

DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN NIÑOS CON MIELOMENINGOCELE

Doctorando: Miguel Ángel Giráldez Sánchez

CERTIFICADOS



IGNACIO GÓMEZ DE TERREROS, profesor titular de pediatría de la facultad de medicina de la universidad de Sevilla y los doctores Rosario García Jiménez y Mario Mella Sousa

CERTIFICAN:

Que el trabajo titulado "DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN EL MIELOMENINGOCELE" que presenta el licenciado D. MIGUEL ÁNGEL GIRÁLDEZ SÁNCHEZ para optar al grado de DOCTOR EN MEDICINA, ha sido realizado bajo nuestra dirección y reúne las características de originalidad exigidas por la legislación vigente para la consecución de dicho Grado.

Para que así conste, a efectos de su presentación ante el Tribunal que debe juzgarla, firmamos la presente en Sevilla en Octubre del 2004.

Fdo. Prof.I. Gómez de Terreros

Fdo. Dra. Rosario García Jiménez

Fdo. Dr. Mario Mella Sousa

MIGUEL ÁNGEL GIRÁLDEZ SÁNCHEZ, licenciado en medicina y cirugía

CERTIFICA:

Que el trabajo titulado "DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN EL MIELOMENINGOCELE" que presenta para optar al grado de DOCTOR EN MEDICINA reúne las características de originalidad exigidas por la legislación vigente para la consecución de dicho Grado.

Para que así conste, a efectos de su presentación ante el Tribunal que debe juzgarla, firmo la presente en Sevilla en Octubre del 2004.

Fdo. Miguel Angel Giráldez Sánchez

AGRADECIMIENTOS



Al profesor Ignacio Gómez de Terreros, que acogió este proyecto con entusiasmo y por dar siempre su apoyo a cualquier iniciativa de investigación.

A Rosario García, que me ha guiado desde el principio y me ha ayudado en todo lo que estaba y no estaba a su alcance.

A Mario Mella por su ayuda y colaboración en este trabajo.

A Antonio Pérez, por los conocimientos que me ha mostrado sobre esta patología y por su voluntariedad en todo momento.

A todo el equipo del Departamento de Medicina Nuclear que ha dedicado gran parte de su tiempo para que este estudio haya sido posible.

A Aurelio Cayuela, del Servicio de Medicina Preventiva y Estadística, por su asesoramiento en el estudio estadístico.

DEDICATORIA



A MIRIAN, A NUESTRA HIJA
CLARA Y A MI PADRE

GLOSARIO DE ABREVIATURAS

AC	- Acetilcolinesterasa
AFP	- Alfa-fetoproteína
ARF	- Secuencia Activación-Resorción-Formación
BMA	- <i>Bone Mineral Ara Mass</i> (Masa mineral ósea por área)
BMC	- <i>Bone Mineral Content</i> (Contenido mineral óseo)
BMD	- <i>Bone Mineral Density</i> (Densidad mineral ósea)
BMM	- <i>Bone Mineral Mass</i> (Masa ósea mineral)
BMP	- <i>Bone Morfogenetic Protein</i> (Proteína ósea morfogénica)
BMU	- Unidades básicas multicelulares
Brazo-pierna I-D	- Brazo-pierna izquierdo-derecho
BUA	- <i>Broadband Ultrasound Attenuation</i> (Atenuación del ultrasonido de banda ancha)
CC	- Composición corporal
CFH	- Célula formadora de hueso
CFU-GM	- Células o unidades formadoras de colonias de granulocitos y monocitos
CI	- Intervalo de confianza
cm	- Centímetro
CMB	- Cantidad muscular corporal
CMBDA	- Conjunto Mínimo Básico de Datos Andaluz
CMO	- Contenido mineral óseo
CMO+	- Contenido mineral óseo total
CSF	- Factor estimulador de colonias de granulocitos/macrófagos
DE	- Desviación estándar
DXA	- <i>Dual X-ray absorptiometry</i> (Absorciometría Dual de Rayos X)
DEXA	- <i>Dual-energy X-ray absorptiometry</i> (Absorciometría Dual de Energía de Rayos X)
DMO	- Densidad mineral ósea
DMO+	- Densidad mineral ósea total
DTN	- Defectos del tubo neural
EB	- Espina bífida
FCT	- Factor de crecimiento transformante
FDA	- <i>Food and Drug Administration</i> (Administración de Drogas y Alimentos)
FEC	- Factor estimulador de colonias
FETENDO	- <i>FETal ENDOscopy</i> (Endoscopia Fetal)
FGF	- Factor de crecimiento fibroblástico
FNT	- Factor de necrosis tumoral
g	- Gramo
GB	- Gigabytes
GCT	- Glucocorticoides
GH	- Hormona de crecimiento
H.U.V. Rocío	- Hospital Universitario Virgen del Rocío
IGF	- Factor de crecimiento insulín like
IGFBP	- Proteína de unión a los factores de crecimiento insulín like
IL	- Interleukina
IMC	- Índice de masa corporal
L (1-4)	- Vértebra lumbar (1-4)
LA	- Líquido amniótico
LCR	- Líquido cefalorraquídeo
MDMO	- Medición de densidad mineral ósea
mGY	- Miligray

GLOSARIO DE ABREVIATURAS (continuación)

MM	- Mielomeningocele
mm	- Milímetro
MMII	- Miembros inferiores
MMSS	- Miembros superiores
MO	- Masa ósea
mRNA	- Ácido ribonucleico mensajero
NIH	- <i>National Institute Health</i> (Instituto nacional de salud)
OMS	- Organización mundial de la salud
PDGF	- Factor crecimiento derivado de las plaquetas
PTH	- Hormona paratiroidea
PTH-rP	- Proteína relativa a la hormona paratiroidea
QCT	- <i>Quantitative Computerized Tridimensional Tomography</i> (Tomografía computarizada tridimensional)
RNM	- Resonancia nuclear magnética
RR	- Riesgo relativo
FR	- Factor de riesgo
s	- Segundo
SCORE	- <i>Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation</i> (Cálculo Simple Estimado del Riesgo de Osteoporosis)
SNC	- Sistema nervioso central
SOS	- <i>Speed of Sound</i> (Velocidad del Sonido a Través del Hueso)
TAC	- Tomografía axial computarizada
TGF	- <i>Transforming Growth Factor</i> (Factor de Crecimiento Transformante)
T-SCORE	- SCORE en comparación con pico de masa ósea de adultos jóvenes
US	- Ultrasonido
Z-SCORE	- SCORE en comparación con personas sanas de su misma edad y sexo

ÍNDICE



I.	INTRODUCCIÓN	
	I.1 Fisiopatología ósea	
	I.1.1 Anatomía y ultraestructura del hueso	4
	I.1.2 Osteoblasto. Línea celular y funciones	11
	I.1.3 Células de reabsorción ósea	17
	I.1.4 Matriz ósea proteica y proceso de mineralización	25
	I.1.5 Regulación del remodelado óseo	29
	I.2 Mielomeningocele	
	I.2.1 Definición y características	35
	I.2.2 Densidad mineral ósea en el mielomeningocele	47
	I.2.3 Fracturas en el mielomeningocele	49
	I.2.4 Obesidad en el mielomeningocele	51
	I.3 Densitometría ósea	
	I.3.1 Estudio con DXA y bases físicas	52
	I.3.2 Parámetros, valores de referencia e interpretación de resultados	56
	I.3.3 Osteoporosis	58
	I.3.4 Relación densidad ósea y fractura	63
	I.3.5 Indicaciones	67
	I.4 Densidad mineral ósea y cantidad mineral ósea en niños y adolescentes	
	I.4.1 Crecimiento y mineralización	71
	I.4.2 Densidad mineral ósea en la infancia y Adolescencia. Relación con el riesgo de fractura en la edad adulta	72
	I.4.3 Valores	74
II.	JUSTIFICACIÓN	77
III.	HIPÓTESIS	80
IV.	OBJETIVOS	83

V. MATERIAL Y MÉTODO	86
VI. RESULTADOS	98
VII. DISCUSIÓN	134
VIII. RESUMEN	145
IX. CONCLUSIONES	151
X. BIBLIOGRAFÍA	155
XI. ANEXOS	167

INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

I.1 FISIOPATOLOGÍA ÓSEA

I.1.1 ANATOMÍA Y ULTRAESTRUCTURA DEL HUESO

El hueso es un tejido conectivo especializado que junto con el cartílago forma el sistema esquelético. Estos tejidos aportan 3 funciones: 1. Mecánica: soporte y anclaje de musculatura para la locomoción. 2. Protectora: para órganos y médula ósea hematopoyética. 3. Metabólica: como reserva de iones, especialmente calcio y fósforo, para el mantenimiento de la homeostasis sérica, esencial para la vida.

En el hueso, como en todos los tejidos conectivos, los constituyentes fundamentales son las células y la matriz extracelular. Ésta última es particularmente abundante en este tejido y está compuesta por fibras de colágeno y proteínas no colagénicas.

EL HUESO COMO UN ÓRGANO: ORGANIZACIÓN MACROSCÓPICA

Anatómicamente, se pueden distinguir dos tipos de hueso en el esqueleto: Huesos planos (cráneo, escápula, mandíbula) y huesos largos (tibia, fémur y húmero). Estos tipos son derivados de dos tipos distintos de histogénesis, intramembranosa y endocondral, respectivamente, aunque el desarrollo y crecimiento de los huesos largos actualmente involucra a los dos tipos de histogénesis.

En el examen externo de los huesos largos muestra dos ensanchamientos en las extremidades (epífisis), un tubo más o menos cilíndrico en el medio (diáfisis) y una zona intermedia de desarrollo entre ambas (metáfisis). En un hueso largo en crecimiento, la epífisis y la metáfisis, originados por dos centros de osificación independiente, están separados por un cartílago subyacente, el cartílago epifisario (también llamado fisis o placa de crecimiento). Esta galleta de células proliferativas y matriz cartilaginosa es responsable del crecimiento longitudinal del hueso¹. Llega a calcificarse completamente y remodelarse al final del crecimiento. La parte externa de los huesos está formada por una zona gruesa y densa de tejido calcificada, la cortical (hueso compacto), que en la diáfisis encierra a la cavidad medular donde se encuentra la médula ósea hematopoyética. Hacia la metáfisis y la epífisis, la corteza llega a adelgazarse y su interior se rellena de trabéculas calcificadas; éste es el hueso trabecular. Los

espacios englobados en esta trabécula fina están también rellenos de médula hematopoyética y están en continuidad con la cavidad medular de la diáfisis. Las carillas del hueso en las epífisis que forman parte de la articulación son cubiertas por una zona de cartílago articular que no se calcifica.

Existen, por tanto, dos superficies en el hueso que están en contacto con tejidos blandos: una externa (cara perióstica) y otra interna (cara endostal). Estas superficies, el periostio y endostio están constituidas con células osteogénicas organizadas en capas. Tanto el hueso cortical como trabecular están constituidos por el mismo tipo de células y elementos de matriz, pero, con una estructura y función diferentes. La primera diferencia estructural es cuantitativa: 80-90% del volumen del hueso compacto está calcificada, mientras que el 15-25 % en el hueso trabecular se calcifica (el resto se ocupa con médula ósea, vasos sanguíneos y tejido conectivo). El resultado es que el 70-85% de la interface con los tejidos blandos está en la superficie del endostio. Es por todo esto la diferencia funcional entre ambos huesos, las del cortical son fundamentalmente mecánica y de protección y la del trabecular eminentemente metabólica.

EL HUESO COMO TEJIDO: ORGANIZACIÓN MICROSCÓPICA

Matriz ósea y mineral

El hueso está formado por fibras colágenas (tipo I, 90% del total de proteínas), usualmente orientadas en una dirección preferencial, y proteínas no colagénicas. Se encuentran cristales de hidroxiapatita en las fibras colágenas, entre ellas y en el interior de la sustancia fundamental, que tienden a orientarse en la misma dirección de las fibras. La sustancia fundamental está compuesta primariamente por glicoproteínas y proteoglicanos. Estos compuestos altamente aniónicos tienen una alta capacidad de captación iónica y se piensa forman parte importante del proceso de calcificación y de la fijación de los cristales de hidroxiapatita a las fibras colágenas^{1,2}.

Numerosas proteínas no colagénicas presentes en la matriz ósea se han purificado y secuenciado recientemente, pero el papel que juegan sólo se ha determinado de forma parcial. La mayor parte de estas proteínas son sintetizadas por las células formadoras de hueso, pero no todas: un número de proteínas del plasma son absorbidas por la

matriz ósea, como la alfa-HS-glicoproteína, la cual se sintetiza en el hígado².

La orientación preferencial de las fibras de colágena se alternan capa a capa en el hueso del adulto, dándole a este hueso su típica estructura lamelar, la mejor visión captada es con el microscopio electrónico o bajo luz polarizada. Esta organización de las fibras permite conseguir la más alta densidad de colágeno por unidad de volumen del tejido. La capa puede ir paralela a la siguiente si el depósito se hace a lo largo de una estructura plana (hueso trabecular o periostio) o concéntrico si se deposita rodeando algún canal centrado por un vaso sanguíneo (sistema haversiano). Sin embargo, cuando el hueso está siendo formado más rápidamente, no hay organizaciones preferenciales de las fibras de colágeno. Encontrándose por tanto mezcladas aleatoriamente formando el llamado hueso entretejido².

Organización celular en la matriz ósea: Osteocitos

La matriz ósea calcificada no es metabólicamente inerte y se encuentran células (osteocitos) en el interior del hueso en pequeñas lagunas osteocíticas. Fueron inicialmente células formadoras de hueso (osteoblastos) y fueron atrapados por la matriz ósea que ellos produjeron y que posteriormente se ha calcificado. Estas células tienen largos y numerosos procesos celulares ricos en microfilamentos, que están en contacto con procesos celulares de otros osteocitos (gap junctions), o con procesos de células alineadas en la superficie ósea (osteoblastos o células planas del endostio o periostio). Estos procesos se organizan durante la formación de la matriz y antes de su calcificación, generando pequeños canalículos permeables en toda la matriz ósea^{2,3}.

Entre la membrana del plasma del osteocito y la matriz ósea está el espacio periosteocítico. Este espacio existe tanto en la laguna como en el canalículo y se rellena de un fluido extracelular.

El significado fisiológico de este sistema se demuestra con algunos números. La superficie total del hueso de estos canalículos y lagunas es de 1000 a 5000 metros cuadrados en un adulto (comparado con la superficie de 140 m² de los capilares del pulmón). El volumen del líquido extracelular es de 1-1,5 litros y el contenido de calcio de la superficie en los cristales minerales es aproximadamente de 5-20 gramos. El hecho de que la concentración de calcio en el fluido

extracelular es menor que en el plasma sugiere que hay un flujo constante de iones de calcio fuera del hueso.

La morfología de los osteocitos varía de acuerdo a su edad y actividad funcional. Un osteocito joven tiene la mayoría de las características ultraestructurales de los osteoblastos de los cuales derivan, excepto porque ha disminuido su volumen celular y las organelas responsables de la síntesis protéica. Un osteocito viejo, localizado más profundamente en el interior del hueso calcificado, muestra estas disminuciones más acentuadas y además hay un acúmulo de glicógeno en el citoplasma. Estas células se ha visto que son capaces de sintetizar una nueva matriz ósea en la superficie de la laguna osteocítica que puede subsecuentemente calcificarse. El fin de los osteocitos es el de ser fagocitado y digerido junto con los otros componentes del hueso, durante la resorción ósea osteoclástica. Estas células pueden además jugar un papel en la activación local del turnover óseo.

La superficie ósea

La mayor parte del turnover de los tejidos óseos ocurren en la superficie ósea, principalmente en la superficie endostal donde contacta con la médula ósea. Esta superficie es morfológicamente heterogénea, demostrando las actividades celulares específicas envueltas en el remodelado y turnover óseo.

El osteoblasto y la formación ósea

El osteoblasto es el revestimiento celular responsable de la producción de los contenidos de la matriz (colágeno y sustancia fundamental). Se origina de una célula madre mesenquimal. Estos precursores con una estimulación adecuada, sufren una proliferación y diferenciación en preosteoblastos y luego en osteoblastos maduros³.

El osteoblasto nunca aparece o funciona individualmente y siempre se encuentra en grupos de células cuboidales a lo largo de la superficie ósea. Al microscopio electrónico el osteoblasto se caracteriza por un núcleo redondo en la base de la célula (opuesto a la superficie ósea), un citoplasma fuertemente basofílico y un aparato de Golgi complejo situado entre el núcleo y el ápex celular. Está siempre revistiendo la capa de matriz ósea que está produciendo, previa a su calcificación (llamado tejido osteoide). Éste tejido existe debido a un

lapso de tiempo entre la formación de la matriz y su calcificación (periodo de maduración osteoide), que se estima en torno a 10 días. Detrás del osteoblasto pueden encontrarse una o dos capas de células: células mesenquimales activadas y preosteoblastos. A nivel ultraestructural el osteoblasto se caracteriza por la presencia de un enorme y bien desarrollado retículo endoplásmico de cisternas dilatadas con contenido granular denso y un complejo de Golgi grande circular comprimiendo múltiples pilas de Golgi. Los procesos citoplasmáticos en el lado secretor de la células se extienden en la profundidad de la matriz y están en contacto con los procesos de los osteocitos en sus canalículos. Los complejos de unión (uniones gap) son frecuentes entre los osteoblastos. La membrana plasmática es rica en fosfatasa alcalina y han sido descritos receptores de hormona paratiroidea pero no para calcitonina. Además expresa el receptor para estrógenos y vitamina D en su núcleo. Ya al final del periodo secretor, el osteoblasto se convierte en una célula de revestimiento plana o en un osteocito.

El osteoclasto y la reabsorción ósea

El osteoclasto será la célula de revestimiento responsable de la reabsorción. Se encuentra habitualmente en contacto con la superficie ósea calcificada y en el interior de una laguna (laguna de Howship), que es el resultado de su propia actividad resorptiva⁴.

Mecanismo de reabsorción ósea: Las enzimas lisosómicas son sintetizadas activamente por el osteoclasto y son encontradas en el retículo endoplásmico, Golgi y en múltiples vesículas de transporte⁴.

HISTOGÉNESIS ÓSEA Y CRECIMIENTO

Dos son los tipos de histogénesis del hueso: Osificación intramembranosa (huesos planos) y osificación endocondral (huesos largos). La principal diferencia entre ellos es la presencia de una fase de cartílago en la última.

Osificación intramembranosa

En la osificación intramembranosa, un grupo de células mesenquimales en el interior de un área muy vascularizada del tejido conectivo embrionario inicia su división y diferenciación directamente hacia preosteoblastos y posteriormente a osteoblastos. Estas células

sintetizan la matriz ósea con las siguientes características: 1. Las fibras colágenas no están orientadas preferencialmente pero aparecen como haces irregulares. 2. Los osteocitos son más largos y extremadamente numerosos. 3. Se demora la calcificación y no lo hace de una forma ordenada sino irregularmente. Ese tipo de hueso se llama hueso entretejido (woven bone)². En la periferia, las células mesenquimales continúan diferenciándose, siguiendo los mismos pasos. Los vasos sanguíneos incorporados entre este hueso trabecular formarán la médula ósea hematopoyética. Más tarde, este hueso se remodelará siguiendo la secuencia ARF (activación-resorción-formación) y será reemplazado progresivamente por hueso maduro laminar².

Osificación endocondral

Formación del modelo cartilaginoso

Las células mesenquimales siguen una división y diferenciación en precondroblastos y más tarde a condroblastos. Estas células secretan matriz cartilaginosa. Como los osteoblastos, los condroblastos llegan a ser progresivamente embebidos por su propia matriz, donde permanecen en el interior de una laguna y son entonces denominados condrocitos. Pero, a diferencia de los osteocitos, continúan proliferando durante algún tiempo, siendo esto permitido en parte por un cartílago de consistencia parecida a un gel. En la periferia del cartílago (el pericondrio), las células mesenquimales continúan con la proliferación y diferenciación. Esto es denominado crecimiento aposicional¹. Se observa otro tipo de crecimiento en el cartílago, mediante la síntesis de nueva matriz entre los condrocitos (crecimiento intersticial). En la capa de crecimiento, las células aparecen en columnas regulares llamadas grupos isógenos. Más tarde, los condrocitos crecen progresivamente, llegando a ponerse hipertróficos y a morir.

Crecimiento longitudinal e invasión vascular (remodelado)

El cartílago embrionario es avascular. Durante su desarrollo inicial, se forma un anillo de hueso entretejido a partir de osificación intramembranosa en la futura diáfisis media, bajo el pericondrio (entonces el periostio). Justo después de la calcificación de ese hueso, los vasos (precedidos de osteoclastos) lo penetran a él y al cartílago,

aportando soporte sanguíneo que formará la médula ósea hematopoyética.

La placa de crecimiento en un hueso largo en crecimiento muestra desde la zona epifisaria hasta la diafisaria los siguientes procesos: En una zona proliferativa, los condroblastos se dividen activamente, formando grupos isógenos y sintetizando activamente la matriz. Estas células llegan progresivamente a crecer y alargarse, aumentando su laguna y zona hipertrófica y entonces les llega la muerte celular programada (apoptosis). En este nivel de la placa epifisaria, se calcifica selectivamente la matriz del septo longitudinal del cartílago (zona provisional de osificación). Una vez calcificado, la matriz cartilaginosa es reabsorbida, pero sólo parcialmente, por los osteoclastos, y es entonces cuando aparece la invasión de la zona por los vasos. Después de la reabsorción, los osteoblastos se diferencian y forman la capa de hueso entretejido en la parte alta del cartílago del septo longitudinal.

