóstico
 - Existencia o cese de menstruación (mujeres premenopáusicas o postmenopáusicas)
 - Medicación relevante (corticoides, anticonvulsivantes, tratamientos hormonales, etc)
 - Enfermedades concomitantes con posibles efectos musculoesqueléticos (enfermedades autoinmunes, endocrinas, asma...)
 - Tabaquismo
 - Consumo de alcohol
 - Grado de Actividad física
 - Aplicación del Kurtzke Expanded Disability Status Scale (EDSS)
- Para medir las variables clínicas se utilizarán los siguientes instrumentos:
- DMO medida mediante resultados obtenidos en DXA
 - Grado de discapacidad valorado mediante la escala EDSS (escala ordinal)
 - Niveles 25-OH vit D, Calcio sérico, osteocalcina, DPD, PTH, Fosfatasa Alcalina mediante valores analíticos
 - Tabaquismo: SI/NO. Número de cigarrillos.
 - Nivel de actividad física: Escala de elaboración propia que divide a los sujetos del estudio en cuatro grupos: Sedentarios/Actividad ligera/Actividad moderada/Actividad intensa.

Importancia:

Parece existir un aumento de prevalencia de Osteoporosis en pacientes que padecen EM en relación a la población general. Diversos factores relacionados con la EM tales como el uso continuado de glucocorticoides, el tiempo de evolución lesional, los niveles bajos de 25-OH vitamina D y la restricción de la movilidad por el déficit físico, podrían provocar una mayor predisposición a una disminución en la densidad mineral ósea.

La EM se ha relacionado con niveles bajos de 25-OH vitamina D y con el tabaquismo. Asimismo los pacientes con EM tienen una mayor probabilidad de sufrir epilepsia, hecho que aumenta notablemente el riesgo de sufrir fracturas. Igualmente la medicación anticonvulsivante parece asociarse a una disminución de la DMO.

Hay resultados contradictorios en los escasos estudios realizados en lo referente a la correlación entre niveles bajos de 25-OH vitamina D y reducción de la DMO. Hay estudios que muestran la existencia de una correlación significativa entre ambas, mientras que en otros no se encontraron diferencias o fueron de significación insuficiente.

Existen varios estudios que parecen demostrar la existencia de una correlación entre un alto grado en la Escala Expandida del Estado de Discapacidad (EDSS) -lo que supone una importante falta de movilidad en pacientes con EM- y una reducción de la DMO, algo que parece lógico por la asociación entre la restricción de la movilidad en grandes discapacitados y la osteoporosis.

Algunos estudios incluso postulan que este mayor riesgo de osteoporosis podría aparecer en pacientes con capacidad ambulatoria completa o con poco tiempo de evolución desde el diagnóstico de EM.

Ninguno de estos estudios, además de obtener resultados desiguales, se ha realizado en nuestro medio, con lo que creemos de gran interés la realización de un estudio que intente identificar si existe un mayor riesgo de reducción de la densidad mineral ósea en pacientes con EM con capacidad ambulatoria total, así como analizar los posibles factores del riesgo de una reducción de la DMO en la población afectada de EM y su mayor o menor grado de relación con la posibilidad de aparición de osteoporosis.

Un mayor conocimiento de los factores de riesgo de reducción de masa ósea en pacientes con EM con capacidad ambulatoria completa puede ayudar a identificar mejor si esta población está expuesta a un mayor riesgo que la población general de sufrir una reducción de la DMO y puede ayudar en la elaboración futura de guías de práctica clínica específicas que contribuyan a la prevención y tratamiento de la osteoporosis en este colectivo de pacientes.

Implicaciones para el donante/paciente:

- La donación/participación es totalmente voluntaria.
- El donante/paciente puede retirarse del estudio cuando así lo manifieste, sin dar explicaciones y sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.
- Todos los datos carácter personal, obtenidos en este estudio son confidenciales y se tratarán conforme a la Ley Orgánica de Protección de Datos de Carácter Personal 15/99.
- La donación/información obtenida se utilizará exclusivamente para los fines específicos de este estudio.

Riesgos de la investigación para el donante/paciente:

Pueden producirse mínimos riesgos en la base a las siguientes intervenciones:

-Extracción sanguínea mediante venopunción: Técnica sencilla que reviste mínimos riesgos que se detallan a continuación:

- Hematoma. Rotura venosa por técnica inadecuada o punciones repetidas. Lo evitaremos con una técnica correcta y no puncionando repetidas veces una misma vena.

- Flebitis.

-Punción arterial. Lo podremos evitar estabilizando la vena para que no se produzcan desplazamientos laterales de la misma durante la punción.

- Infección. Mala técnica aséptica o canalización de una vena durante demasiado tiempo. Por este motivo, la punción de una vía venosa siempre debe ser aséptica.

Técnica a seguir para la correcta venopunción:

1. Selección del sitio de punción.
2. Desinfección de la zona.
3. Preparar y colocar el campo.
4. Colocar el compresor.
5. Utilizar guantes.
6. Estabilización de la vena.
7. Punción

-Realización de Densitometría Ósea o absorciometría de rayos X de energía dual: Mínima exposición a radiaciones. Únicamente se realiza una prueba en cada sujeto de estudio. Las personas embarazadas o sometidas a exámenes radiológicos durante tiempo prolongado serán excluidas del estudio.

Si requiere información adicional se puede poner en contacto con nuestro personal de la Unidad de Gestión Clínica de Medicina Física y Rehabilitación del Hospital Juan Ramón Jiménez en el teléfono: 959016050.

10.2. ANEXO II

APROBACIÓN DEL COMITÉ DE ÉTICA DE INVESTIGACIÓN



Servicio Andaluz de Salud
CONSEJERÍA DE SALUD

D^a M^a VICTORIA ALONSO MARTÍNEZ, Secretaria del Comité de Ética de Investigación de centros de la provincia de Huelva,

CERTIFICA

Que este Comité ha evaluado favorablemente, a propuesta del investigador D. *Carlos Cordero García*, el proyecto titulado:

“Estudio de la reducción de la densidad mineral ósea en pacientes con esclerosis múltiple con capacidad ambulatoria completa”

Código: PI 048/13

Que para la realización y puesta en marcha del proyecto, es necesario que este certificado esté acompañado de la **Conformidad de la Dirección del Centro** de realización.

Y para que así conste, y a efectos de su presentación como Tesis Doctoral ante la Comisión de Doctorado de la Universidad de Sevilla, se acuerda emitir informe **FAVORABLE**.

Lo que firmo, en Huelva, a 25 de septiembre de 2013



M^a Victoria Alonso Martínez