Se produce entonces la primera secuencia ARF completa²: El cartílago se ha remodelado y reemplazado por hueso entretejido. Esta trabécula resultante se denomina esponjosa primaria. Aún abajo en la placa de crecimiento, este hueso es sujeto a más remodelado (segunda secuencia ARF), en la que este hueso entretejido y el remanente cartilaginosa son reemplazados por hueso laminar, llegando a formar lo que se llamará esponjosa secundaria.

Crecimiento en diámetro y modificación de la forma (modelado)

El crecimiento en diámetro es el resultado del depósito de una nueva membrana ósea sobre el periostio que continuará a lo largo de la vida. En este caso, la reabsorción no precede inmediatamente a la formación. La diáfisis media es más estrecha que la metáfisis y el crecimiento del hueso largo destruye progresivamente la parte baja de la metáfisis y la transforma en diáfisis, con un proceso de resorción continuo de los osteoclastos sobre el periostio.

I.1.2 OSTEOBLASTO. LÍNEA CELULAR Y FUNCIONES

Las células formadoras de hueso son por definición las células responsables de la producción del auténtico hueso. El hueso se define como el tejido que se forma por el depósito mineral de iones en el interior de un marco colagénico. El mineral debe de estar en la forma de carbonato de hidroxapatita y el colágeno debe de ser predominantemente colágeno tipo I. Aunque la definición parece suficientemente evidente, excluye un gran número de tejidos mineralizados que durante años se habían agrupado con el hueso verdadero. Algunos ejemplos de esos tejidos mineralizados no óseos son la dentina y el enamel de los dientes, el cartílago calcificado en el desarrollo de la placa de crecimiento de huesos largos, cualquier órgano con una calcificación patológica (p.e. paredes arteriales) o piedras renales. Sin embargo hay algunas formas de hueso ectópico o heterotópico que sí siguen nuestro criterio de hueso verdadero. Estas formas de hueso ocurren frecuentemente después de la cirugía ortopédica o en trastornos del metabolismo.

El término célula formadora de hueso (CFH) puede ser equiparado al de osteoblasto. Es decir, dondequiera que se produzca una formación de hueso auténtico debe de existir una población de osteoblastos.

LINAJE OSTEOBLÁSTICO

Se reconocen tres formas de células del linaje osteoblástico. Estas son, los osteoblastos progenitores (preosteoblastos), osteoblasto maduro y osteocito. Desde un punto de vista filogenético, es conocido que el osteoblasto aparece desde células en la condensación del mesénquima, formando parte del tejido conectivo. Debido a que las células mesenquimales pueden llegar a numerosos tipos de célula, hasta que no llega a diferenciarse en linaje osteoblástico no podemos hablar de células formadoras de hueso.

El preosteoblasto

La célula progenitora destinada a llegar a ser osteoblasto tiene una serie de características que la distinguen. Primero, estas células están físicamente cerca de la superficie formadora de hueso, están presente habitualmente donde los osteoblastos maduros activos están

sintetizando hueso. La mayoría de ellos se encuentran en un tipo de estrato de configuración varias capas celulares distantes a los osteoblastos activos. Segundo, tienen la capacidad de dividirse. Tercero, estas células habitualmente no tienen todavía adquirido la mayoría de las características sintetizadoras de proteínas del osteoblasto maduro.

El preosteoblasto llega a osteoblasto en 2 zonas diferentes: El periostio y el endostio. El preosteoblasto endóstico es esa célula formadora de hueso que está activa en las superficies endocorticales y hueso trabecular. Se derivan a partir de un grupo estromal de células y, a la vez que los grupos hematopoyéticos, rellenan los huecos en la médula ósea. El preosteoblasto perióstico es una de esas células que forma el periostio fibroso alrededor de todos los huesos. Estas células llegan a osteoblasto en la superficie del hueso y aportan además células progenitoras para los fibroblastos en las capas fibrosas. Ambas líneas celulares son autorenovadas, consiguiendo nuevas células osteoprogenitoras a partir de su propia división⁵. La diferenciación de una célula osteoprogenitora en un osteoblasto no es un proceso claro. El osteoblasto expresa todos los genes necesarios para la formación ósea, pero no los expresa todos simultáneamente. Se han intentado diferentes modelos celulares (tanto in vivo como in vitro) para investigar esto⁶. Está claro que en los estadios iniciales del desarrollo óseo hay una proliferación extensiva de células progenitoras con expresión de genes relativos al crecimiento (como c-myc y c-fos). Además durante la fase proliferativa, un número de genes de matriz inician su expresión (p.e., colágeno tipo I, fibronectina y algunos factores de crecimiento como TGF- β). Estos genes permanecen activos durante un número de días y están unidos a genes de productos que se asocian a la materia de la matriz, como fosfatasa alcalina y proteínagla de la matriz. Como la matriz y las proteínas maduradoras de matriz son suprimidas, comienzan a expresarse nuevos productos de genes asociados con la fase de mineralización (p.e. osteocalcina y osteopontina)⁶.

Visto en global, la maduración de un preosteoblasto a osteoblasto maduro es un proceso algo complejo. Los productos genéticos son expresados y reprimidos en diferentes fases y a menos que todas las fases vayan en orden no se forma la matriz ósea normal.

Osteoblasto

Un osteoblasto maduro se obtiene a partir de un preosteoblasto y expresa todas sus funciones diferenciadas para sintetizar hueso. Existe un gradiente de maduración a medida que alcanzan la superficie ósea. Una vez que la alcanza, su función es la de sintetizar y secretar colágeno, proteínas no colagénicas de la matriz y factores reguladores y finalmente mineralizar este hueso. Habitualmente los osteoblastos activos se encuentran en el interior de esa matriz que ellos mismos han sintetizado. Es en el interior de la matriz en el frente de mineralización donde se produce el proceso de crecimiento de cristales de hidroxiapatita³. El frente de mineralización es el frente de avance de la calcificación y habitualmente está a 5-50 micras de la superficie osteoblástica. El área entre los osteoblastos y el frente de mineralización está a menudo definido como filón osteoide. La profundidad y carácter del filón osteoide puede servir para el diagnóstico de algunas enfermedades óseas como osteomalacia.

Osteocito

Es un osteoblasto que ha llegado a enclaustrarse en hueso calcificado. Durante el proceso de formación del hueso, el osteoblasto determina su propio destino calcificándose en una laguna. Aproximadamente el 15% de los osteoblastos eventualmente llegan a osteocitos y, aunque se puede decir que no todos los osteoblastos sobreviven como osteocitos, sí es verdad que todos los osteocitos tienen su origen en los osteoblastos. En el momento de total englobado, la actividad metabólica de la célula disminuye drásticamente como un resultado del déficit en la difusión de nutrientes. La única reserva de nutrientes y gas de intercambio a la que tiene acceso el osteocito es la que se encuentra en los diminutos canales denominados canaliculi. Estos canales son actualmente los remanentes de procesos celulares que se extienden desde el osteoblasto durante la mineralización ósea. Los canaliculi forman una extensa formación de túbulos conectados.

PROCESOS BASE DE LA FORMACIÓN ÓSEA

Maduración de la matriz

Una de las áreas del metabolismo del colágeno menos conocida es ésta de la maduración de la matriz osteoide. Esta alteración de las fibras de colágeno debe ocurrir para que la matriz sirva de soporte en la mineralización. La mejor forma para ilustrarlo es describir el proceso de la formación ósea y la zona de remodelado, en la cual se envuelven tres fases distintas en la síntesis del colágeno y su mineralización. En la primera etapa el colágeno se deposita en una línea rápida y se va produciendo osteoide. En un segundo tiempo la tasa de mineralización estimula la síntesis de colágeno y el ancho del frente osteoide permanece constante. En tercer lugar, disminuye la síntesis de colágeno y la mineralización continua hasta que desaparece la fase de osteoide.

Mineralización

La mineralización de las subestructuras de colágeno es otra función específica del osteoblasto. Aunque no se conocen todos los detalles del proceso, sí se han obtenido ciertos datos, como que el mineral depositado en el hueso calcificado es mayormente como cristales de hidroxapatita carbonatada. Estos cristales recaen alineados sobre las fibras de colágeno y en algunas circunstancias pueden penetrar fibras largas. Se detalla el proceso en el apartado I.1.4.

MECANISMOS DE REGULACIÓN PROPIOS DEL OSTEOLASTO

Esta es una de las áreas más importante y activamente investigada en la actualidad. Es donde la biología molecular, inmunología y las técnicas bioquímicas han ayudado a comprender no sólo los procesos patológicos sino además los procesos normales del metabolismo óseo.

El control de las funciones del osteoblasto ocurren a tres niveles: endocrino, paracrino y autocrino.

El control endocrino está realizado fundamentalmente a través de la hormona paratirioidea (PTH), 1,25 dihidroxicolecalciferol, hormona de crecimiento, glucocorticoides y esteroides gonadales.

Estos agentes son secretados en el torrente circulatorio por las glándulas endocrinas y actúan finalmente en hueso, sin importar la distancia entre el origen y el destino de las mismas. De estas, la PTH y la 1,25 dihidroxicolecalciferol han sido las más estudiadas respecto a la formación ósea. Aunque ambas son responsables de aumento del calcio en sangre, la PTH por estimulación en la reabsorción ósea y la 1,25 dihidroxicolecalciferol por estimulación del transporte de calcio intestinal, se ha demostrado que tienen gran importancia en la formación ósea. Por ejemplo, en el osteoblasto, la PTH media el transporte de ion y aminoácidos, estimula el ciclo adenosina monofosfato, regula la síntesis de colágeno y se ancla a un receptor específico⁷.

El 1,25 dihidroxicolecalciferol también estimula la matriz, síntesis de fosfatasa alcalina, producción de proteínas específicas óseas y se une a un receptor. De hecho, se tiene evidencia directa de que en determinadas condiciones ambos son agentes directos del anabolismo de la masa del esqueleto^{8,9,10,11}.

El control paracrino de la actividad osteoblástica ocurre cuando las células adyacentes producen localmente factores de activación que influyen en la formación ósea. Existen muchos ejemplos en el organismo, sucediendo esto en muchas situaciones como en los estadios iniciales de desarrollo embrionario, el crecimiento de huesos largos o el remodelado que ocurre durante la vida. Hay ejemplos que incluyen el papel del b-FGF en el desarrollo y expresión en los miembros rudimentarios, la producción de TGF- β y BMP-2 por células condrogénicas en la placa de crecimiento y en el callo de fractura y en la producción de interleukinas por osteoclastos en áreas de remodelado óseo².

Por último, la regulación autocrina también ocurre. Factores producidos por los propios osteoblastos son usados para su autorregulación. En el proceso de remodelado. Algunos de estos factores son los de crecimiento insulín-like, IGF-I e IGF-II. Estas moléculas pueden extraerse del hueso y se ha demostrado que tienen actividad de proliferación y estimulación-diferenciación para osteoblastos.

En resumen, los osteoblastos son células complejas que participan en todos los aspectos del metabolismo óseo. Tienen dos funciones: Formar los componentes estructurales del hueso (matriz y

mineral) y producir factores reguladores que influyen tanto la formación como la reabsorción del hueso. Se derivan de una célula progenitora mesenquimal, a través de la expresión de series de genes que son regulados de forma coordinada. Desarrollan receptores que reconocen las hormonas endocrinas y transforman esas señales hormonales en el control de la formación y reabsorción ósea específicamente en su área. La última fase de fenotipo del osteoblasto es el osteocito. Aunque son viables, los osteocitos están completamente encerrados en hueso y tienen una actividad metabólica muy disminuida.

I.1.3 CÉLULAS DE REABSORCIÓN ÓSEA

La célula de la reabsorción ósea por antonomasia es el osteoclasto, aunque hay otras células asociadas a la reabsorción. Estas otras son los osteocitos, monocitos, células tumorales y osteoblastos¹². La reabsorción ósea parece estar caracterizada por cambios degradativos en la matriz ósea, los cuales no se observan alrededor de los osteocitos. Se ha demostrado que los monocitos y los macrófagos degradan el hueso desvitalizado¹³. Esto refuerza la idea de que los monocitos y los osteoclastos tienen un común precursor. De la misma manera, hay células tumorales que se han demostrado que reabsorben hueso desvitalizado, retirando el calcio previamente incorporado.

Aunque el osteoclasto es la célula más importante en la reabsorción, la actividad del osteoclasto debe estar modulada por otras células tales como osteoblastos y células inmunitarias.

MORFOLOGÍA DEL OSTEOCLASTO

Son células únicas y muy altamente especializadas. Se encuentran en la superficie del endostio, en los sistemas haversianos y en ocasiones en la superficie del periostio. No son encontrados habitualmente en superficies óseas normales, pero sí, en áreas de hueso donde hay remodelado, como metáfisis de huesos en crecimiento o en circunstancias patológicas (como tumores). Son grandes, multinucleadas y tienen unos 10 o 20 núcleos. El número de núcleo depende de la especie. Tienen lisosomas, y numerosas mitocondrias pleomórficas. La superficie de la membrana tiene unos campos e invaginaciones que le permiten adherirse al hueso⁴.

MECANISMOS MOLECULARES DE LA REABSORCIÓN ÓSEA

La reabsorción del osteoclasto se consigue por la producción de enzimas proteolíticas e iones hidrógeno en el entorno localizado bajo el borde invaginado de la célula. Los iones hidrógeno son generados en la célula por la enzima anhidrasa carbónica tipo II. Se expulsan a los bordes invaginados por una bomba de protones¹⁴.

También se evacúan los lisosomas y los iones hidrógeno a través de la bomba de protones ATPasa creando un entorno óptimo para las enzimas proteolíticas que degradarán el hueso.

El osteoclasto es una célula móvil. Reabsorbe el hueso formando una laguna y entonces se mueve por la superficie del hueso para reabsorber alguna otra zona más retirada. La célula comienza la reabsorción cuando se detiene.

Algunas enfermedades se producen por trastornos en el mecanismo molecular responsable de la reabsorción ósea, como la osteopetrosis en los niños, donde hay déficit de la isoenzima anhidrasa carbónica tipo II. Los radicales libres también se han visto asociados en la reabsorción.

El anclaje del osteoblasto, gracias a su borde ribeteado, es crucial en este mismo proceso. Para ello la célula cuenta con unas proteínas de membrana llamadas integrinas, y una de las más importantes para la función del osteoclasto es el receptor de vitronectina.

FORMACIÓN Y ACTIVACIÓN DEL OSTEOCLASTO

El osteoclasto viene de células mononucleares hematopoyéticas en la médula ósea. Los precursores osteoclásticos mononucleares pueden circular por la sangre. El precursor prolifera en la superficie endostal, se hace multinuclear, crea su membrana ribeteada y reabsorbe el hueso¹⁵.

APOPTOSIS DEL OSTEOCLASTO

Tan importante como su aparición, es la desaparición del osteoclasto para el remodelado óseo. Se ha sugerido que el osteoclasto sufre una apoptosis a partir del fin de la fase de reabsorción en el proceso de remodelado¹⁶. La apoptosis osteoclástica puede reconocerse por aparición de características morfológicas en la célula, incluyendo la condensación de la cromatina celular. Los fármacos que inhiben la reabsorción como los bifosfonatos o los estrógenos, inducen la apoptosis osteoclástica¹⁶.

REGULACIÓN DE LA ACTIVIDAD OSTEOCLÁSTICA

El osteoclasto se posiciona en la superficie ósea en una cama de células elípticas o fusiformes, las cuales son probablemente miembros del linaje osteoblástico. Cuando se expone a agentes de reabsorción

ósea ese lecho celular se retrae y el osteoclasto insinúa un brazo en ese mismo área, entonces se forma un ribete de membrana y el hueso se reabsorbe en la superficie¹⁷.

HORMONAS SISTÉMICAS

Las hormonas sistémicas PTH, 1,25 dihidroxicolecalciferol y la calcitonina, todas, influyen en la actividad osteoclástica.

Hormona paratiroidea

La PTH estimula la diferenciación del comité de células progenitoras formando osteoclastos multinucleados maduros. Además, activa los osteoblastos preformados para reabsorber el hueso. Sin embargo no aumenta el CFU-GM, la célula más precozmente detectable en el linaje osteoclástico. La activación del osteoclasto es probablemente indirecta, y mediada a través de células del linaje osteoblástico, como las células del lecho¹⁸. La proteína relativa a la hormona paratiroidea (PTH-rP) tiene efectos idénticos sobre los osteoclastos a los de PTH.

1,25 Dihidroxicolecalciferol

Es un potente estimulador de la reabsorción ósea osteoclástica. Como la PTH, estimula al progenitor de los osteoclastos para diferenciarlo. Tiene un efecto similar en los macrófagos policariotas, que no son osteoclastos. Además activa la maduración de osteoclastos preformados, posiblemente por un mecanismo similar a ese de la PTH. 1,25 dihidroxicolecalciferol presenta incluso unos efectos indirectos sobre la reabsorción. Es un potente inmunoregulador. Inhibe la proliferación de células T y la producción de la citoquina interleukina-2. En algunas circunstancias puede modular la producción de interleukina-1 en células con carácter monocítico.

Calcitonina

Es un polipéptido hormonal que tiene un potente efecto inhibitorio de la reabsorción osteoclástica, pero sus efectos son transitorios. El osteoclasto escapa a los efectos de la calcitonina en una exposición continuada¹⁹. Los pacientes tratados por hipercalcemia con calcitonina responderán sólo durante periodos limitados de tiempo (entre 48-72

horas) antes de que baje la hipercalcemia. El "fenómeno de escape" es ocasionado por una regulación a la baja del mRNA para el receptor. La calcitonina causa contracciones citoplasmáticas en las membranas osteoclasticas que se han correlacionado con su capacidad para inhibir la reabsorción²⁰.

Además causa la disolución de los osteoclastos maduros en células mononucleares. Sin embargo, inhibe la formación osteoclastica, tanto la proliferación de progenitores como la diferenciación de los precursores. Los efectos de la calcitonina son mediados por la Adenosina Cíclica Monofosfato.

HORMONAS LOCALES

Pueden ser más importantes que las sistémicas, para la iniciación fisiológica de la reabsorción y de la secuencia normal de remodelado. Debido a que el remodelado ocurre en distintas áreas localizadas del esqueleto, resulta probable que los hechos celulares sean controlados por factores generados en microentornos.

Interleukina-1

Existen dos tipos, la alfa y la beta. Sus efectos sobre el hueso son similares y se unen a los mismos receptores. Activa a los monocitos, osteoblastos y células tumorales. Es un potente estimulador de los osteoclastos. Estimula la proliferación de los progenitores y la diferenciación de los precursores en células maduras. Además activa a los osteoclastos multinucleados maduros de forma indirecta a través de otras células. Estimula la reabsorción osteoclastica y la generación de prostaglandinas.

Linfotoxina y Factor de Necrosis Tumoral (FNT)

Son moléculas que se encuentran relacionadas con la interleukina-1 (IL-1). Muchas de sus propiedades se solapan con la de la IL-1. Comparten el mismo receptor entre ellas, siendo diferente del de la IL-1. Sus acciones sobre el hueso son sinérgicas con las de la IL-1. La linfotoxina se activa por los linfocitos-T y el FNT por macrófagos activados. El FNT es uno de los mediadores de los efectos sistémicos del shock endotóxico. Causa caquexia y supresión de la eritropoyesis. Ambas moléculas estimulan la proliferación de los progenitores

osteoclasticos, causan la fusión de los precursores formando las células multinucleadas y las activan (a través de células en el linaje osteoblástico) para reabsorber el hueso²¹. La linfoxina puede ser un importante mediador de la reabsorción ósea en el mieloma. Las dos sustancias causan reabsorción osteoclastica e hipercalcemia cuando se inyectan o difunden *in vivo*.

Factor Estimulador de Colonias-1 (FEC-1)

El FEC-1 se ha demostrado que es requerido para la formación normal del osteoblasto durante el periodo neonatal. Su variante op/op está disminuida en la osteopetrosis, por lo que la enfermedad puede ser tratada con esta molécula²². El FEC-1 es producido por células estromales en el microentorno osteoclastico.

Interleukina-6

Es una citokina pleiotrópica que tiene efectos importantes en el hueso. Se expresa y secreta por las células del hueso normal como respuesta a las hormonas osteotrópicas como la PTH, 1,25 dihidroxicolecalciferol y la interleukina-1²³. El osteoclasto es la célula con más capacidad de reserva de interleukina-6. Esta molécula es un estimulador débil de la formación de osteoclastos y menos potente que otras interleukinas como la 1, FNT y la linfoxina. Está implicada en la pérdida ósea asociada a la pérdida estrogénica (ovariectomía) en ratones²³.

Interferón Gamma

Es una linfoquina multifuncional producida por los linfocitos T activados. Al contrario que otros productos celulares inmunes inhibe la reabsorción ósea. Su mayor efecto es el de inhibir la diferenciación de precursor a célula madura. Además tiene efectos menos potentes en la proliferación de los precursores osteoclasticos. A diferencia de la calcitonina, no causa contracción citoplasmática en osteoclastos aislados.

Factor de Crecimiento Transformante Beta (FCT- β)

El FCT- β es un polipéptido multifuncional que es producido por células inmunitarias pero también es liberado por la matriz ósea

durante la reabsorción. El FCT- β sólo tiene efectos sobre el osteoclasto. Inhibe la formación de osteoclastos inhibiendo tanto la proliferación como la diferenciación de precursores osteoclastos²⁵. Además inhibe directamente la actividad de los osteoclastos maduros disminuyendo la producción de superóxido, y la acumulación de fosfatasa ácida tartrato resistente. Debido a que el FCT- β tiene un efecto potente en osteoclastos (estimula la proliferación y síntesis de proteínas diferenciadas y aumenta la formación de hueso mineralizado) puede ser un factor pivote en el proceso de remodelado óseo. Al mismo tiempo, trabaja en conjunción con otros factores óseos en la estimulación de osteoblastos y formación eventual de hueso nuevo. Sin embargo, los efectos del FCT- β son complejos y pueden diferenciarse en diferentes especies.

OTROS FACTORES

Retinoides

La vitamina A es un factor demostrado que tiene efecto estimulador directo en los osteoclastos. El exceso de vitamina A puede eventualmente aumentar la resorción ósea in vivo y dar hipercalcemia. No se conoce si tiene efectos fisiológicamente significantes sobre el osteoclasto.

Factor de Crecimiento Transformante Alfa (FCT- α)

El FCT- α es un potente estimulador de la resorción osteoclástica²⁶. Es producido por muchos tumores está relacionado con la reabsorción asociada a cáncer. Estimula la proliferación de progenitores osteoclásticos. Sus acciones son comparables a la del FEC-1. La inyección o infusión de FCT- α aumenta el calcio plasmático in vivo.

Calcio y fosfato neutros

El fosfato neutro inhibe la actividad osteoclástica en el organismo²⁷. El fosfato es una terapia útil en terapias en pacientes con incrementos de la reabsorción ósea, enfermedades como el cáncer o hiperparatiroidismo.

Concentraciones de calcio extracelular elevadas pueden disminuir la actividad osteoclástica, asociando un aumento de las concentraciones de calcio intracelular. Esto sugiere que el aumento de concentraciones de calcio localmente puede ser otro mecanismo que regule la actividad osteoclástica de reabsorción ósea.

Prostaglandinas

Tienen un efecto complejo y múltiple sobre el osteoclasto, dependiendo de las especies. Están unidas a la hipercalcemia y el aumento de reabsorción ósea asociado a inflamaciones crónicas o malignas. Sin embargo sus efectos son confusos. Las prostaglandinas de la serie E estimulan la reabsorción ósea en el organismo. Más allá, algunos factores de reabsorción ósea, en particular factores de crecimiento, parecen mediar sus efectos a través de las prostaglandinas en los huesos de ratón. Las prostaglandinas inhiben la formación de osteoclastos humanos y causa la contracción citoplasmática en osteoclastos aislados del mismo modo que la calcitonina. Sin embargo, las prostaglandinas estimulan la formación de osteoclastos multinucleados en ratones desde los progenitores de la médula. Por tanto, el efecto depende de la especie estudiada.

Leucotrienos

Como las prostaglandinas, son metabolitos del ácido araquidónico que está relacionado con la reabsorción ósea. Son producidos del metabolismo del ácido araquidónico por la enzima 5-lipoxigenasa. Muchos de los leucotrienos se ha demostrado que activan los osteoclastos in vitro y pueden estar relacionados con la reabsorción ósea de tumores de células gigantes²⁸. Los leucotrienos estimulan la reabsorción ósea osteoclástica del organismo.

Hormonas tiroideas

La tiroxina y triyodotironina estimulan la reabsorción ósea osteoclástica del organismo²⁹. Algunos pacientes con hipertiroidismo han presentado aumento de pérdida ósea, aumento de actividad osteoclástica e hipercalcemia. Estas hormonas actúan directamente en la reabsorción osteoclástica.

Glucocorticoides

Inhiben la formación osteoclástica in vitro y la reabsorción ósea osteoclástica del organismo. Son menos efectivos en la inhibición que la parathormona ya que inhiben estimulando citocinas como la IL-1.

In vivo, la administración de glucocorticoides está asociada a aumento de reabsorción. Esto es un efecto indirecto que resulta del efecto de inhibir la absorción del calcio en el intestino. Como consecuencia, estimula la actividad de la hormona paratiroidea y ese hiperparatiroidismo secundario conlleva a la pérdida ósea.

Estrógenos y andrógenos

La pérdida de estrógenos es asociada con el aumento de la reabsorción osteoclástica en los 10 años siguientes a la menopausia. Se ha sugerido que los estrógenos pueden afectar directamente a los osteoclastos³⁰, pero además puede mediar sus efectos indirectamente suprimiendo la producción de la reabsorción por citocinas como la interleukina 1 o 6.

Agentes farmacológicos

Hay múltiples agentes farmacológicos que han sido usados como inhibidores de la reabsorción y útiles en terapias en pacientes con enfermedades asociadas como la hipercalcemia asociada a malignidad. Esto incluye la plicamicina, nitrato de galio o los bifosfonatos. Todos inhiben la actividad osteoclástica, pero, por diferente método.

I.1.4. MATRIZ ÓSEA PROTÉICA Y PROCESO DE MINERALIZACIÓN

La porción más grande del tejido conectivo del cuerpo la forman los huesos. Consiste en una matriz extracelular de proteínas y de células que primero la forman, luego la mineralizan y finalmente la mantiene o envuelve³¹. Al contrario que otros tejidos conectivos, la matriz ósea es fisiológicamente mineralizada con pequeños de cristales de fosfato cálcico llamados hidroxiapatita. En esta dirección, se diría que el mineral del hueso se parece a una forma geológica mineral cristalina denominada dahlite. Es el único tejido conectivo del organismo en el cual hay una regeneración de vida de forma constante como consecuencia del turnover óseo.

Colágeno

El 85-90 % del total de proteínas del hueso son fibras colágenas, fundamentalmente del tipo I, (al contrario que otros tejidos que suelen ser de tipos de colágenos mixtos). El tipo I es la forma más abundante de colágeno del organismo y está distribuido por toda la economía. Las fibras de colágeno óseas son altamente insolubles como resultado de unas uniones covalentes tanto intra como intermoleculares, lo cual lo difiere del que se encuentra en los tejidos conectivos blandos. El pilar de construcción de esta matriz ósea es la molécula de colágeno tipo I, la cual podemos describir como un entrelazado helicoidal triple, superenrollado con dos cadenas alfa-1 idénticas y una, estructuralmente similar pero genéticamente distinta, cadena alfa-2.

Proteínas no colagénicas

Llegan a ser un 10-15 % del total del contenido proteico del hueso. Aproximadamente un cuarto de las proteínas no colagénicas son derivados exógenos, siendo absorbidos o atrapados en el espacio de la matriz ósea³².

Esta fracción está compuesta por proteínas derivadas del suero que son de carácter ácido y que llegan a ser unida a la hidroxiapatita mineral del hueso. Algunas de estas proteínas pueden ser ventajosas para los tejidos (p.e. los factores de crecimiento atrapados como el derivado de plaquetas, puede contribuir a la regeneración del hueso tras la lesión).

La mayor parte de las actividades (+ 50 %) de biosíntesis de matriz directa, por parte del osteoblasto, son orientadas a las moléculas de proteínas no colagénicas. En el siguiente cuadro se exponen las más importantes y su función potencial. (**tabla 1**):

ESTADIO DE MADURACIÓN	PROTEINA	FUNCIÓN POTENCIAL
OSTEOPROGENITORES	Colágeno tipo I	Organización matricial
	Colágeno tipo III	Organización matricial
	Versican	"Capturador de espacio" destinado a hueso
PREOSTEOBLASTOS	Colágeno I, III, versican,	
	Fosfatasa alcalina	Hidroxila fosfatos, Proteína cargadora iones
	Trombospondina	Unión celular, unión factor de crecimiento
	Proteína gla matricial	
	Decorina	Unión al Factor de crecimiento beta
OSTEOBLASTO	Fosfatasa alcalina, trombospondin, decorin	
	Fibronectina	Unión celular
	Osteonectina	Alta y baja afinidad por el Ca^{2+} , unión a apatita y proteína matricial
	Biglycan	Entorno pericelular, unión factor crecimiento
	Osteopontina	Proliferación celular, unión celular
	Sialoproteína ósea	Célula unión, marcador mineralización
	Colágeno tipo I	
OSTEOCITO	Fibronectina, biglycan,	
	Osteocalcina	Unión Ca^{2+} , marcador de turnover óseo

TABLA 1

MINERALIZACIÓN

Se han descrito dos mecanismos para la mineralización, uno que predomina tanto en cartílago calcificado como en hueso entretejido primitivo y el otro en hueso lamelar. En algunas instancias, el cartílago calcificado y el hueso entretejido parece mineralizarse vía vesículas matriciales³³, cuerpos redondeados de membrana que son exocitados desde la membrana plasmática y migran a los espacios de matriz extracelular perdidos. La membrana, rica en lípidos en su interior, de las vesículas llegan a hacer el nidus de formación de cristales de hidroxiapatita y eventualmente la cristalización procede del punto de obliteración de la membrana de la vesícula. En este contexto, la vesícula matricial está en una misión suicida y su muerte acaba en una incrustación mineral. Los osteoblastos secretan componentes matriciales que han sido preorganizados en el interior celular y, una vez secretado, estos paquetes de proteínas matriciales llegan a mineralizarse inmediatamente³⁴. Estas esferitas se aglomeran hasta que una masa mineralizada es formada a través del espacio matricial. La fuerza conductora para esta cascada mineral, una vez iniciada, parece ser el cristal mineral propio que es en principio asociado con las membranas de las vesículas matriciales. La tasa de mineralización tanto en el hueso entretejido como en el lamelar, parece depender de la presencia de moléculas inhibitoras, que en solución parecen regular la cinética del proceso de mineralización³⁵.

La matriz extracelular en los no fetales y más abundantemente en hueso lamelar es empaquetada con fibrinas de colágeno bien alineadas que son decoradas con complejas proteínas no colagénicas. Incluso porque no hay suficiente espacio para ellas o por razones de desarrollo, las vesículas matriciales son raramente vistas en hueso lamelar. En su lugar, la mineralización procede en asociación con las fibrinas matriciales heteropolimérica. De alguna manera aparece mineral asociado con regiones gap alineadas de las fibras, las cuales tienen más hueco para iones inorgánicos que el resto de las estructuras fibrilares. La fuerza conductora para la mineralización es el colágeno óseo y el purificado parece ser un pobre iniciador del depósito de cristal. Consecuentemente, es probable que las proteínas no colagénicas sean responsables en este proceso. El descenso de la mineralización parece ocurrir bajo condiciones de deprivación iónica,

como la osteomalacia, y son completamente reversibles incrementando el pool iónico, disponible para este propósito.

I.1.5 REGULACIÓN DEL REMODELADO ÓSEO

El remodelado es el proceso de crecimiento y turnover óseo. La formación ósea y la reabsorción no ocurren de una forma randomizada a lo largo del hueso: son parte de un mecanismo de recambio por el que el hueso viejo es cambiado por el nuevo. En el esqueleto adulto normal, la formación ósea sólo se produce donde ha ocurrido previamente una reabsorción. La secuencia de procesos en el lugar de remodelado es la secuencia activación-reabsorción-formación (ARF)². Durante la fase intermedia entre resorción y formación (fase de cambio) algunas células macrófago-like, células no caracterizadas mononucleares, se observan en el lugar de remodelado y se forma una línea de "cemento", la cual marca el límite de la reabsorción y actúa como "cemento" entre el hueso viejo y el nuevo. La duración de estas fases ha sido medida: el ciclo completo de remodelado dura aproximadamente entre 3 y 6 meses.

Aunque el hueso cortical es anatómicamente diferente, se remodela siguiendo el mismo principio biológico. El hueso lamelar formado con este sistema da la estructura característica de un sistema haversiano cuando es visto en una sección transversa.

Este proceso involucra un elevado número de actividades y funciones celulares. Es regulado por hormonas sistémicas y por factores locales que afectan tanto a la línea osteoclástica como osteoblástica y ejercen sus efectos en la replicación o indiferenciación celular, el reclutamiento y la diferenciación³⁶. El metabolismo óseo es regulado por polipéptidos (PTH, calcitonina, insulina, hormona del crecimiento), esteroides (glucocorticoides, esteroides sexuales, vitamina D), hormonas tiroideas, así como factores locales. Estos últimos se sintetizan por las células esqueléticas e incluyen factores de crecimiento, citoquinas y prostaglandinas. Los factores de crecimiento son polipéptidos que regulan la replicación y diferenciación celular. Tienen efectos sobre las células de la misma clase (factores autocrinos) o de distinta (factores paracrinos). Las prostaglandinas son actualmente los únicos factores reguladores que no tienen estructura de polipéptido. Los factores de crecimiento se presentan también en la circulación y pueden actuar como reguladores sistémicos en el metabolismo tanto óseo como no óseo, pero el producido localmente tiene una función más directa y posiblemente importante en las células de crecimiento. Las hormonas circulantes pueden actuar

sobre células del esqueleto tanto directa como indirectamente, modulando la síntesis, activación, unión con receptor y proteínas de unión de un factor de crecimiento local, el cual por tiempos estimula o inhibe la formación y reabsorción ósea. Los factores de crecimiento pueden jugar un papel crítico en el ensamblaje de la formación y reabsorción ósea y, posiblemente en la patofisiología de desórdenes óseos.

El proceso de remodelado ocurre en pequeños paquetes celulares llamados unidades básicas multicelulares (BMUs), que transforma al hueso en múltiples frentes óseos³⁶. Este remodelado óseo es modulado parcialmente por citoquinas locales, ocurre por ciclos y es más activo cerca de la cavidad medular. Un cambio en un simple ciclo de remodelado no conlleva a un cambio en la masa ósea. Un remodelado transitorio es una serie de eventos celulares que ocurren cuando hay un cambio en la tasa de remodelado que persiste sólo en un ciclo de remodelado³⁷. Por tanto, no produce cambios en el balance entre la formación y la reabsorción en ningún sitio. Este concepto tiene relevancia clínica porque los medicamentos que afectan el remodelado en el primer ciclo del proceso, no necesariamente causan un cambio permanente en la masa ósea.

Regulación hormonal del remodelado óseo

El metabolismo óseo es regulado por una variedad de hormonas sistémicas que actúan sobre las células de formación y reabsorción óseas, como se ha comentado en apartados anteriores.

La PTH estimula la reabsorción, aunque el efecto no es directo porque el osteoclasto no responde a ella. La presencia de osteoblastos o factores derivados de estos es necesaria para observar su acción de reabsorción. Produce complejos efectos en la formación ósea y puede estimular o inhibir la síntesis de colágeno y matriz³⁸. El tratamiento continuo con PTH produce una inhibición de la formación ósea en el hueso in vitro. Esto ocurre por la inhibición directa de la síntesis de colágeno que ocurre en el nivel transcripcional. En contraste, tratamientos intermitentes producen estimulación de la síntesis de colágeno y la estimulación de la formación ósea. Su efecto anabólico parece mediado por factores locales³⁸. Además de todo lo anterior genera un efecto mitogénico.

La calcitonina inhibe la reabsorción, pero no modifica la formación ósea.

La insulina no regula la reabsorción, pero causa una estimulación marcada en la síntesis de la matriz y formación del cartílago. Además tiene efectos directos estimuladores sobre tejidos óseos y eleva los niveles de IGF-I producidos por el hígado³⁹. Estimula la síntesis matricial, pero a concentraciones fisiológicas no altera la replicación de células óseas. El efecto estimulante en la síntesis de la matriz resulta de la acción sobre la diferenciación del osteoblasto, más que del resultado del aumento del número de células productoras de colágeno.

La hormona de crecimiento (GH) no tiene acciones directas sobre la reabsorción y sus acciones de estimulación directa sobre la formación ósea son de una modesta magnitud. Produce un pequeño estímulo en la producción de los IGF-I por el esqueleto y a través de este factor local puede regular la formación ósea⁴⁰. La GH es necesaria in vivo para el mantenimiento de la normal masa ósea. El efecto in vivo es secundario al incremento de este IGF-I por el hígado y esta molécula es la responsable de sus acciones anabólicas sobre el sistema musculoesquelético. También incrementa la absorción de calcio a nivel intestinal.

Las acciones de la vitamina D (1-25 dihidroxicolecalciferol) son similares a las de la PTH. Estimula la absorción de calcio a nivel gastrointestinal y es necesaria para la correcta mineralización ósea. Estimula la reabsorción ósea y tiene efectos complejos sobre la formación⁴¹. A pesar de ser esencial para el normal crecimiento y mineralización ósea no estimula la formación de forma directa. Lo hace a través de la síntesis de la osteocalcina (sintetizada por el osteoblasto) y de complejas acciones. Inhibe directamente la síntesis de colágeno pero aumenta la unión de los IGF-I a sus receptores en las células del linaje osteoblástico. Además estimula la síntesis de las proteínas de unión a IGF las cuales pueden modificar sus acciones y concentraciones.

Los glucocorticoides (GCT) tienen un marcado efecto sobre el metabolismo mineral. Estimulan la reabsorción in vivo posiblemente porque disminuye la absorción de calcio por un aumento en la secreción de PTH⁴². Esto ocurre en la exposición continua de dicha hormona en

los tejidos óseos. Sin embargo cuando la exposición es directa por los GCT, los esteroides producen efectos inhibidores sobre la reabsorción. Las acciones sobre la formación son complejas. Aunque inducen la diferenciación de células osteoblásticas, sus efectos a largo plazo en el remodelado óseo son el resultado de la inhibición de la reabsorción y formación ósea. Disminuyen la replicación de células óseas, reduciendo el número de unidades celulares de formación-reabsorción. Además afectan a genes centrales de la función del osteoblasto. Hay que añadir que genera un efecto indirecto en la formación ósea y altera la síntesis y la actividad de factores de crecimientos óseos⁴². Tienen un profundo efecto sobre los IGF en los osteoblastos. Inhiben la síntesis de éstos, del número de receptores IGF II y de la expresión de proteínas de unión (IGFBP)-2-5. Activan al TGF- β a la fase de no transducción inhibiendo la acción de esta molécula sobre la replicación celular y síntesis de colágeno.

Las hormonas sexuales son importantes en la maduración esquelética y en la prevención de pérdidas de hueso. Los receptores estrogénicos son expresados pobremente por las células óseas, por ello es difícil demostrar efectos directos de los estrógenos en la formación y reabsorción ósea. In vivo disminuyen la reabsorción, con lo que previenen de la pérdida ósea, aunque sus acciones pueden ser indirectas. Se ha demostrado que están ligados a la síntesis de citoquinas como la interleucina 1-6, las cuales están presentes en el microentorno del hueso y juega un papel en la estimulación de la reabsorción⁴³. La inhibición de su síntesis es importante en el mecanismo de acción de los estrógenos en el descenso de la reabsorción.

Las hormonas tiroideas son necesarias para el normal crecimiento y desarrollo. Actúan primariamente en la formación de cartílago. En contraste no estimulan la síntesis de matriz ósea o la replicación celular, aunque sí estimulan la reabsorción ósea.

Regulación local del remodelado óseo

El hueso es una rica reserva de factores de crecimiento con importantes acciones en la regulación de la formación y reabsorción ósea. Frecuentemente, estos factores son sintetizados por las células esqueléticas, aunque algunas citoquinas son secretados por células estromales y por células del sistema hematológico o inmune⁴⁴.

Los factores insulin-like (IGF) I y II tienen efectos biológicos similares, pero el I es de 4 a 7 veces más potente en el hueso que el II (aunque este último se encuentra en concentraciones óseas más elevadas). Aunque tienen acciones a nivel sistémico tienen un efecto directo y probablemente mayor efecto sobre los tejidos óseos. In vitro aumenta la síntesis de matriz y colágeno óseo y estimula la replicación de células de la línea osteoblástica². El efecto es dual, un incremento en la síntesis de colágeno y un descenso en su degradación es el eje central del mantenimiento de la matriz y masa ósea. Un periodo de infusión corto en humanos genera un efecto anabólico y un incremento en el remodelado. La síntesis de IGF -I es regulada por hormonas y factores de crecimiento, mientras que la II sólo es regulada por factores de crecimiento.

La familia de los TGF- β estimula la replicación de precursores de la línea osteoblástica y tienen un efecto directo estimulador sobre la síntesis de colágeno⁴⁵. Modula la síntesis matricial por varios mecanismos, incrementa el número de células capaces de expresar el fenotipo osteoblástico, así como a través de acciones directas en la función de diferenciación del osteoblasto. Además disminuye la reabsorción, posiblemente induciendo la apoptosis del osteoclasto. Las hormonas que inducen la reabsorción ósea, como la PTH, activan y aumentan la tasa de TGF- β desde el hueso. La TGF- β disponible puede ser la base para la supresión de la reabsorción ósea y el inicio de la fase de formación en el remodelado²⁵.

Los factores de crecimiento fibroblástico (FGF) tanto los ácidos como los básicos estimulan la replicación celular, la cual resulta del incremento de la población de células óseas capaz de sintetizar colágeno óseo. Los básicos son más potentes que los ácidos. Los huesos tratados con FGF sintetizan una cantidad mayor de matriz colagénica porque contienen un gran número de células sintetizadoras de colágeno, pero no por efecto directo de dichas moléculas en la función de diferenciación del osteoblasto. De hecho los básicos inhiben la transcripción del colágeno tipo I en los osteoblastos. Poseen efecto angiogénico, que en asociación con el comentado sobre la replicación de células óseas los implican en el proceso de reparación ósea y formación del callo fractuario. Ninguno modifica la reabsorción, pero los básicos incrementan la expresión de MMP-13, indicando una posible función en la degradación y remodelado del colágeno óseo².

Los factores derivados de las plaquetas (PDGF) inicialmente aislados de las plaquetas, también se sintetizan en tejidos normales o neoformados, lo cual indica que pueden actuar como reguladores locales o sistémicos del crecimiento de tejidos. Los osteoblastos y las células del osteosarcoma expresan los genes tanto del PDGF-A como el B, y tienen el potencial de sintetizar todas las isoformas de PDGF. Tienen la misma actividad que los FGF. Estimulan la replicación celular ósea y, como una consecuencia del incremento de células, los PDGF estimulan la síntesis de colágeno óseo. Sin embargo, no estimulan la diferenciación del osteoblasto e inhibe la aposición de matriz ósea⁴⁶. PDGF-BB, además, estimula la resorción ósea por incremento del número de osteoclastos e induce la expresión de MMP-13 por los osteoblastos.

La síntesis de los PDGF producidos localmente es regulada por factores de crecimiento⁴⁷. La expresión del PDGF-A está ligada al TGF-B y a sí mismo, pero no a hormonas sistémicas. La expresión del PDGF-B es estimulada por TGF-B. No hay proteínas específicas de unión de los PDGF, pero las cadenas PDGF-B se unen a la osteonectina, la cual modifica la actividad de los PDGF disminuyendo sus uniones a receptores específicos.

Hay gran número de otras citoquinas que también actúan sobre las células óseas. Estas incluyen a la interleuquina (IL) 1,4,6 y 11, macrófagos, factores estimuladores de colonias de granulocitos/macrófagos (CSF) y factores de necrosis tumorales (TNF). Tienen importantes efectos en el remodelado óseo y estimulan la resorción ósea fundamentalmente ligada a un reclutamiento de osteoclastos.

La IL-1 tiene efectos complejos en el remodelado y produce una resorción ósea. Incrementa la síntesis de IL-6 por las células estromales y la IL-6 estimula la resorción ósea incrementando el reclutamiento de células de la línea osteoclástica. La síntesis de la IL-1 y la IL-6 es disminuida por los estrógenos⁴⁴.

Los TNFalfa, son importantes en las respuestas de células normales y, en contraste con su efecto inhibitorio en las células tumorales, estimula el crecimiento de células no transformadas. Estimulan la resorción ósea y la replicación de células del hueso. Los CSF actúan en la maduración de los osteoclastos.

I.2 MIELOMENINGOCELE

I.2.1 DEFINICIÓN Y CARACTERÍSTICAS

Los defectos del tubo neural (DTN) y entre ellos el mielomeningocele (MM) forman, con la luxación congénita de la cadera y el pie equino varo congénito, las anomalías más severas y frecuentes del sistema locomotor⁴⁸.

Patología controvertida, porque entraña discusiones no sólo desde el punto de vista ético, filosófico y moral, en cuanto hace relación a la selección de los pacientes susceptibles de tratamiento, sino en cuanto a la conducta, los tratamientos y técnicas utilizados, y en ocasiones frustrante, porque tanto los pacientes, como los padres, los que rodean al enfermo y los mismos médicos nunca logran quedar satisfechos con los dispendiosos, prolongados y costosos tratamientos que requieren estos pacientes.

La espina bífida (EB) es un término genérico que se usa para los trastornos raquímedulares que se engloban como DTN. Éstos, son malformaciones cuyo origen es una falta de fusión de los pliegues y de la formación en el tubo neural, asociado a un mal desarrollo secundario de las estructuras esqueléticas.

EMBRIOPATOGENIA:

La médula espinal tiene su origen en la hojilla externa o ectodermia, de las tres que forman el embrión primitivo. La proliferación y crecimiento celular de esta hojilla da lugar a la placa neural estructurada, está localizada en la parte media de la región dorsal del embrión.

Esta placa, en el curso normal de la evolución, se incrusta dorsalmente, adosándose más tarde sus bordes laterales formando el tubo neural. Este proceso se cumple hacia los 21 días de la gestación. Se inicia en la región torácica y se hace posteriormente en la cefálica y crural. El tubo neural, cefálicamente se continúa con una estructura similar, origen del encéfalo⁴⁸.

La condensación, que también tiene lugar, sincrónicamente, en el mesodermo y la constitución ulterior de las omítoles, origen de las

futuras vértebras, determina la formación del canal óseo - vertebral que rodea, en toda su extensión, el tubo neural.

Hacia el día 30 o 35 del desarrollo embrionario se forman los plexos coroideos y se inicia la formación del líquido cefalorraquídeo, que normalmente circulará a partir de la 6ª a 8ª semana entre el cerebro y el espacio subaracnoideo a través de 4º ventrículo. Esta circulación se encuentra alterada en el MM.

El desarrollo normal del tubo neural, que se ha descrito, no se realiza en el MM: Por razones aún no conocidas, no se lleva a cabo el adosamiento posterior de la placa neural, persistiendo una solución en el tubo neural. Igualmente, el desarrollo de las somitas y el cierre del arco vertebral posterior no se produce. El desarrollo ectodérmico de la piel que cubrirá el raquis puede hacerse normalmente o no. En el primer caso el defecto raquimedular aparecerá cubierto de piel normal y descubierto en el segundo.

La razón por la cual el tubo neural no se una ha sido motivo de discusión por parte de los investigadores incluso se ha llegado a aceptar que este adosamiento sí se lleva inicialmente a cabo, pero que luego nuevamente se escinde y se separa, debido a la presión intraluminal del líquido cefalocefalorraquídeo que determina a esa altura, una verdadera hidromelia^{49,50,51}.

Los defectos neurológicos no se encuentran limitados exclusivamente a la médula espinal. Estos, frecuentemente, van acompañados de anomalías del cerebelo y del tallo cerebral (Chiari tipo II y III) caracterizados por una herniación del cerebro y la protuberancia en el canal medular, a través del agujero magno debido a un exceso de presión del líquido cefalorraquídeo intracerebral⁵¹.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia en DTN es variable a nivel geográfico, produciéndose en los últimos años una disminución importante^{52,53}. EEUU tiene un 0,5-1 por mil recién nacidos vivos de incidencia. En el Reino Unido, en la actualidad, se ha disminuido exponencialmente, pasando del 5 por mil (en los 70) hasta el 0,18 por mil (en nuestros días). En España también ha acontecido este descenso, así ha pasado del 1 por mil en 1980-85 al 0,62 por mil en el periodo 1986-95⁵⁴. Lo más frecuente son las disrafias raquimedulares, que suponen un 55%

de los DTN y la mayor parte de estos son los mielomeningoceles y meningoceles, que presentan un 0,35 por mil recién nacidos vivos.

A nivel local, en la Unidad de EB del Hospital Virgen del Rocío, analizando la población de la provincia de Sevilla, la cual es origen del estudio, se ha determinado un 0,42 por mil recién nacidos vivos de mielomeningoceles en los últimos quince años y un 0,56 por mil de disrafias raquimedulares⁴⁸.

El origen de este descenso es discutido, aunque hay cierto consenso en que uno de los factores de peso que ha influido ha sido el diagnóstico prenatal y la interrupción voluntaria del embarazo^{53,54,55,56}. Cabe añadir otras medidas como la toma de ácido fólico, aún no suficientemente arraigada, que, en el terreno de la prevención primaria, puede reducir el riesgo de padecer EB a dos de cada tres nacimientos de riesgo siendo tomada prenatalmente.

CLASIFICACIÓN

Las disrafias raquimedulares pueden clasificarse en función a su origen embriológico, clínica o al grado de apertura al exterior de las estructuras nerviosas-medulares incluidas las meninges.

Así embriológicamente son anomalías de neurolación primaria y de neurolación secundaria. Clínicamente pueden ser quísticas, planas o pseudotumorales. Y según la exposición de estructuras nerviosas o meníngicas serán abiertos o cerrados.

Las EBs se han dividido clásicamente en los siguientes grupos:

Espina bífida oculta: Deformidad caracterizada por una falla de unión del arco posterior de la vértebra, generalmente no acompañada de trastornos aparentes de los elementos contenidos en el canal vertebral. Se ha empleado, el término, de forma extensa; pero, en estos momentos se limita a aquellas formas en las que hay hallazgo radiológico sin signos clínicos. Puede encontrarse en un 10-15% de la población normal y puede pasar desapercibida durante toda la vida del individuo o ir asociada a trastornos neuromusculares y esqueléticos (lumbalgias o enuresis).

Meningocele: Es la forma quística más benigna. Es una deformidad en la cual existe una solución de continuidad del arco posterior asociada a una herniación de las meninges y la formación de un saco de contenido líquido, no participando, por tanto, estructuras nerviosas. Ocasionalmente va acompañada de deformidades neuromusculares. Ocupa el 25 % de las EB quísticas.

Mielomeningocele: Malformación raquimedular más frecuente y grave de todas. Es una deformidad en la que la hernia de las envolturas de la médula va acompañada de estructuras nerviosas. Se aprecia una tumoración quística cubierta por una delgada membrana meníngea que se desgarrar con facilidad, lo que conlleva un elevado riesgo de infección. Al ser un fallo de neurolación en un porcentaje alto de casos asocia otras malformaciones en todo el Sistema nervioso central, como siringo e hidromielia, quistes dermoides, Arnold-Chiari II, microgirias, holoprosencefalias, y agenesia del cuerpo calloso y del septum interventricular.

ETIOLOGÍA

La etiología del mielomeningocele, así como del conjunto de DTN, corresponde a un modelo multifactorial en el que inciden factores genéticos, nutricionales y ambientales. Aunque en la mayoría de los casos se desconoce su origen. En nuestro medio sólo un 5,7% de los DTN tienen factor etiológico conocido⁴⁸.

Parece seguir un patrón hereditario abigarrado, influenciado por una serie de factores genéticos y ambientales^{57,58}.

La posibilidad de tener un hijo con MM tras el primer hijo con la enfermedad es 10 veces mayor que si no lo hubiera tenido, aunque disminuye a medida que se aleja la relación familiar.

Es excepcional en determinadas razas como negros y orientales.

En ocasiones se asocia a alteraciones genéticas como cromosopatías (trisomía 13 o 18), mutaciones genéticas simples (síndrome de Meckel, Síndrome de Warburg), o tras acciones de agentes teratógenos como ácido valproico, etretinato, talidomida...

Se han determinado mutaciones genéticas que producen alteraciones en el ciclo del ácido fólico, que pueden considerarse factor de riesgo. La mutación 677C/T produce disminución de la actividad enzimática del metiltetrahidrofolato reductasa que genera reducción de traspaso de metilos para la remetilación de la homocisteína, aumentando por tanto esta última en sus niveles y una redistribución de folatos.

Los factores ambientales barajados son: La localización geográfica, las diferentes clases socioeconómicas (más incidencia en las clases bajas y asociadas a desnutrición), las distintas estaciones del año, sustancias teratogénicas (ácido valpróico^{59,60}, carbamacepina), sustancias que alteran el metabolismo de los folatos (barbitúricos, alcohol, anticonceptivos orales...), hipertermia materna en las primeras semanas de gestación y la ingesta insuficiente de ácido fólico y cinc durante el período pre y periconcepcional (fuerte relación con este proceso)^{61,62}.

El ácido fólico es una sustancia no sintetizada en el organismo, y que actúa como cofactor en la producción de nucleótidos en la síntesis de RNA y DNA y dona metilos para el proceso de homocisteína a metionina. Su alteración se produce por un déficit en su ingesta (desnutrición) o por algún trastorno en su proceso de metabolización (p.e. por errores enzimáticos).

DIAGNÓSTICO PRENATAL

La determinación más usada como screening es la de alfa-fetoproteína (AFP) en suero materno entre las semanas 14-18^o de gestación. La AFP es una proteína de origen fetal, exclusivamente, que se puede detectar en el líquido amniótico (LA) desde el primer mes de la gestación, donde su concentración varía en función de la edad gestacional. No es específico (puede asociarse a otras malformaciones fetales y trastornos obstétricos); pero, tiene una sensibilidad del 85% para DTN si su concentración en relación con la edad gestacional es superior a 2 Desviaciones Estándar (DE) de la media⁴⁸.

Para reducir los falsos positivos se emplea una amniocentesis en LA determinando tanto la alfa-fetoproteína como la acetilcolinesterasa (AC). La AC tiene mayor sensibilidad que la primera⁶².

Por tanto ante un aumento de la AFP en suero materno se precisa de una ecografía fetal de alta resolución entre la 17-20ª semana de amenorrea, y si no fuera patológica se realiza amniocentesis para estudio bioquímico del LA de AFP y AC y genético.

El método de imagen no invasivo más práctico y eficaz es la ecografía de alta resolución, que puede alcanzar hasta un 100% de sensibilidad. El diagnóstico se sustenta en la observación de signos directos e indirectos para mielodisrafia⁵⁹.

Signos directos:

- Angulaciones espinales y desestructuración.
- Disrafismo en columna vertebral (imagen en V).
- Pérdida de alineamiento cráneo caudal de la columna vertebral.
- Discontinuidad tegumentaria en la región del disrafismo en los casos de MM abierto.
- Formación sacular líquida o mixta de diferente tamaño⁶⁴.

Signos indirectos:

- Polihidramnios.
- Ventrículomegalia de grado variable
- Signo de la banana, imagen que se observa en fosa posterior por la anomalía de la curvatura del cerebelo.
- Signo del limón, por aplanamiento de los huesos frontales.
- Pie bot⁶⁴.

Valora signos directos, como defectos en estructuras posteriores de las vértebras, e indirectos como el signo del limón (resalte parietofrontal, indica compresión en las suturas por disminución de LCR) o del plátano (borramiento cisterna magna por herniación del cerebelo en el foramen magno) y la disminución de la motilidad en MMII.

La RNM, ha comenzado a usarse en el diagnóstico prenatal, pero presenta dos inconvenientes, por un lado la falta de estudios que determinen la actividad teratogénica de los campos magnéticos y por otro, la distorsión de la imagen por el movimiento fetal. Aunque puede mostrar signos objetivos importantes no parece poder desbancar a la ecografía en la descripción de la lesión y de su nivel.

Es importante acentuar la importancia del diagnóstico prenatal de dicha enfermedad dada la trascendencia social y sanitaria del proceso.

CLÍNICA

En estos pacientes suele acontecer una afectación del SNC, del sistema vésico-intestinal y del sistema motor y sensitivo fundamentalmente en MMII.

Distinguiremos las alteraciones en generales y las dependientes del nivel de la malformación (en subyacentes y suprayacentes a la lesión).

Sistema motor y sensitivo: Depende del nivel de afectación, suele haber parálisis flácida por debajo de la lesión. Cuanto más alta esté localizada la lesión más grave es la parálisis. Puede ser frontal (encefalocele), occipital, dorsal, dorsolumbar, lumbar y lumbosacra⁵⁴. La occipital es incompatible con la vida. La localización más frecuente es la lumbosacra (del 60 al 90 % dependiendo de las series). Es importante determinar la sensibilidad y motilidad ya que orientará el pronóstico. La afectación motora ocasiona alteraciones ortopédicas varias, tanto en pies (pie equino, talo, varo o valgo) y rodillas (genu recurvatum, valgo) como en las caderas (subluxación o luxación). Por esto, es necesario iniciar rehabilitación precoz y preventiva.

SNC: La hidrocefalia. Presente en aproximadamente el 90% de los casos y que requiere a menudo una derivación precoz⁵³. No hay consenso en su mecanismo de producción. El control al nacimiento se realizará con ecografía transfontanelar, que se repetirá seriadamente durante las siguientes semanas para evaluar su actividad además de TAC y RNM. La hidrocefalia puede alterar las funciones superiores (lentitud, alteración témporo-espacial, alteración de la coordinación en MMSS, memoria, concentración, dificultad para las matemáticas, dibujo, etc...).

Otra malformación asociada frecuentemente es el Arnold-Chiari tipo II (60%). Consiste en desplazamiento a través del foramen magno, de la protuberancia, IV ventrículo y vérmix cerebeloso. Se produce parálisis frénica con estridor, diplejía facial, trastornos de la deglución, etc...

Además pueden encontrarse otras alteraciones como microgiria, holoprosencefalia, agenesia del cuerpo caloso, y septum interventricular o la siringo e hidromielia.

Sistema vésico-intestinal: En el funcionamiento vésico-esfinteriano intervienen el sistema parasimpático pelviano y los sistemas simpático lumbar y sacro. El control vesical se conoce como vejiga neurógena o disfunción vésico-esfinteriana neurógena, y puede manifestarse como vejiga hiperrefléxica, hipertónica o hipocontráctil, asociada a un esfínter hipoactivo o hiperactivo⁴⁸.

Igualmente el sistema esfinteriano intestinal también puede encontrarse alterado, aconteciendo un estreñimiento o incontinencia que dependiendo de la función del esfínter anal ocasiona tres posibles formas clínicas de disfunción neurógena intestinal: el ano flácido con predominio de incontinencia, ano flácido con predominio del estreñimiento y ano espástico con tendencia al estreñimiento.

Sistema músculoesquelético: El MM asocia abundantes deformidades esqueléticas, situadas fundamentalmente en columna, cadera, rodilla y pie. Las deformidades de la columna cifosis, lordosis, escoliosis y cifo escoliosis pueden estar en conjunción con anomalías congénitas del cuerpo vertebral, inestabilidad local, hidromielia y/o estrechamiento de la médula espinal con incremento del déficit neurológico. La función de la articulación de la cadera frecuentemente está alterada. Dos factores pueden motivar esta disfunción: un trastorno motor, secundario a la lesión neurológica y a la pérdida de la congruencia articular, bien sea en forma primaria o secundaria, ésta última por imbalance muscular. La luxación de la cadera en el MM puede ser congénita, o debido a un disbalance muscular crónico. No es raro hallar deformidad en aducción y flexión de la cadera, alteraciones angulares y rotaciones del cuello femoral o coxa valga y anteversión. En la rodilla estas deformidades generalmente son secundarias al trastorno muscular que existe por el daño en la médula espinal. Las deformidades más comunes son: hiperextensión o recurvatum, flexión y deformidades en valgo y varo. Por último, a nivel distal, la patología encontrada es el pie flácido o con deformidad dúctil, deformidad en equino, en equino varo, deformidad en calcáneo - varo, pie convexo congénito, astrágalo vertical o deformidad en cavo con garra de los dedos⁴⁸.

MANEJO Y CUIDADOS

Se necesita de un equipo multidisciplinario, formado por especialistas en obstetricia, diagnóstico por imágenes, neonatología, pediatría, neurocirugía, ortopedia, urología, psicología, rehabilitación y asistencia social. Este equipo trata de unificar los criterios para el diagnóstico prenatal, seguimiento, decisión del momento y la vía de finalización del parto, y derivación del RN para su tratamiento quirúrgico ulterior. Se encarga del manejo de información entre el equipo y los padres. La contención del paciente y su familia está a cargo de psicólogos especialmente entrenados.

Así mismo es preciso entrenar al niño para alcanzar el máximo de autonomía e independencia, además del control de esfínteres⁵⁹.

Tras el parto el neonatólogo valora el tipo de EB para poder dar una información objetiva precoz a los padres. Debe realizarse una exploración neurológica exhaustiva cumplimentada con ecografía transfontanelar y TAC cerebral.

La actuación neuroquirúrgica debe ser precoz pero no urgente (dentro de las primeras 24-48 horas). El propósito de la cirugía es:

1. Liberar la médula espinal expuesta de sus adherencias a la piel.
2. Cerrar la médula "abierta", de modo que tome la forma cilíndrica habitual.
3. Reponer las cubiertas: meninges músculos y piel.
4. Cerrar adecuadamente la piel por encima del defecto.
5. Reconocer y explorar durante la cirugía otras malformaciones asociadas al MM⁶⁵.

Existen 2 momentos quirúrgicos:

Tratamiento prenatal⁶⁶: Para aquellos problemas que ocasionan un deterioro progresivo e irreversible en el feto inmaduro que tendría que esperar semanas para el tratamiento postnatal.

Existen 2 opciones:

A - Cirugía a útero abierto: A través de una laparotomía a la madre se expone parte del feto al exterior. Tiene como desventajas

una tasa elevada de morbilidad fetal y mortalidad materna e implica el parto por cesárea en los embarazos siguientes, en prevención del riesgo de ruptura uterina; pero brinda una cirugía correctiva cuidadosa tal como se haría en un RN.

B - Endoscopia fetal: es el procedimiento más innovador, también llamado FETENDO (FETa/ENDOScopy). La selección del feto que puede beneficiarse con cirugía prenatal exige un diagnóstico de certeza de la malformación que dificulta o detiene el desarrollo del SNC, sin otras malformaciones graves asociadas y en un momento en el que aún sea posible revertir o detener la evolución hacia el deterioro.

En forma experimental se ha comenzado a tratar por el Dr. Bruner y cols en Nashville, Tennessee, EEUU; en dichos centros se utilizan como criterios de selección: la presencia de lesión alta, no mover las extremidades inferiores en las sucesivas exploraciones ecografías, no tener signos graves de hidrocefalia (diámetro ventricular menor de 20 mm) no presentar otras malformaciones y no superar las 25 semanas de gestación.

Este límite se fundamenta en que cerrando el defecto después de las 20-28 semanas de gestación no alteraría el curso clínico, los fetos con MM tienen movimientos tempranos de las piernas que están frecuentemente ausentes tras el nacimiento a término, sugiriendo pérdida de la función intraútero⁶⁷.

Esta cirugía brinda considerables beneficios: Control de la hemorragia operatoria, menor manipulación fetal, menor dilatación ventricular y mejor situación ortopédica que la esperable por el nivel de la lesión. El cierre del defecto puede prevenir el desarrollo de la malformación de Chiari tipo II.

Corrección neonatal después del parto a término: Es la técnica más difundida y en la que mayor experiencia se tiene hasta el momento; siendo favorecida además, por la situación socioeconómica actual⁵⁹.

A veces en este mismo acto quirúrgico se realiza la derivación ventrículo-peritoneal de LCR (por la hidrocefalia). Si no se realiza dicha derivación, será conveniente seguimiento clínico del crecimiento del perímetro craneal y de la presión de la fontanela, hasta su estabilización.

Posteriormente se debe realizar una ecografía abdominal, urocultivos seriados y cistografía para descartar anomalías, estudiar las vías urinarias, controlar el posible reflujo vesicoureteral, determinar la morfología vesical y el residuo postmiccional.

Dentro de los primeros días de vida es necesario, además, la valoración y tratamiento por los especialistas en rehabilitación, ya que es fundamental prevenir los desequilibrios musculares y corregir las deformidades antes de que se instauren. Principalmente en el pie equinvaro, donde se requieren vendajes correctores desde el periodo de neonato.

SEGUIMIENTO

Dado que suelen acontecer otras muchas alteraciones durante la infancia y adolescencia, se realizará un control específico por un equipo multidisciplinar integrado por los diferentes especialistas anteriormente comentados. Así precisarán revisiones en:

Urología: Se le realizan ecografías renales, cistografías, urodinámicas y estudios de función renal de forma seriada. Dependiendo del trastorno vesical o esfinteriano pueden requerir desde sondajes vesicales intermitentes o tratamiento farmacológico (anticolinérgicos, alfa-adrenérgicos, antibióticos profilácticos...) hasta tratamientos quirúrgicos como la cistoplastia o el esfínter artificial.

Neurocirugía: Es conveniente vigilar los signos de hipertensión intracraneal como aumento de perímetro craneal sobre la normalidad, el abombamiento de la fontanela, cefaleas, vómitos, diplopia o estrabismo. Se practican ecografías transfontanelares y TAC. Para seguimiento de la longitud del catéter de derivación y determinar si precisa de alargamiento se harán radiografías simples de abdomen.

Inmunología: Se ha determinado una alta prevalencia de alergia al latex en niños con EB, en ocasiones superando el 50%⁶⁸. La causa parece ser tanto una exposición repetida, como una predisposición genética⁶⁹. Por ello se realiza un estudio de sensibilidad con Prick cutáneo y determinación de Ig E específica seriada.

Para evitar la sensibilización precoz se debe evitar el contacto con esta sustancia encontrada en los diferentes ámbitos, como durante

las exploraciones complementarias y ambiente hospitalario, las intervenciones quirúrgicas y el hogar.

Digestivo: Tanto el estreñimiento como la incontinencia pueden ocurrir. Por ello, ante todo, es precisa una dieta rica en residuos que regule la consistencia de heces, un hábito de deposición programado y un vaciamiento completo intestinal. Se trata de conseguir un hábito intestinal socialmente aceptable. En el H.U.V. de Rocío de Sevilla se está empleando un programa con cinesiterapia, electroestimulación y biofeedback para control intestinal en enfermos de mielodisplasia⁴⁸.

La incontinencia tiene difícil solución. Se usan métodos de barrera (dispositivos anales de espuma de poliuretano) que son efectivos durante 12 horas, y a través de los cuales los enfermos pueden mantener una vida social más adaptada⁷⁰.

Rehabilitación: El nivel de afectación indicará qué requerimientos terapéuticos serán necesarios para conseguir mejorar la capacidad de deambulación y la independencia. Habitualmente fisioterapia, ortesis y en ocasiones cirugía (para, incluso, prevenir complicaciones).

Traumatología: Dado el alto porcentaje de deformidades halladas en columna, cadera, rodilla y pie, también necesitarán de un control y seguimiento exhaustivo por parte del cirujano ortopeda, quien, junto con el rehabilitador, consensuará el tratamiento conservador de dichas lesiones y determinará, si fuera preciso, el momento y tipo de intervención quirúrgica correctora.

I.2.2 DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN EL MIELOMENINGOCELE

Los infantes con MM poseen una serie de características que pueden estar relacionadas con alteraciones en la mineralización ósea.

Es bien conocido que son niños con una vida ligada al sedentarismo e inactividad física causada por las dificultades deambulatorias. Estos dos factores han sido estudiados en varios trabajos. James y cols⁷¹ observaron que los miembros parálíticos o inactivos en pacientes asimétricamente afectados tenían mayor riesgo de fractura que los miembros activos. Lin y cols⁷² analizaron la densidad mineral ósea (DMO) de los miembros no activos en pacientes con parálisis cerebral y hemiplejía donde determinó una diferencia de entre 5,6%-21%.

Se ha publicado que la inactividad física no sólo causa efecto localmente (Rosenstein y cols⁷³ encontraron una disminución del 31% de la DMO en el radio de los pacientes que no deambulaban con respecto al grupo que sí tenía esa actividad en la mineralización ósea sino que además produce un efecto sistémico en los huesos no afectados directa y focalmente, por la lesión neurológica. (Quan y cols⁷⁴ averiguaron una disminución de la DMO radial en todos los MM de su serie, siendo ésta una extremidad intensamente usada en estos niños).

El déficit neurológico padecido en el MM también se ha establecido como condicionador de la DMO. Henderson y cols⁷⁵ realizaron un estudio en niños con parálisis cerebral obteniendo una DMO en columna lumbar y extremidades proximales de fémur con una desviación estándar inferior a la de niños sin patología.

Por último, se ha sugerido que pudiera haber cierto efecto neuropático directo además como contribuyente a la alteración en la mineralización, aunque los datos recogidos respecto a este punto en la bibliografía son contradictorios^{72,73,76}.

Las características de la DMO en los MM ha sido discretamente estudiada. En la literatura pueden encontrarse fundamentalmente dos trabajos monográficos descriptivos centrados en este aspecto.

El primero de ellos fue realizado por Rosenstein y cols⁷³ en 1986. Estableció un grupo de 80 pacientes con MM (40 de cada sexo), de

entre 1,3 y 21,7 años, 62 blancos y 18 negros. Realizó densitometrías en radio medio y distal (en miembro superior) y tibia y primer metatarsiano (en miembro inferior). Fue un estudio bastante completo, aunque ciertamente limitado al no poseer comparaciones con respecto a valores de normalidad para las zonas y edades medidas. Hicieron fundamentalmente una comparativa entre las distintas áreas y los distintos grupos de pacientes con enfermedad. Obtuvo relación estadísticamente significativa entre la DMO y la edad, entre la DMO (mayormente en miembros inferiores) y el nivel de afectación neurológica (DMO inferior en miembros superiores en los MM torácicos y DMO inferior en miembros inferiores en los MM lumbares). Determinó que la deambulación tiene un efecto significativo en la DMO radio distal, tibia y metatarsiano, aunque no en el radio medio (probablemente porque el uso de la muleta repercute mayormente en esta última porción del radio⁷³). A pesar de lo registrado en adultos, donde la población negra tiene una DMO mayor que los blancos, en su serie no objetiva diferencias significativas entre razas. Respecto al sexo observó que los pacientes femeninos tenían una DMO inferior a la de los masculinos en todas las zonas, aunque sin diferencias significativas. No obtiene relación entre la DMO y fracturas múltiples o entre la DMO y la relación (peso/estatura). Aunque el estado ambulatorio (esfuerzo por soportar peso), y el estado neurológico (esfuerzo muscular) son factores importantes para la DMO, este estudio aboga que el último de los dos es más importante⁷³.

El otro trabajo temático fue el que elaborado por Quan y cols⁷⁴ en 1998 en 35 infantes (18 niños y 17 niñas) de entre 6-19 años. Analizó la DMO en radio distal en todos los casos y aplicó estudios comparativos entre los rangos de normalidad y los diferentes subgrupos que determinó en su población. Como resultado de ello obtuvo que la DMO de radio distal de su serie se encuentra entre -1 y -2 desviaciones estándar respecto a la población normal. Existe un aumento DMO estadísticamente significativo respecto a la edad en los niños pero no en las niñas. La DMO en pacientes con fracturas fue significativamente inferior al resto y no encuentra diferencias significativas entre los subgrupos que mantenían deambulación y los que no (puntos en los que contrasta con el estudio de Rosenstein y cols⁷³).

I.2.3 FRACTURAS EN EL MIELOMENINGOCELE

La fractura es una entidad que genera complicaciones a la hora del manejo del MM. Su incidencia se ha publicado en torno al 11,5-30 % según las series^{77,78,79,80}. Gran parte de las fracturas ocurren en los pacientes de corta edad. Éstos precisan de numerosos procesos quirúrgicos para mejorar su capacidad de deambulación, pero la inmovilización ocasionada por los yesos aplicados postoperatoriamente producen una osteoporosis por desuso, y conlleva en múltiples ocasiones al desarrollo de fracturas patológicas⁸¹. Conforme estos enfermos se van haciendo mayores requieren menos procedimientos quirúrgicos y el nivel de actividad de riesgo también desciende, ocasionando menos fracturas. La inmovilización con yeso produce además unas rigideces articulares que generan mayor posibilidad de rotura ósea debido a la concentración de fuerzas en el hueso osteoporótico adyacente a la articulación. En adición a lo anterior, la ausencia del efecto estimulante del ejercicio, generalmente asociado a la falta de exposición solar son otros de los posibles factores que pueden intervenir en la patogénesis de la osteoporosis en estos pacientes⁸².

Las fracturas suelen ocurrir en la noche, mientras el niño no porta las ortesis y, simplemente se gira en la cama⁸³. Habitualmente no se presenta el dolor y sí inflamación, con hiperemia local. Puede ocasionar, incluso, aumento de temperatura corporal, elevación de la fórmula leucocitaria y de la VSG, lo cual, unido a los síntomas antes mencionados producen problemas de diagnóstico diferencial abriendo el abanico a procesos como osteomielitis, artritis séptica, celulitis o neoplasias⁸³.

Según la zona de fractura cabría mencionar que, las lesiones en *metáfisis* y *diáfisis* en estos pacientes ocurren por mínimos traumatismos y, son a menudo incompletas o impactadas, con periostio intacto. Suelen consolidar rápidamente y con abundante callo óseo. De hecho, en ocasiones puede llegar a producirse confusión por diagnóstico diferencial de infección o de sarcoma, por lo que acaban siendo biopsiadas.

Las fracturas *epifisarias* son otra entidad diferente que acarrea un pronóstico peor⁸⁴. Son menos frecuentes. Suelen producirse por traumas repetidos sobre una galleta fisaria insensible que pueden

inducir un retardo de unión o una parada de crecimiento si se demora el diagnóstico y tratamiento. Se caracterizan por inflamación indolora sin repercusiones sistémicas, con ensanchamiento fisario que llega a desorientar nuevamente, pareciendo una osteomielitis. Cuando aparece hueso subperióstico la imagen asemeja la del sarcoma osteogénico.

Las radiografías son la clave para el diagnóstico, ya que, debido a la parálisis que suelen sufrir, el dolor no sirve como indicador inicial. Las fracturas diafisarias o metafisarias son fácilmente reconocibles, pero en las epifisarias puede haber confusión. Es importante tener en cuenta que suele hallarse un patrón radiológico característico, donde, las separaciones epifisarias pueden ser confusas, suelen mostrar una fisis ensanchada, hay formación de hueso nuevo subperióstica y a menudo la metafisis es irregular y más ancha de lo habitual. Por lo general no tienen problema de consolidación, si bien los puentes periósticos protuyentes son muy comunes en estas lesiones. Es por ello que, si se tiene en cuenta todo lo referido anteriormente, pueden evitarse problemas en su diagnóstico diferencial, así como muchas biopsias y tratamientos antibióticos innecesarios^{80,85}.

Respecto al tratamiento se aconseja que en estos niños se realice una actitud conservadora, excepto en las lesiones de cuello femoral y las epifisarias donde se emplearán agujas de kirschner percutáneas. La inmovilización con yesos, postoperatorios y durante el tratamiento de otros procesos, es la causa más frecuente de lesión ósea en los niños con espina bífida, por lo que su uso debería minimizarse. De tal forma algunos autores recomiendan el uso de férulas-ortesis semirígidas que permitan una inmovilización menos rígida, favoreciendo la consolidación; pero, con cierto menor grado de osteoporosis⁸⁵.

I.2.4. OBESIDAD EN EL MIELOMENINGOCELE

La composición corporal (CC) y las medidas antropométricas en el mielomeningocele han sido tema de interés para pediatras, endocrinólogos y nutricionistas. Son numerosos pues, los estudios dedicados a este tema que pueden hallarse en la literatura.

Habitualmente para describir su CC se han usado diferentes métodos, desde el cálculo del agua intra y extracorporal o la Body Cell Mass hasta el cálculo del K40 o incluso, la excreción de creatinina que se ha empleado más recientemente para calcular la cantidad muscular corporal (CMB).

Respecto a la CC en los infantes con MM se ha publicado que no existen cambios en edades preambulatorias. Aunque, pasado ese periodo de tiempo, se ha observado una mala distribución de líquidos, malnutrición e incluso obesidad asociada a una disminución de la CMB de hasta el 50 % respecto a valores de normalidad^{86,87,88}.

Según Fiore y cols⁸⁸ esta obesidad y malnutrición no está relacionada necesariamente con la ingesta o el nivel de afectación únicamente, sino que puede ser más orientada a una interacción compleja de factores donde juegan un papel fundamental el tandem disfunción neurológica y sistémica.

El aumento de grasa corporal se estima guarda relación con la cantidad de CMB, ya que si se consiguiera elevar la CMB los requerimientos calóricos que se precisarían serían más altos, con lo que el porcentaje graso disminuiría⁸⁶.

En resumen, el sobrepeso es la enfermedad nutricional más frecuente del MM. Esta obesidad infantil y del adolescente es generada por múltiples factores, no es puramente nutricional. Ya que la actividad física eleva la CMB o activa el tejido muscular, y por tanto los requerimientos calóricos, deberían de estimularse sus actividades y habilidades físicas como el ejercicio, el deporte (p.e. natación) o el autodesplazamiento en los MM desde la infancia para luchar contra este factor.

I.3 DENSITOMETRÍA ÓSEA

I.3.1 ESTUDIO CON DXA Y BASES FÍSICAS

CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS DEL EXAMEN

Densitometría radiológica de doble energía (Hologic QDR X-ray 4500W Bone Densitometer)

La densitometría radiológica de doble energía es el método que ha alcanzado mayor difusión para cuantificar la masa ósea. Se han utilizado diversas siglas para su denominación derivadas de la sinonimia empleada en la literatura y por los fabricantes: Dual X-ray absorptiometry (DXA), dual energy X-ray absorptiometry (DEXA), Quantitative digital radiology (QDR).

Principio de funcionamiento:

Los diferentes densitómetros DEXA existentes se basan en el mismo principio: generación de una imagen digitalizada en función de la atenuación de dos haces colimados de rayos X de alta y baja energía de un determinado sector anatómico. Aunque existen diferencias en tipo de filtros, número de detectores y emisores de rayos X, sistema de calibración y algoritmos para la selección de áreas de interés, son estos dos últimos los responsables de que no sean absolutamente equiparables los valores obtenidos por los diferentes densitómetros.

El densitómetro consta de: a) *Unidad de exploración*, integrada por tubo de rayos X, un sistema de detección de radiaciones gamma - que se desplazan sincronizadamente a lo largo de la superficie de exploración donde se sitúa el paciente- un ordenador encargado de gobernar el sistema, producir la digitalización y análisis de imagen y, finalmente aportar los datos densitométricos; b) *Consola de control* provista de monitor de visualización de imágenes, teclado de control del ordenador con videoimpresora y un sistema de conservación de datos.

El sistema de rayos X está formado por un tubo emisor que emite de forma pulsátil 2 haces de 100 y 140Kev colimados. El sistema de generación de imagen se basa en una escala digital proporcional al contaje de radiación efectuado por los cristales de CdWO₄ que posteriormente se refleja en pantalla en una escala de blanco-grises.

El cálculo de la densidad se realiza a través de un proceso matemático que se inicia con la diferenciación del tejido óseo respecto a los tejidos blandos-diferencial de la captación del haz de baja y alta energía-, determinación del área explorada, determinación del contenido mineral, y con el cociente de ambos, la densidad por unidad de superficie.

El procedimiento operativo se inicia con la colocación del paciente en decúbito supino sobre la unidad de exploración, desprovisto de cualquier objeto metálico sobre las áreas a explorar. En el caso de la exploración de la columna lumbar se corrige la lordosis de la misma mediante la elevación de los miembros inferiores sobre un soporte de goma espuma, con una angulación de 45° del fémur respecto al plano de exploración. En el caso de la exploración de la extremidad proximal del fémur se coloca una férula de rotación interna de unos 10° en el pie homolateral para corregir la discreta rotación externa a que está sometida la articulación de la cadera.

Una vez colocado el paciente, se sitúa el eje fuente-detector en la perpendicular a la 5ª vértebra lumbar (unos 2-3 cm debajo del ombligo) o en la zona media femoral con la ayuda de un localizador provisto de una emisión láser; en columna lumbar o cadera respectivamente. Se determina el campo de exploración de unos 15-20 cm de largo y 10-15 cm de ancho, en función del tamaño del paciente, y se efectúa un barrido en líneas (0.5 líneas/mm) con una resolución de 1mm y velocidad de barrido de menos de 21mm/s. (**Tabla 2**).

En la actualidad existen otras técnicas que están adquiriendo cada vez más peso en este campo como son los ultrasonidos (US) y la tomografía computarizada tridimensional (QCT, por sus siglas en inglés, Quantitative Computerized Tridimensional Tomography)⁸⁹. El US no mide la masa ósea. Los parámetros que mide el US son la atenuación o BUA (Broadband Ultrasound Attenuation) y la velocidad del sonido a través del hueso o SOS (Speed of Sound). Si la disminución de la masa ósea es el determinante principal de la osteoporosis y, ésta es medida en gr/cm² por los estudios DEXA, no se puede hacer diagnóstico de osteoporosis con esta técnica. A pesar de ello ha demostrado ser un buen método para predecir el riesgo de fractura, (la FDA aprobó la utilización del US con esta indicación) por lo que podría ser usada como tamizaje para seleccionar candidatos a estudios DEXA⁸⁹. La tomografía computarizada tridimensional brinda

resultados precisos de determinaciones separadas de densidad ósea trabecular y compacta, y posee una resolución espacial alta lo cual permite el análisis "compartimental" de las estructuras óseas, con un coeficiente bajo de variación y dosis mínima de radiación (< 5 mrem). Este método es adecuado para el estudio de la masa ósea. El análisis de la textura ósea puede demostrar la cualidad y resistencia óseas, ya que mide densidad ósea en áreas que pueden verse afectadas por el tamaño de los huesos. Aunque se revela como uno de los métodos más precisos en medición de resistencia ósea y, posiblemente sea en el futuro la base de los criterios del riesgo de fractura, es aun una prueba de costes astronómicos que presenta grandes dificultades instrumentales. Por todo esto, ha sido la DEXA (prueba empleada en esta tesis) la técnica de referencia para el estudio de la masa ósea en la actualidad.

Características	QDR 4500	Observaciones
Fuente	3 ^a generación, sistema de multidetectores consistente en cristales de CdWO ₄ acoplados a diodos de silicio	Mejora la precisión, rapidez y la calidad de la imagen.
Detectores	64	
Control de calidad	2 minutos con representación gráfica de resultados	Permite al operador evaluar la precisión y la estabilidad del equipo.
Cilindro de calibración	Calibración continua, interna y automática	HOLOGIC usa un sistema de calibración interna mediante la comparación de los valores conocidos del estándar con los desconocidos del paciente.
Precisión in vivo: Columna Cadera Antebrazo	0.76% 0.91% 1%	

TABLA 2 Densitómetró Hologic QDR X-ray 4500W Bone. (1^aparte)

Cuerpo completo	1%	
Columna lateral	1%	
Tiempo de scan:		
Columna	15s	
Cadera	15s	
Antebrazo	30s	
Cuerpo completo	180s	
Columna lateral	120s	
Area útil	195cm x65cm	
Energías Rx	140/100	Permite mejor diferenciación entre tejido óseo y tejidos blandos
Enfriamiento tubo	No precisa	
Imagen	Dual y mono energías	Puede elegirse que forma de mostrar la imagen se prefiere.
Software	Windows 95 NHANES Standardized Hip reference database Fracture risk Indication Metal removal Body composition Analysis	
Hardware	Pentium IICPU,6GB disco duro 3.5in 1.44MB floppy drive 17inches monitor con resolución 1280x1024CD ROM	
Exposición:		
Columna	0.05mGy	
Cadera	0.05mGy	
Antebrazo	0.1mGy	
Cuerpo completo	0.015mGy	
Columna lateral	0.35mGy	

TABLA 2 Densitométró Hologic QDR X-ray 4500W Bone. (2ª parte)

I.3.2 PARÁMETROS, VALORES DE REFERENCIA E INTERPRETACIÓN DE RESULTADOS

Parámetros de medida de la masa ósea:

- BMM (Bone mineral mass) o BMC (Bone mineral content): cantidad de hueso mineralizado expresado en gramos.
- BMA (Bone mineral are mass): cantidad de hueso mineralizado por unidad de área expresado en gr/cm² (en la práctica se utilizan las siglas DMO (densidad mineral ósea) o BMD (bone mineral density) para expresar la BMA, también llamada densidad mineral ósea aparente).
- BMD (Bone mineral density): cantidad de hueso mineralizado por unidad de volumen expresado en gr/cm³ (sólo es capaz de medirlo la Tomografía computerizada cualitativa o QCT)

Valores de referencia:

Además de medir la masa ósea de un determinado individuo en términos absolutos permite la comparación de ésta con valores de referencia poblacionales. El equipo tiene incorporadas 2 bases de datos poblacionales:

La de referencia que contiene 1000 scan lumbares (750 mujeres, 730 hombres)⁹⁰. Base de datos realizada en población española (proyecto multicéntrico de investigación en osteoporosis) sobre 2552 (1221 hombres y 1331 mujeres), para columna y cadera.

Permite la realización y aplicación de base de datos propia.

En el informe se presentan además de los datos biográficos del paciente, el coeficiente de variación, los datos del área, contenido mineral (BMC en gramos) y de densidad ósea (gr/cm²), la representación gráfica de su comparación con pico de masa ósea de adultos jóvenes (t-score) y comparación con personas sanas de su misma edad y sexo (z-score).

Interpretación de resultados:

La densidad mineral ósea es un parámetro biológico que sigue una distribución continua en el que resulta difícil establecer un punto de

corte a partir del cual pueda hablarse de una situación anómala o patológica y que permita claramente predecir la aparición de fracturas osteoporóticas y por tanto un umbral de tratamiento. En este sentido, cualquier definición de anomalía en la densidad ósea debería tener en cuenta el nivel de riesgo de eventos adversos asociados a cada valor y el objetivo del diagnóstico, como ocurre con el peso o la masa corporal, la tensión arterial o el nivel de colesterol⁹¹.

Escala T (t-score): la comparación se establece entre la masa ósea (MO) individual y la MO de adultos jóvenes (20-35 años) y sanos del mismo sexo. Esta puntuación se expresa en forma de porcentaje y de número de DS en que ese valor se separa de la media de la MO de los valores de referencia. Se obtiene a partir de la MO del paciente menos el valor medio de la MO en los adultos jóvenes dividido por la DS de la MO de los adultos jóvenes del mismo sexo⁹¹.

Escala Z (z-score): la comparación se establece entre la MO individual y la MO de individuos de la misma edad y sexo. Esta puntuación se expresa en forma de porcentaje y de número de DS en que ese valor se separa de la media de la MO de los valores de referencia. Se obtiene a partir de la MO del paciente menos el valor medio de la MO de individuos de la misma edad y sexo dividido por la DS de la MO de la población sana de la misma edad y sexo⁹¹.

Varios estudios prospectivos y metaanálisis muestran que existe un incremento global del riesgo de fractura por cada descenso en una desviación estándar en la MDMO, estimado entre el 50 y 150% según el lugar de medición. Sin embargo otros factores de riesgo pueden aumentar el riesgo en magnitudes similares o superiores, siendo necesario evaluarlos en todos los casos^{92,93}.

I.3.3 OSTEOPOROSIS

DEFINICIÓN

La osteoporosis es un problema de salud pública que ha recibido una atención creciente en los últimos años, especialmente debido a su relación con las fracturas en los ancianos y al incremento previsible de su importancia relativa dada la tendencia al envejecimiento de la población. Según un análisis de los datos del CMBDA en 1995-96, en Andalucía la hospitalización por fracturas (descartando las causas accidentales) aumenta de forma marcada a partir de los 60 años, de forma que el 91% de las fracturas de cadera en mujeres se producen a partir de los 70 años⁹⁴.

La aparición progresiva de nuevas posibilidades diagnósticas y tratamientos eficaces está modificando el abordaje clínico y plantea claros interrogantes sobre la actitud a seguir en diferentes situaciones clínicas. La medición de la Densidad Mineral Ósea (DMO) se ha desarrollado rápidamente en este contexto con la aparición de diferentes dispositivos diagnósticos, aunque su capacidad para discriminar el futuro riesgo de fractura es limitada y existe controversia entre las distintas guías y conferencias de consenso de Organismos Internacionales que se han publicado.

A continuación se ha tratado de sintetizar la mejor información disponible para la toma de decisiones sobre indicación de densitometría, teniendo en cuenta la complejidad de los factores implicados en el resultado final y las lagunas existentes en la efectividad a largo plazo de las diferentes alternativas.

La osteoporosis se ha definido habitualmente como una condición sistémica progresiva caracterizada por baja masa ósea y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo con el consecuente aumento de la fragilidad ósea y susceptibilidad a la fractura^{95,96}.

Aunque existe coincidencia entre distintos autores y paneles de expertos en los aspectos generales de la definición, pueden encontrarse claras diferencias en la terminología y en algunos aspectos específicos. La mayoría coinciden en que se caracteriza por baja masa ósea (posteriormente se discutirán los patrones de normalidad) y algunos ponen el énfasis en la fragilidad y las alteraciones en el tejido

óseo. El problema es que la fragilidad es difícilmente medible, mientras que la densidad sí lo es, lo que probablemente ha motivado una mayor utilización e influencia de ésta última en la práctica clínica⁹⁷.

Recientemente, los *National Institutes of Health (NIH)* de EEUU han publicado una conferencia de consenso sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis⁹⁸. Proponen definirla como una alteración esquelética caracterizada por fortaleza ósea comprometida, predisponente a un mayor riesgo de fractura. La fortaleza ósea refleja la integración de dos aspectos principales: densidad ósea y calidad ósea. La densidad ósea se expresa en gramos de mineral por área o volumen y en un individuo concreto se determina por el pico de masa ósea y la cantidad de pérdida de hueso. La calidad ósea se refiere a la arquitectura, recambio, acumulación del daño (p.e. microfracturas) y mineralización. Una fractura ocurre cuando una fuerza o trauma impacta en un hueso osteoporótico. Por tanto, la osteoporosis es un factor de riesgo significativo de fractura y debe hacerse la distinción entre factores de riesgo que afectan al metabolismo óseo y factores de riesgo de fractura.

También cabe distinguir entre osteoporosis primaria o secundaria, dadas las diferencias en su abordaje terapéutico y de seguimiento. Se entiende como primaria cuando no existen otras condiciones, tratamientos o enfermedades que la motiven, como la inducida por glucocorticoides, hipogonadismo, malnutrición etc.

Siguiendo esta definición, cabe señalar que en la actualidad no hay medidas precisas de la fortaleza ósea y que la DMO se utiliza como estimador. En la práctica, existe una amplia aceptación de la definición de un grupo de estudio de la Organización Mundial de la Salud que se basa en comparar la DMO con una referencia tomada en cadera de mujeres jóvenes sanas y de raza blanca, como patrón de normalidad⁹⁹. Esto da lugar a que la medición en cadera es la que tiene una mejor significación para la aplicación de la técnica. Esta definición se propuso con la intención de ser utilizada principalmente con fines epidemiológicos y en el ámbito preventivo para valorar diferencias en la masa ósea en mujeres a nivel poblacional con aquella deseable, tomando como patrón el pico de masa ósea en una población sana de referencia. El panel de la OMS planteó que estas categorías no deben servir para tomar decisiones terapéuticas y no está clara su aplicación a hombres, niños y diferentes grupos étnicos. Dada la dificultad de estandarizar esta medida entre diferentes equipos y lugares de

medición, existe una considerable controversia entre los expertos sobre la continuidad de su utilización. En los últimos años algunas organizaciones han tratado de establecer estándares de comparabilidad de diferentes dispositivos y sitios de medición para evaluar el riesgo de fractura, aunque aún no existe suficiente experiencia ni validación^{100,101}.

UMBRALES DIAGNÓSTICOS

Existen diferentes puntos de vista sobre la delimitación de niveles de normalidad de la medición de DMO (MDMO), dado que el proceso de deterioro del tejido óseo y la historia natural de la enfermedad se desarrollan de forma paulatina, sin hacerse clínicamente manifiesta hasta las fases finales. Por una parte, algunos autores consideran que la pérdida de masa ósea es parte del proceso normal de envejecimiento y que sólo puede considerarse patológica en casos muy específicos¹⁰².

Por otro lado, la opinión generalizada es que la pérdida de masa ósea con la edad puede evitarse y que los valores deberían mantenerse lo más próximos posible a los máximos alcanzados entre los 20-30 años⁹⁸.

Este es el criterio seguido en la actualidad por la mayoría de autores y organizaciones, siguiendo la definición del informe de la OMS antes comentado. Osteopenia y osteoporosis se definen comparando la densidad ósea de un individuo con la media de una población de referencia de mujeres jóvenes sanas y de raza blanca, mediante la puntuación T (número de desviaciones estándar en que se diferencia de la media), según los valores expresados en la siguiente (tabla 3):

Definiciones de la OMS de osteoporosis y Osteopenia	
Valor de la densidad ósea en relación a la media de una población de referencia de adultos jóvenes	Clasificación
Dentro de 1 DE (Desviación estándar)	Normal
Entre -1 y -2.5 DE	Osteopenia
> - 2.5 DE	Osteoporosis
> - 2.5 DE más fractura no traumática	Osteoporosis clínica o establecida

TABLA 3

A pesar de que su uso está ampliamente difundido, esta clasificación plantea algunos problemas, que deben tenerse en cuenta:

Variación estadística de las medias de la población de referencia. Debido a los pequeños tamaños muestrales, los intervalos de confianza pueden ser bastante amplios y condicionar importantes errores de clasificación. Algunos autores han analizado la amplitud de los intervalos de confianza utilizando esta definición y sugieren que pueden ser excesivamente imprecisos, de forma que cualquier paciente con un T-score entre -1,7 y -3,3 no podría ser clasificado con certeza como osteoporótico u osteopénico¹⁰³.

Los datos utilizados habitualmente como referencia presentan dificultades de aplicación en algunos grupos étnicos. Estos valores proceden de población blanca y sana residente en EEUU, existiendo serias dudas de que pueda ser aplicada o propuesta como valor idóneo en otras poblaciones con diferente patrón genético y racial. De hecho, algunos estudios muestran la posibilidad de sobrediagnosticar osteoporosis porque el estándar está por encima de la media de la población joven en otras comunidades y se ha propuesto que se utilice una nueva referencia internacional procedente del estudio NHANES III¹⁰⁰, para la medición en cadera, así como la utilización para el diagnóstico de valores absolutos de la MDMO junto a puntuaciones de riesgo estandarizadas para cada edad y lugar de medida.

Aplicando de forma directa la definición, la proporción de población clasificada como osteopénica u osteoporótica aumenta con la edad y alcanza cifras muy elevadas en los ancianos. En un estudio realizado en Suecia¹⁰⁴, el 84% de las mujeres de 70-79 años se encuentra por debajo de -1 DE y el 31% serían clasificadas como osteoporóticas.

Lugar de medición

La medición en la cadera tiene la mejor relación con fracturas de cadera, con un riesgo relativo de 2.6 (95% CI: 2.0,3.5), así como globalmente. La medición en columna vertebral tiene la mejor relación, para una disminución de una desviación estándar de la DMO, con fracturas vertebrales, con un riesgo relativo de 2.3 (95% CI: 1.9, 2.8). Los restantes puntos de medición tienen una relación similar. No existe un solo punto de medición con buena relación con cualquier tipo de fractura⁹¹.

I.3.4 RELACIÓN DENSIDAD ÓSEA Y FRACTURA

EVALUACIÓN GLOBAL DEL RIESGO DE OSTEOPOROSIS Y FRACTURA

Parte de la complejidad en la interpretación de la medición de la densidad mineral ósea (MDMO) se debe a la distinción entre la densitometría como medio diagnóstico de osteoporosis o como herramienta con capacidad para establecer un pronóstico y predecir fracturas. En cuanto al diagnóstico, una medición aislada puede interpretarse como estimador de osteoporosis con las cautelas que se han apuntado y tiene poco significado clínico y práctico si no es en función del riesgo de fractura^{96,105}. El problema estriba en la poca capacidad predictora de este diagnóstico basado en la DMO por la participación e interacción de otros factores causales en la fractura.

La evaluación de los factores de riesgo clínicos es un método para identificar la población con mayor probabilidad de fracturas y se relacionan directamente con la densidad y fortaleza ósea. Existen diversos estudios prospectivos que muestran la importancia relativa de estos factores en la ocurrencia de fracturas osteoporóticas^{106,107,108}.

Entre éstos es importante distinguir entre los factores de riesgo de osteoporosis y los de riesgo de caídas o traumatismos accidentales. En mujeres mayores de 65 años, factores como historia materna o personal de fracturas osteoporóticas, indicadores de mal estado funcional o calidad de vida y consumo de benzodiazepinas o anticonvulsivantes implican un claro aumento del riesgo, independientemente del nivel de DMO. Algunos de ellos pueden actuar sobre la fragilidad ósea y otros sobre el riesgo de caídas. En el estudio de Cummings y cols¹⁰⁶ las mujeres con dos factores o menos y baja DMO tuvieron un RR de 2,6, frente a un RR superior a 10 en aquellas con DMO normal y 5 o más factores.

Debe tenerse en cuenta que en el caso de las fracturas vertebrales los factores de riesgo serían sólo los de osteoporosis, dado que ocurren espontáneamente en la mayoría de los casos sin necesidad de caídas o traumatismos.

Una línea de trabajo interesante es la elaboración de cuestionarios de estimación del riesgo de fracturas a partir de

factores clínicos, como el SCORE (Simple Calculated Osteoporosis Risk Estimation). Está desarrollado y validado a partir de un modelo de regresión logística para determinar el riesgo de osteoporosis y en un estudio realizado obtuvo una sensibilidad del 89 % para detectar osteoporosis antes de realizar la MDMO¹⁰⁹. Se está utilizando en varios centros de Canadá como instrumento de screening para decidir a qué mujeres se debe indicar una densitometría, siendo interesante que un resultado negativo en el cuestionario prácticamente descartaba la existencia de osteoporosis.

En un informe reciente de la Agencia Catalana de Evaluación de Tecnologías Sanitarias¹¹⁰ se revisaron de forma sistemática todos los estudios de factores de riesgo (FR), tanto para hombres como para mujeres, encontrando más de 80 posibles factores estudiados con relación a la osteoporosis y 50 más relacionados independientemente con las fracturas. Las conclusiones coinciden con la mayoría de elementos antes apuntados, proponiendo una guía de indicación de la MDMO en función de la agrupación de factores, como se detalla más adelante (**Tabla 4**). La valoración de los FR y las indicaciones para su manejo no deben ser asumidos sin discusión.

Teniendo en cuenta el coeficiente de variación del equipo DEXA que, en condiciones óptimas, es del 1% y que el cambio medio anual de la masa ósea se estima en un 2%, el intervalo mínimo de medición en la misma persona debe ser superior a 2 años. Si se utilizasen fármacos con más capacidad de modificación de la masa ósea este intervalo podría ser menor.

RIESGO ELEVADO	RIESGO MODERADO	SIN RIESGO
Edad mayor de 70/80 años	Sexo (mujer)	Consumo de cafeína
Bajo peso corporal (IMC < 20Kg/m ²) ¹	Consumo de tabaco (fumador activo)	Consumo de té
Pérdida de peso ²	Menos exposición solar (baja o nula)	Menopausia ⁹
Inactividad física ³	Antecedentes familiares de fractura osteoporótica ⁶	Nuliparidad
Corticoides Excepto inhalados o dérmicos	Menopausia iatrogénica ⁷	Consumo de aguas fluorizadas
Anticonvulsivos	Periodo fértil de menor duración (< 45 años)	Diuréticos tiazídicos
Hiperparatiroidismo primario ⁴	Menarquia tardía (>15 años)	
Diabetes mellitus tipo I ⁴	No lactancia	
Anorexia nerviosa ⁴	Menor ingesta de calcio ⁸ (<500-800 mg/día)	
Gastrectomía ⁴	Hiperparatiroidismo (N/E)	
Anemia perniciosa ⁴	Hipertiroidismo	
Fractura previa osteoporótica ⁵	Diabetes mellitus (tipo II o N/E)	
	Artritis reumatoide	

TABLA 4 Guía para la indicación de la densitometría ósea en la valoración del riesgo de fractura¹¹⁰. (primera parte)

N/E: tipo no especificado

1. IMC índice de masa corporal inferior a $20\text{Kg}/\text{m}^2$ o peso inferior a 40 Kg.
2. Superior al 10 % (respecto al peso habitual de joven o adulto o pérdida de peso en los últimos años).
3. No realizar actividades físicas de forma regular como caminar, subir escaleras, llevar peso, hacer las tareas de la casa o del jardín, u otras.
4. La evidencia científica de que se dispone para estos FR es escasa y de calidad moderada, pero se han clasificado en este grupo porque los resultados de riesgo son importantes y consistentes.
5. La fractura previa no ha sido incluida entre los FR relacionados con una disminución de la MO ya que los estudios revisados no identificaron si se trataba o no de fractura osteoporótica (por trauma mínimo). Sin embargo, parece razonable considerar, a partir de la información disponible, que la fractura previa osteoporótica está asociada a un riesgo elevado de futuras fracturas por trauma mínimo.
6. La fractura de cadera en familiares de primer grado ha sido el FR más estudiado.
7. Por ooforectomía bilateral, radioterapia, citostáticos o bloqueo hormonal.
8. Inferior a 500-850 mg/día (hay que valorar la edad y el sexo del paciente) o bajo/nulo consumo de productos lácteos como la leche (< 1 vaso/día) o el queso.
9. Menopausia sin especificar la causa o por ooforectomía sin especificar uni-bilateral.

TABLA 4 Guía para la indicación de la densitometría ósea en la valoración del riesgo de fractura¹¹⁰ (segunda parte, superíndices)

I.3.5 INDICACIONES

CRITERIOS DE INDICACIÓN DE LA MDMO Y UTILIDAD EN EL MANEJO DE LA OSTEOPOROSIS

La medida de la densidad ósea (MDMO) se utiliza habitualmente en la práctica clínica con los siguientes fines:

- Diagnosticar osteoporosis.
- Proporcionar una estimación sobre el riesgo futuro de fractura.
- Monitorizar los efectos del tratamiento.

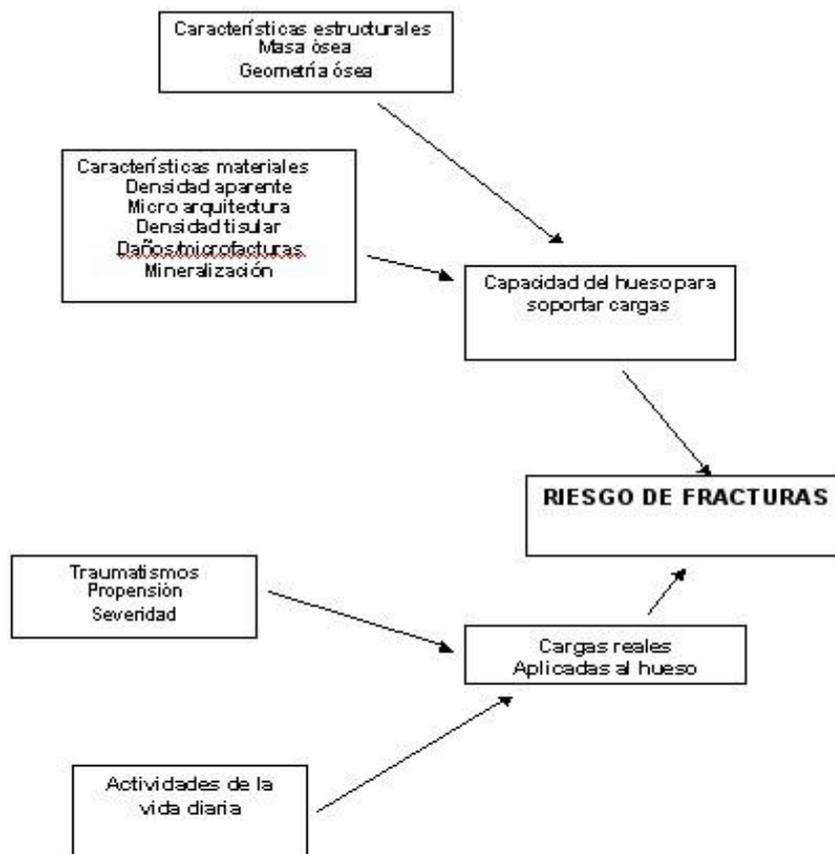
Varios estudios han mostrado que existe un considerable solapamiento en los valores de densidad ósea de mujeres que habían tenido una fractura y las que no, aunque la media era inferior en las primeras. Esto se debe a que la baja masa ósea es sólo uno de los muchos factores de riesgo para la aparición de fracturas osteoporóticas, condicionando que los tratamientos tengan una efectividad limitada.

Se recomienda realizar densitometría sólo a aquellas personas con un determinado número de FR, de forma que pueda aumentarse la probabilidad preprueba y por tanto el valor predictivo hasta niveles en los que realmente la prueba aporte información sobre quién debe ser tratado.

Desde un punto de vista biomecánico, las fracturas osteoporóticas representan un fallo estructural de la estructura ósea que está determinado porque la carga que se aplica sobre un determinado punto del esqueleto excede la carga máxima que éste puede soportar.

La capacidad de carga del esqueleto depende primariamente de las propiedades intrínsecas del tejido óseo, de la estructura de cada hueso (tamaño, forma y masa ósea) y de las condiciones específicas de carga.

Teniendo en cuenta estas premisas, podemos determinar que el riesgo de fractura de un paciente determinado va a depender de la relación entre la capacidad de soportar cargas de su esqueleto y las cargas reales que ese paciente sufre en su actividad diaria (cuadro 1).



Cuadro 1: factores determinantes del riesgo de fracturas.

CUADRO 1

Según esto la determinación del riesgo de fractura en la práctica clínica diaria debería tener en cuenta el dato estructural proporcionado por la MDMO integrado en el contexto de las características físicas y del modo de vida del paciente.

La prevención de las fracturas debería ir encaminada hacia el diseño de programas educativos" que limiten las actividades que supongan un alto riesgo de fractura para el paciente, unidas a tratamientos que supongan un aumento de la fuerza y resistencia del hueso (dietéticos, farmacológicos, etc.) y una reducción de las cargas aplicadas sobre el esqueleto (uso de bastones, evitar, escaleras, etc).

Este abordaje sugiere que a la población general debe estimarse su riesgo de osteoporosis y fractura, recomendando las medidas generales. En la población identificada como de alto riesgo por los factores clínicos, la densitometría aportará información más valiosa para distinguir los candidatos que se pueden beneficiar del tratamiento y llevar a cabo su seguimiento.

Es importante hacer la distinción entre diferentes fines del tratamiento:

- Prevenir la osteoporosis (prevención primaria).
- Tratamiento de la osteoporosis, una vez que se han presentado manifestaciones clínicas (prevención secundaria).
- Prevención de los principales eventos finales, como fracturas (prevención terciaria).

La prevención primaria se ocupa de las condiciones generales de promoción y cuidados de salud. Sus programas se dirigen a la población general, sin relación con la detección de osteoporosis, y difunden el conocimiento de las condiciones óptimas de vida y de los factores de riesgo. Los programas de prevención secundaria tratan de detectar la osteoporosis para su corrección y establecimiento de medidas de protección general. Se dirigen a poblaciones con factores de riesgo detectados y permiten establecer indicaciones de exámenes clínicos como la MDMO. La prevención terciaria protege específicamente a pacientes individuales con osteoporosis detectada y factores de riesgo de fracturas. Esto es posible en las fracturas de cadera o muñeca, no pudiendo prevenirse la presentación de fracturas vertebrales espontáneas.

No puede olvidarse que el único interés clínico que tiene la MDMO, para la detección de la osteoporosis o la osteopenia, depende de la existencia de un tratamiento efectivo, es decir, eficaz en la corrección de la disminución de la DMO, y con accesibilidad, aceptabilidad, adhesión, etc. Tratamiento que sólo tiene sentido en el marco de un plan integral que no se reduce a la aplicación de fármacos y dieta con monitorización de DMO durante un largo periodo, sino que debe aplicar las medidas necesarias para la evitación de otros riesgos distintos de la disminución de la DMO.

El manejo de los resultados de los exámenes debe tener en cuenta que los criterios de la OMS producirán un número importante de asignaciones inadecuadas de osteoporosis y osteopenia ya que, al utilizar valores normales juveniles y al ser propio del envejecimiento una disminución de la DMO, la mayor parte de la población se irá desplazando hacia valores patológicos con la edad, no siendo claramente diferenciable la condición patológica de la del envejecimiento normal.

El informe de la Agencia Catalana¹¹⁰ plantea que la utilidad clínica de la densitometría depende de la probabilidad pre-test estimada por los factores de riesgo. Si aumentamos esta probabilidad con una buena valoración previa, se aumentará claramente el rendimiento de la prueba y la capacidad de actuar en los casos de mayor riesgo. En la Guía se recomienda realizar densitometría sólo a aquellas personas con un determinado número de FR, de forma que pueda aumentarse la probabilidad preprueba y por tanto el valor predictivo hasta niveles en los que realmente la prueba aporte información sobre quien debe ser tratado^{91,110}. Sin embargo, como ya hemos dicho, es cuestionable el número de factores a incluir en la decisión que deberían ser adaptados a las circunstancias de la población específica.

Por último, las características técnicas de los aparatos de medición de DMO impiden valorar los resultados de exámenes muy próximos entre sí en el tiempo. Esto limita el uso de la técnica en la monitorización a corto y medio plazo de la eficacia de los tratamientos.

I.4 DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y CANTIDAD MINERAL ÓSEA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

I.4.1 CRECIMIENTO Y MINERALIZACIÓN

Durante los primeros años de vida y durante la fase de desarrollo puberal es cuando hay un mayor aporte de sales minerales a nivel óseo. Tras finalizar el crecimiento y hasta los 20-25 años continúa el proceso de mineralización, siendo en esta última edad cuando se consiguen los máximos valores en contenido mineral óseo^{111,112}. A partir de los 40-50 años, el depósito de sales minerales disminuye progresivamente de forma fisiológica, de una forma más acusada, especialmente en las mujeres y en relación con la menopausia. Este proceso de mineralización y crecimiento es influenciado por factores hormonales y nutricionales^{113,114}.

En los niños, al igual que en los adultos, es preciso llegar al conocimiento de los valores de normalidad de la densidad ósea para poder detectar poblaciones pediátricas con riesgo de osteopenia o de, incluso, fracturas osteoporóticas en etapas más tardías. Ocurre que, los valores de normalidad pueden ser diferentes según el área geográfica y estar bajo la influencia de factores como la nutrición, el ambiente, la genética o la raza^{115,116,117,118}.

I.4.2 DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN LA INFANCIA Y ADOLESCENCIA. RELACIÓN CON EL RIESGO DE FRACTURA EN LA EDAD ADULTA

Hoy día, la densitometría ósea mediante absorciometría radiológica de doble energía es el método empleado para hallar la DMO infantil. Es una prueba que produce una mínima exposición ionizante, siendo rápida, exacta y de precisión. Permite analizar huesos con porcentaje alto de material trabecular, como las epífisis proximales femorales y las vértebras. Son estas zonas, las que muestran un rápido cambio ante cualquier variación en el turnover óseo, siendo más rápida y sensible a cambios metabólicos que el hueso cortical.

Además del depósito de minerales, es necesario conocer el tamaño vertebral para poder determinar el contenido total mineral óseo verdadero de las vértebras. Para salvar lo más posible el impacto de la variabilidad en la altura de los cuerpos vertebrales dependiendo de la edad, lo que se hace es tomar el contenido mineral total de tres vértebras (L2-L4) dividido por su área, obteniendo la DMO en gramos de hidroxapatita/cm². Aunque esta medida podría caracterizarse de incompleta, por estar determinando la cantidad mineral en dos planos y no en las tres dimensiones del espacio, existen varios estudios^{119,120} donde se ha contrastado la medición de DMO volumétrica (g/cm³) respecto a la analizada habitualmente por área (g/cm²). Los resultados han mostrado datos evolutivos similares cuando los datos se muestran en g/cm³ y en g/cm². Por lo que se usa esta última medida, desechando los cálculos volumétricos que precisan de unos métodos estimativos adicionales.

Estos datos obtenidos con la densitometría deben ser enfocados siempre al riesgo de fractura. La masa ósea, la resistencia ósea y el riesgo de fractura son tres factores íntimamente relacionados. La disminución en la masa ósea incrementa el riesgo de fractura. Ante situaciones de osteopenia y osteoporosis es conveniente determinar la DMO para valorar el grado de severidad en distintas regiones del mapa óseo susceptibles de fractura.

Tanto la DMO como el incremento de los depósitos minerales en la infancia y adolescencia, no se hace de forma continua, es decir, los valores varían según edad y sexo. Por ello, para valorar los resultados

es conveniente el compararlos con grupos de población de similares características a las del paciente.

Para tratar de consensuar a partir de qué valor existe riesgo de fractura, se ha creado el concepto de "umbral de fractura". Para esto se ha usado un método estadístico que clasifica a los pacientes que tienen ya una o más fracturas por fragilidad. Se ha tomado el **Percentil 90** como línea de corte (incluye al 90% de los pacientes con fracturas), y coincide con 2 desviaciones estándar (DE) por debajo de la densidad mineral del sector estudiado en la población joven adulta¹¹⁴.

El riesgo de fracturas osteoporóticas es un fenómeno estocástico y está inversamente relacionado con la disminución de la DMO^{121,122}. La OMS en su informe técnico n° 843, establece una clasificación para intentar determinar la población tributaria de intervención terapéutica para prevenir las fracturas osteoporóticas, en cuatro grupos, dependiendo del valor de la DMO respecto a la de la población adulta joven y la presencia de fracturas previas. El problema radica en que los umbrales establecidos han sido pensados para población femenina de raza blanca, por lo que su aplicación en cualquier otro tipo de población debe de ser realizada con precaución.

I.4.3 VALORES

En la literatura pueden hallarse varios estudios dedicados a describir la DMO infantil española. Así en Cataluña se realizó estudio a 471 niños (de 0 a 20 años), 256 niños y 215 niñas, dirigido por Del Río y cols¹²³, en Sevilla se estudió la DMO en 282 niños (de entre 2 y 14 años), 142 niños y 140 niñas, elaborado por Moreno y cols¹²⁴, y en Madrid se han hecho dos trabajos, uno con 351 niños (de 6 meses a 20 años), 184 niños y 167 niñas, por Marco y cols¹²⁵ en el 2000, y otro por Armada y cols¹²⁶ con 246 niños (2-20 años) realizado en 1998.

En su análisis, Del Río y cols¹²³ objetivaron que tanto la CMO como la DMO aumentan progresivamente desde la infancia hasta la edad adulta.

Los valores medios de DMO fueron similares en ambos sexos hasta la edad de 9-10 años, del mismo modo que ocurrió con la talla. Posteriormente y debido al crecimiento más rápido que presentan las niñas (debido al desarrollo puberal más adelantado), los valores de DMO fueron superiores en las niñas que en los niños hasta la edad de 14-15 años. En los niños también hubo aumento de los valores de la DMO durante el desarrollo puberal, la cual sigue incrementándose incluso después de que se haya alcanzado la talla adulta.

El incremento anual de los valores de DMO fue más elevado durante los tres primeros años de vida y disminuyó posteriormente hasta la pubertad, al igual de lo que aconteció con la velocidad de crecimiento de la talla. Durante la pubertad también hubo incremento de los valores de DMO (alcanzándose su máxima expresión en la pubertad tardía) y con los estadios IV de Tanner, para continuar posteriormente con menor intensidad durante la vida adulta.

En este trabajo, Del Río y cols¹²³ obtuvieron valores de DMO mayores en los niños que en las niñas, al igual que la talla, existiendo además, una correlación positiva y estadísticamente significativa en ambos sexos entre los valores de DMO, edad, talla y peso.

El estudio determinó que los valores de CMO se correlacionaban más con la altura que las cifras de DMO, y que los valores de la DMO reflejaban mucho mejor la mineralización de la matriz ósea que los de CMO.

Por último y como ya se ha comentado en el apartado anterior, encontraron correlación estadísticamente significativa entre la DMO (g/cm^2) y la DMOv (g/cm^3)¹²³.

Marco y cols¹²⁵ no encontraron diferencias estadísticamente significativas en las medias de DMO dentro de cada sexo por grupo de edad y el inmediatamente superior. Las niñas presentaron unos valores más altos de DMO en los grupos de edad de 12-13 y 14-15 años respecto a los niños. La variable sexo se objetivó que no interacciona con la edad, ni tampoco constituyó variable de confusión.

La CMO en ambos sexos por grupos de edad tampoco se demostró con diferencias estadísticamente significativas.

Se obtuvieron rectas de regresión de DMO y CMO frente a edad para ambos sexos paralelas y con igual punto de corte, es decir, coincidentes.

Moreno y cols¹²⁴ determinaron relación de la densidad ósea con la edad, peso y talla, siendo el peso el parámetro que más influía en la DMO. Apreciaron diferencias significativas en las medias de densidad ósea por sexos; con incremento de dicha variable con la edad en ambos sexos y, sin diferencias significativas entre los dos y los diez años. Desde esta edad y hasta los catorce años la densidad ósea se vio más alta en las niñas.

En la población del estudio de Del Río y cols¹²³ la densidad ósea registrada fue mayor que en la muestra de Marco y cols¹²⁵, excepto en los niños de entre 10 y 11 años y las niñas entre 16 y 17 años. En el primero, los niños entre 4 y 14 años obtuvieron una puntuación de 2-1,5 DE (score) por encima del trabajo madrileño. Las niñas del grupo catalán alcanzan casi 1 DE (score) más sobre la madrileña a los 13 y 14 años, y algo menos a los 15. El estudio sevillano (elaborado por Moreno y cols¹²⁴), presentaron unos valores de Z positivos en los niños hasta los 4 años (incluso + 2 DE a los 4 años) y negativos de 5 a 10 años, respecto al madrileño de Marco y cols¹²⁵ (alcanzando - 1,5 DE a los 10 años). Las niñas presentan unos valores de Z positivos respecto al realizado en la comunidad de Madrid hasta los dos años y negativos respecto a este último de dos a once años, excepto a los 11 donde fue positivo. El trabajo de Armada y cols¹²⁶ obtuvo unos Z negativos desde los 4 a los 13 años, 0,5 DE a los catorce y -1 DE a los 16; en las niñas el

valor de Z fue negativo en todas las edades, excepto a los 10 años que fue prácticamente cero DE, y -3 DE a los 16 años, respecto a la población de Moreno y cols¹²⁴.

En resumen, la densidad ósea infantil española parece presentar variación a nivel geográfico entre las distintas poblaciones analizadas, hallándose las cifras más altas en la comunidad catalana.

JUSTIFICACIÓN

II. JUSTIFICACIÓN

Los pacientes con mielomeningocele (MM), presentan frecuentemente déficits sensoriales y motores en las extremidades inferiores. Estos déficits pueden generar diferentes grados de inactividad física, deterioro mineral óseo e incluso desarrollo de fracturas patológicas^{73,77,78,79,80}. Hay falta de consenso en la prevención de este riesgo. Las fracturas habitualmente precisan de hospitalización y a menudo se asocian a complicaciones. Se cierra un círculo de acciones en el que la inmovilización ocasiona más osteopenia y puede volver a ocurrir la fractura. A pesar del alto riesgo de fracturas en estos niños se conoce poco sobre su densidad mineral ósea (DMO) y la relación que conlleva.

En la bibliografía sólo hay registrados dos estudios contrastados dedicados a analizar la densidad ósea en estos pacientes y su relación con factores como edad, sexo, nivel de motilidad, fracturas...^{73,74} Sin embargo, en ambos se realizaron mediciones en regiones óseas donde existe alto componente cortical y bajo contenido esponjoso, siendo éste último, el hueso trabecular, una estructura de alto recambio en el esqueleto y por tanto más sensible y rápido a cambios metabólicos y minerales que el cortical. Los resultados de los estudios difieren en puntos fundamentales como la relación entre la DMO y las fracturas, la DMO respecto al sexo y la DMO respecto al nivel de movilidad. Y es de añadir que, los dos estudios fueron realizados en poblaciones de EEUU, sin existir ningún otro registro de DMO en mielomeningoceles del mundo.

Se ha objetivado que los niños con MM que sufren inmovilización tienen una excreción de calcio urinario mayor que los que pueden realizar cierta actividad de carga-movilidad⁷⁴. Es éste otro posible factor de los que influyen en el deterioro óseo, y dado que el subgrupo de pacientes con estas limitaciones es amplio sería conveniente hacerles un seguimiento.

Se ha estimado que la masa muscular en un MM es la mitad que en un niño libre de enfermedad⁸⁶. Es necesario no sólo el conocimiento de este dato, sino el de grasa corporal total y el de las necesidades calóricas, para poder elaborar un método que prevenga la obesidad en estos niños^{87,88}. Las mediciones registradas fundamentalmente hasta ahora son a partir de análisis sanguíneos y urinarios en el caso de la

masa muscular (extrapolando cantidad de contenido potásico, K40, y de la excreción de creatinina) y de mediciones antropométricas (grosor de pliegues torácicos y abdominales y circunferencia de cintura) para hallar la cantidad de grasa.

Escasos trabajos se están orientando a mejorar la calidad ósea en estos niños. Posiblemente por falta de más estudios que demuestren dicho deterioro en la DMO. Tan solo se ha realizado un estudio con hidroclorotiacida¹²⁷, la cual reduce las pérdidas de calcio urinario y aumenta la DMO en pacientes con hipercalciuria. El resultado obtenido ha sido de descenso en la excreción del calcio en MM; pero, sin mejoría cuantitativa en la densidad ósea. A pesar de no haber obtenido el resultado esperado en este primer intento, existe un vasto arsenal terapéutico, usado en el adulto para este fin, que podría ser estudiado en estos niños. De hecho, se están realizando investigaciones con los bifosfonatos en otras patologías, asociadas también a grandes limitaciones funcionales o incluso inmovilización, como la parálisis cerebral, obteniendo unos resultados iniciales alentadores.

Son todos estos datos poco aclarados o desconocidos, y la falta de investigaciones para mejorar la calidad ósea en estos niños, lo que alienta a realizar un estudio como el que se presenta. Se propone la densitometría (de columna lumbar, cuello femoral y cuerpo completo) como prueba sencilla, objetiva y no invasiva que permita determinar las características de la DMO de nuestra población. Se realiza por primera vez un estudio densitométrico de cuerpo completo en MM, que gracias a la tecnología actual, aporta datos no sólo de la DMO (de forma regional, subtotal y total), sino que además determina valores objetivos del contenido magro y de grasa del organismo.

La existencia de unidades de espina bífida permite aportar y organizar el tratamiento y seguimiento de este tipo de pacientes, consigue coordinar a los especialistas implicados necesarios para un control completo del enfermo y ayuda a impulsar estudios como este encaminados a mejorar su calidad de vida.

HIPÓTESIS

III. HIPÓTESIS

Dadas las características comentadas que envuelven al enfermo con MM y todo lo referido en los apartados anteriores se emiten las siguientes hipótesis:

1. La DMO de Columna lumbar en niños con MM es inferior a la de los niños sin enfermedad.
2. La DMO de Cadera en niños con MM es inferior a la de los niños sin enfermedad.
3. Existe relación entre la DMO de Cadera y Columna en los niños con MM.
4. Existe relación entre la DMO de Cadera y DMO total en los niños con MM.
5. Existe relación entre la DMO de Columna y DMO total en los niños con MM.
6. Existe relación entre la DMO Total, DMO de Cadera, DMO de Columna y la CMO total con la edad.
7. Existen diferencias por sexos en la DMO Total, DMO de Cadera, DMO de Columna, CMO total y en el contenido de grasa y músculo corporal.
8. Existe relación entre la DMO Total, DMO de Cadera, DMO de Columna y la CMO total con la altura.
9. Existe relación entre la DMO Total, DMO de Cadera, DMO de Columna y la CMO total con el peso.
10. Existe relación entre la DMO Total, DMO de Cadera, DMO de Columna y la CMO total con (peso/altura).
11. Existen diferencias en la DMO Total, DMO de Cadera, DMO de Columna, CMO total, altura, peso y en el contenido de grasa y músculo corporal en función del nivel de movilidad.

12. Existen diferencias en el Z-score de la DMO de columna y cadera en los pacientes con MM en función del nivel de movilidad.
13. Los pacientes con MM tienen una DMO más baja en miembros inferiores que en los superiores.
14. Existen diferencias en la DMO de los miembros en función del nivel de movilidad.
15. Existen diferencias en la DMO Total, DMO de Cadera, DMO de Columna, la CMO total y en el contenido de grasa y músculo corporal dependiendo del nivel de afectación.
16. Existen diferencias en la DMO Total, DMO de Cadera, DMO de Columna, la CMO total y en el contenido de grasa y músculo corporal en los pacientes que sufrieron alguna fractura respecto a los que no.
17. Existen diferencias en el Z-score de la DMO de columna y cadera en los pacientes con MM que sufrieron alguna fractura respecto a los que no.

OBJETIVOS

IV. OBJETIVOS

1. Determinar y comparar la DMO en columna lumbar entre niños con MM y niños sin enfermedad.
2. Determinar y comparar la DMO en cadera entre niños con MM y niños sin enfermedad.
3. Determinar y comparar la DMO de cadera con la DMO de columna lumbar sectorial en niños con MM.
4. Determinar y comparar la DMO total con la DMO de cadera sectorial en niños con MM.
5. Determinar y comparar la DMO total con la DMO de columna lumbar sectorial en niños con MM.
6. Determinar la DMO Total, DMO de Cadera, DMO de Columna y la CMO total en función de la edad.
7. Determinar y comparar por sexos la DMO Total, DMO de Cadera, DMO de Columna, CMO total y en el contenido de grasa y músculo corporal en los niños con MM.
8. Determinar la DMO Total, DMO de Cadera, DMO de Columna y la CMO total en función de altura.
9. Determinar la DMO Total, DMO de Cadera, DMO de Columna y la CMO total en función de peso.
10. Determinar la DMO Total, DMO de Cadera, DMO de Columna y la CMO total en función de (peso/altura).
11. Determinar y comparar por grupos de movilidad la DMO Total, DMO de Cadera, DMO de Columna, CMO total, altura, peso y en el contenido de grasa y músculo corporal en los niños con MM.
12. Determinar y comparar el Z-score de la DMO de columna y cadera en los pacientes con MM en función del nivel de movilidad.

13. Determinar y comparar la DMO de miembros superiores respecto a la de los inferiores.
14. Determinar y comparar la DMO de miembros superiores e inferiores en función del nivel de movilidad.
15. Determinar y comparar la DMO Total, DMO de Cadera, DMO de Columna, la CMO total y en el contenido de grasa y músculo corporal en función del nivel de afectación.
16. Determinar y comparar la DMO Total, DMO de Cadera, DMO de Columna, la CMO total y en el contenido de grasa y músculo corporal en los pacientes que sufrieron alguna fractura respecto a los que no.
17. Determinar y comparar el Z-score de la DMO de columna y cadera en los pacientes con MM que sufrieron alguna fractura respecto a los que no.

MATERIAL Y MÉTODO

V. MATERIAL Y MÉTODO

MATERIAL

POBLACIÓN

CRITERIOS INCLUSIÓN

1. Individuos con edad comprendida entre los 9 y 17 años.
2. Tener algún grado de mielomeningocele.
3. Pertener a la provincia de Sevilla.

CRITERIOS EXCLUSIÓN

1. Poseer algún implante metálico en el organismo (distorsiona los valores de los datos obtenidos por los densitómetros).
2. Enfermedad o proceso que le impida permanecer inmóvil durante un periodo breve de tiempo (el preciso para la realización de la densitometría).

SUJETOS DE ESTUDIO

De la población de 180 pacientes con mielomeningocele seguidos en la Unidad de Espina Bífida del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, 139 pertenecen a la provincia de Sevilla y de éstos, 47 cumplen los criterios de inclusión y ninguno de exclusión.

En 11 casos no ha sido posible contactar con las familias y 4 de ellos no desearon colaborar en el estudio. Se obtuvo así un grupo de 32 miembros de ambos sexos.

Dos de los pacientes presentaban instrumentación vertebral y uno tenía enclavado endomedular en fémur, por lo que el estudio en ellos no se ha estimado (criterio de exclusión). La muestra de pacientes objeto del estudio ha sido, por tanto, de 29 infantes, con 13 niños y 16 niñas.

DENSITÓMETRO

Densitómetro radiológico de doble energía QDR 4500 tipo HOLOGIC, con fuente de 3ª generación, sistema de multidetectores

(consistente en cristales de CdWO₄ acoplados a diodos de silicio) con 64 detectores. Cilindro de calibración continua, interna y automática (HOLOGIC usa un sistema de calibración interna mediante la comparación de los valores conocidos del estándar con los desconocidos del paciente). Emisión de energías de Rx 140/100 (permite mejor diferenciación entre tejido óseo y tejidos blandos). No precisa sistema de enfriamiento del tubo. Software empleado: Windows 95NHANES, Standardized Hip reference database, Fracture risk Indication, Metal removal, Body composition Analysis. Hardware usado: Pentium IICPU, con disco duro de 6GB y unidad de diskette de 3.5 pulgadas 1.44MB, lector de CD ROM y monitor de 17 pulgadas con resolución 1280x1024.

BASES DE DATOS DENSITOMÉTRICOS DE NORMALIDAD NACIONALES

Las bases de datos de DMO en niños y adolescentes con crecimiento normal (*nacionales*), que sirvieron de patrón de referencia para el estudio, fueron fundamentalmente dos, las de Del Río y cols¹²³ (población catalana) y la de Marco y cols¹²⁵ (población madrileña). Fueron elegidas estas de la bibliografía por ser las más extensas (tanto en número de niños como en rango de edades) y las más recientes. La base de Del Río y cols cuenta con datos en columna y cadera y la de Marco y cols¹²⁵ con datos en columna. Los valores, en las dos, fueron obtenidos en sistema LUNAR (la estimación de datos se ha realizado mediante aproximación a dos decimales).

EDADES	DMO COLUMNA NIÑA (LUNAR)	DMO CADERA NIÑA (LUNAR)	DMO COLUMNA NIÑO (LUNAR)	DMO CADERA NIÑO (LUNAR)
9 A 10 años	0,79	0,74	0,74	0,84
10 A 11años	0,82	0,78	0,75	0,85
11 A 12 años	0,88	0,85	0,79	0,89
12 A 13 años	0,97	0,88	0,87	0,86
13 A 14 años	1,07	0,89	0,96	0,91
14 A 15 años	1,09	0,95	1,05	0,99
15 A 16 años	1,11	0,94	1,11	0,98
16 A 17 años	1,13	0,96	1,15	0,97
17 A 18 años	1,15	0,94	1,17	1,03

TABLA 5.- Valores del Sistema LUNAR de DMO en columna y cadera de niños sanos españoles de entre 9 y 17 años del área metropolitana de Barcelona distribuidas por sexo.

EDADES	DMO COLUMNA NIÑA (LUNAR)	DMO COLUMNA NIÑO (LUNAR)
9 A 10 años	0,76	0,72
10 A 11años	0,76	0,77
11 A 12 años	0,82	0,82
12 A 13 años	0,95	0,84
13 A 14 años	0,98	0,89
14 A 15 años	1,01	0,89
15 A 16 años	1,07	1,01
16 A 17 años	1,16	1,13
17 A 18 años	1,18	1,23

TABLA 6.- Valores del Sistema LUNAR de DMO en columna y cadera de niños sanos españoles de entre 9 y 17 años del área metropolitana de Madrid distribuidas por sexo.

PROGRAMA INFORMÁTICO DE APLICACIÓN ESTADÍSTICA

El análisis estadístico se ha realizado con el SPSS versión 12.0.S.

MÉTODO

RECOGIDA DE DATOS

Tras la selección de los casos a analizar, se hizo una entrevista personal con los padres o representantes legales de los niños, de forma individual, en la que se les informó de la naturaleza y propósitos del procedimiento, beneficios, riesgos, alternativas y medios con que cuenta el Hospital para su realización. Esta información ha sido transmitida tanto de forma oral como por escrito. Una vez aclaradas las dudas, para satisfacción de los Derechos del Paciente, como instrumento favorecedor del correcto uso de los Procedimientos Diagnósticos y Terapéuticos, y en cumplimiento de la Ley General de Sanidad, los representantes han firmado un formulario de Consentimiento Informado (anexo I) y se les entregó un documento informativo (anexo II). Posteriormente se procedió a completar el formulario de cada paciente mediante anamnesis, registrando el nombre, edad, nivel de afectación medular, nivel de movilidad (dos

grupos, los que precisan de silla de ruedas de forma permanente u ocasional y los que no la necesitan nunca) y la existencia de fracturas previas (dos grupos, los que tienen antecedente de fracturas previas y los que no).

DENSITOMETRÍA

Una vez finalizada la recogida de datos individualizada ,se procedió a la realización de la densitometría en el servicio de Medicina Nuclear del Hospital Virgen de Rocío de Sevilla.

Los estudios realizados han sido en columna lumbar (L2-L4), en cuello femoral, y en cuerpo completo.

Adquisición en columna lumbar

Los sujetos se estudiaron en decúbito supino con elevación parcial de las extremidades inferiores (sobre un soporte de goma espuma) con una angulación de 45° del fémur respecto al plano de exploración, con objeto de conseguir una óptima separación de las vértebras lumbares, disminuyendo la lordosis fisiológica de esta región. No se administró ninguna medicación sedante para conseguir su inmovilización. Las mediciones se realizaron a nivel de los cuerpos vertebrales de L2, L3 y L4. Una vez colocado el paciente, se situó el eje fuente-detector en la perpendicular a la 5ª vértebra lumbar (unos 2-3 cm debajo del ombligo) con la ayuda de un localizador provisto de un emisor láser. Se determina el campo de exploración de unos 15-20 cm de largo y 10-15 cm de ancho, en función del tamaño del paciente, y se efectúa un barrido en líneas (0.5 líneas/mm) con una resolución de 1mm y velocidad de barrido de 21mm/s. Una vez localizada la región, la adquisición de datos fue (tiempo de scan) de 15 segundos aprox. La dosis de exposición recibida fue 0.05mGy

Adquisición en cuello femoral

Los pacientes se posicionaron en decúbito supino, centrados en la mesa de exploraciones y paralelos a su eje longitudinal. Se colocó una férula de rotación interna de unos 15-20° en el pie homolateral (de

este modo se neutralizó la anteversión que posee el cuello femoral). El operador vigila que la rotación se consiga en toda la extremidad y no únicamente en el pie situado en ese dispositivo específico. Una vez colocado el paciente, se situó el eje fuente-detector en la perpendicular a zona media femoral con la ayuda de un localizador provisto de un emisor láser. Se determina el campo de exploración de unos 15-20 cm de largo y 10-15 cm de ancho, en función del tamaño del paciente, y se efectúa un barrido en líneas (0.5 líneas/mm) con una resolución de 1mm y velocidad de barrido de 21mm/s.

Se obtuvieron datos de varias regiones: i) *Cuello femoral*; ii) *Triángulo de Ward* y iii) *Región del trocánter mayor*. Cada porción posee una información distinta. Cada una presenta una proporción hueso cortical/trabecular distinta, soportando distintas tensiones biomecánicas y cargas.

En adultos el *Cuello femoral* es preferido al resto por las correlaciones entre las fracturas de cadera transcervicales y por que muestra el error de precisión más pequeño, y cuenta con 25% de hueso trabecular. El *Triángulo de Ward* muestra la mayor precocidad de los cambios óseos en condiciones fisiológicas, de tratamientos o patologías y mayor sensibilidad diagnóstica con las fracturas de cadera de todo tipo. No es una región anatómica sino una zona de baja densidad radiológica en la base del cuello femoral. El *Trocánter mayor* tiene una proporción elevada de hueso trabecular, parecida a la de columna lumbar (50%). Guarda buena correlación con las fracturas trocántereas del fémur. Su respuesta metabólica es similar a la del raquis lumbar.

En nuestro estudio se usaron los datos Cuello femoral, por dos motivos: a) El *Triángulo de Ward* tiene un tamaño muy pequeño y es situado de forma subjetiva por el técnico, por lo que el índice en el error de precisión es el mayor de las tres áreas; b) El *Trocánter mayor* en la población infantil presenta placas epifisarias de crecimiento que dificultan las mediciones óseas. El tiempo de scan fue 15 segundos aprox. La dosis de exposición recibida fue 0.05mGy

Adquisición de Cuerpo Completo

Para la adquisición de la DMO cuerpo completo el paciente se sitúa en decúbito supino y centrado en la mesa de exploraciones,

paralelo al eje longitudinal de la mesa. No se administró ninguna medicación sedante para conseguir su inmovilización. El cabezal realiza un rastreo longitudinal a lo largo del cuerpo, aplicando un barrido en líneas (0.5 líneas/mm) con una resolución de 1mm y velocidad de barrido de 21mm/s.

El tiempo de scan fue de 180s aprox. La dosis de exposición recibida fue 0.015mGy.

CONVERSIÓN DE BASES DE DATOS DE SISTEMA LUNAR A HOLOGIC

Ambas bases de datos de DMO de referencia se encontraban en sistema LUNAR. El sistema con el que opera el densitómetro del Hospital Universitario Virgen del Rocío y con el cual se ha practicado este estudio, es del tipo HOLOGIC. Fue necesario, pues, aplicar las siguientes fórmulas matemáticas para obtener tablas y valores de referencia que pudieran ser comparables a los obtenidos en este trabajo.

Fórmula de conversión LUNAR-HOLOGIC en cadera

$$\text{VALOR HOLOGIC} = (0,906 * \text{VALOR LUNAR}) - 0,008$$

Fórmula de conversión LUNAR-HOLOGIC en columna

$$\text{VALOR HOLOGIC} = (0,906 * \text{VALOR LUNAR}) - 0,025$$

EDADES	DMO COLUMNA NIÑA (HOLOGIC)	DMO COLUMNA NIÑO (HOLOGIC)	DMO CADERA NIÑA (HOLOGIC)	DMO CADERA NIÑO (HOLOGIC)
9 A 10 años	0,69	0,64	0,61	0,70
10 A 11 años	0,72	0,65	0,64	0,70
11 A 12 años	0,77	0,69	0,70	0,74
12 A 13 años	0,85	0,76	0,73	0,71
13 A 14 años	0,94	0,84	0,73	0,75
14 A 15 años	0,96	0,93	0,78	0,82
15 A 16 años	0,98	0,98	0,77	0,81
16 A 17 años	0,99	1,02	0,78	0,80
17 A 18 años	1,02	1,04	0,78	0,85

TABLA 7.- Valores del Sistema HOLOGIC de DMO en columna y cadera de niños sanos españoles de entre 9 y 17 años del área metropolitana de Barcelona distribuidas por sexo.

EDADES	DMO COLUMNA NIÑA (HOLOGIC)	DMO COLUMNA NIÑO (HOLOGIC)
9 A 10 años	0,66	0,63
10 A 11 años	0,66	0,67
11 A 12 años	0,72	0,72
12 A 13 años	0,84	0,74
13 A 14 años	0,86	0,78
14 A 15 años	0,89	0,78
15 A 16 años	0,94	0,89
16 A 17 años	1,03	0,99
17 A 18 años	1,04	1,09

TABLA 8.- Valores del Sistema HOLOGIC de DMO en cadera de niños sanos españoles de entre 9 y 17 años del área metropolitana de Madrid distribuidas por sexo.

OBTENCIÓN DEL Z-SCORE EN DESVIACIONES ESTÁNDAR(DS)

Como ya fue expuesto en el apartado 1.3, el Z-score es la comparación que se establece entre la masa ósea individual y la de individuos de la misma edad y sexo. Esta puntuación puede expresarse en forma de porcentaje y de número de desviaciones estándar en que ese valor se separa de la media de la masa ósea de los valores de referencia. En este trabajo se ha reflejado mediante desviaciones estándar y para ello ha sido necesario aplicar a los datos obtenidos mediante la densitometría la fórmula matemática correspondiente.

MO PACIENTE - VALOR MEDIO MO POBLACIÓN MISMA EDAD Y SEXO

DESVIACIÓN ESTÁNDAR DE MO DE LA POBLACIÓN SANA DE LA MISMA EDAD Y SEXO

(MO = Masa ósea)

ANÁLISIS ESTADÍSTICOS

Para la realización de los análisis estadísticos se empleó el programa informático de aplicación estadística SPSS versión 12.0.5.

Inicialmente se aplicó la *prueba de Kolmogorov-Smirnov para una muestra* a todas las variables del estudio. Mediante esta prueba se determina si los datos de la población en estudio siguen una distribución normal (y por tanto, la posibilidad de empleo de test paramétricos).

Una vez demostrado que seguía un patrón de distribución normal, se aplicaron pruebas de asociación estadística (test paramétricos) para demostrar si existía relación entre distintas variables (relacionadas e independientes).

Se ha empleado *test t de Student para muestras relacionadas* para comparar la DMO de los pacientes con MM de la población sevillana en columna lumbar y en cadera con su valor de referencia, con niños de igual edad y sexo, de las tablas de Del Río y cols y de Marco y cols. También se aplicó para comparar la DMO en miembros superiores respecto a la de los inferiores en los niños con MM.

Se ha utilizado *test t de Student para variables independientes* para comparar por sexos la DMO Total, DMO de Cadera, DMO de Columna, CMO total y en el contenido de grasa y músculo corporal en los niños con MM, comparar por grupos de movilidad la DMO Total, DMO de Cadera, DMO de Columna, CMO total y contenido de grasa y músculo corporal en los niños con MM, comparar la DMO de miembros superiores e inferiores en función del nivel de movilidad, comparar la DMO Total, DMO de Cadera, DMO de Columna, la CMO total y el contenido de grasa y músculo corporal en función del nivel de afectación, comparar la DMO Total, DMO de Cadera, DMO de Columna, la CMO total y en el contenido de grasa y músculo corporal en los pacientes que sufrieron alguna fractura respecto a los que no, comparar el Z-score de la DMO de columna y cadera en los pacientes con MM en función del nivel de movilidad y para comparar el Z-score de la DMO de columna y cadera en los pacientes con MM que sufrieron alguna fractura respecto a los que no.

Se ha realizado análisis de correlación empleando *el coeficiente de correlación de Pearson* para determinar si existe relación entre la DMO de Cadera y Columna, entre la DMO de Cadera y DMO total, entre la DMO de Columna y DMO total, entre la DMO Total, DMO de Cadera, DMO de Columna y la CMO total con la edad, entre la DMO Total, DMO de Cadera, DMO de Columna y la CMO total con la altura, entre la DMO Total, DMO de Cadera, DMO de Columna y la CMO total con el peso, entre la DMO Total, DMO de Cadera, DMO de Columna y la CMO total con (peso/altura) en los pacientes con MM.

ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

Se han empleado **diagramas de rectángulos** para mostrar la distribución de los pacientes por sexo, por grado de movilidad (y sexo) la distribución de los valores de los Z-scores de columna en desviaciones estándar respecto a la normalidad madrileña y catalana (en grupos de $>(-1)$ desviación estándar (DS), de $(-1)-(-2)$ DS y $< (-2)$ DS) de la distribución de los valores de los Z-scores de cadera respecto a la normalidad catalana (en grupos de $>(-1)$ DS, de $(-1)-(-2)$ DS y $< (-2)$ DS), la distribución de los pacientes por sexo y antecedentes de fractura y la distribución de los pacientes por sexo en función del grado de movilidad.

Se ha usado **diagrama sectorial** (pastel) para la distribución de la muestra por edades.

Se ha representado a través de **diagramas de dispersión con modelos de regresión lineal** (se indicó el R^2 de cada línea, que, expresado en porcentaje, explica el porcentaje de la variación de una variable que podría ser explicado por la otra) la relación entre la DMO de columna y la DMO total, la DMO de columna respecto a la edad (por sexos), la CMO total respecto a la altura (por sexos) y la CMO total respecto al peso (por sexos).

Mediante **gráficos de cajas y bigotes** (usan el concepto de percentiles, la caja central concentra el 50% de los datos, sus extremos son el primer y el tercer cuartil, la línea central es la mediana y los bigotes delimitan el 95 % central de los datos) se han presentado comparaciones de los datos de DMO de columna de la muestra en estudio con los de los patrones de normalidad de Marco y cols y de Del Río y cols, los de DMO de cadera de la muestra con el del

patrón de normalidad (muestra de Del Río y cols), los Z-scores de columna y cadera en función de grupos de movilidad y los Z-scores de columna y cadera en función de los grupos con o sin fracturas.

RESULTADOS

VI. RESULTADOS

PACIENTE	EDAD	SEXO	ALTURA (cm)	PESO (kg)	MOVILIDAD	FRACTURAS
1	16	Niño	150	52	Silla Ruedas	Una o más
2	16	Niño	162	71	Silla R. Nunca	Ninguna
3	12	Niño	140	57	Silla Ruedas	Ninguna
4	13	Niña	126	55	Silla R. Nunca	Ninguna
5	11	Niña	130	40	Silla Ruedas	Ninguna
6	9	Niño	120	36	Silla Ruedas	Ninguna
7	15	Niña	150	47	Silla R. Nunca	Ninguna
8	13	Niño	145	44	Silla Ruedas	Una o más
9	10	Niña	140	42	Silla R. Nunca	Ninguna
10	11	Niña	151	40	Silla R. Nunca	Ninguna
11	11	Niña	168	61	Silla Ruedas	Una o más
12	14	Niño	173	95	Silla R. Nunca	Una o más
13	11	Niño	120	33	Silla Ruedas	Ninguna
14	14	Niña	140	34	Silla Ruedas	Ninguna
15	10	Niña	130	33	Silla Ruedas	Ninguna
16	11	Niño	140	50	Silla Ruedas	Ninguna
17	14	Niño	170	95	Silla R. Nunca	Ninguna
18	11	Niño	145	25	Silla Ruedas	Una o más
19	12	Niño	150	41	Silla Ruedas	Ninguna
20	16	Niña	145	47	Silla Ruedas	Ninguna
21	17	Niña	150	44	Silla R. Nunca	Ninguna
22	12	Niña	140	35	Silla Ruedas	Ninguna
23	13	Niño	172	85	Silla R. Nunca	Ninguna
24	17	Niña	140	43	Silla Ruedas	Ninguna
25	11	Niña	145	47	Silla R. Nunca	Una o más
26	10	Niña	130	33	Silla Ruedas	Una o más
27	11	Niña	139	59	Silla R. Nunca	Ninguna
28	16	Niña	140	55	Silla Ruedas	Una o más
29	15	Niño	135	37	Silla Ruedas	Ninguna

TABLA 9.- Datos obtenidos de edad, sexo, altura, peso, grado de movilidad y antecedentes de fractura de la muestra.

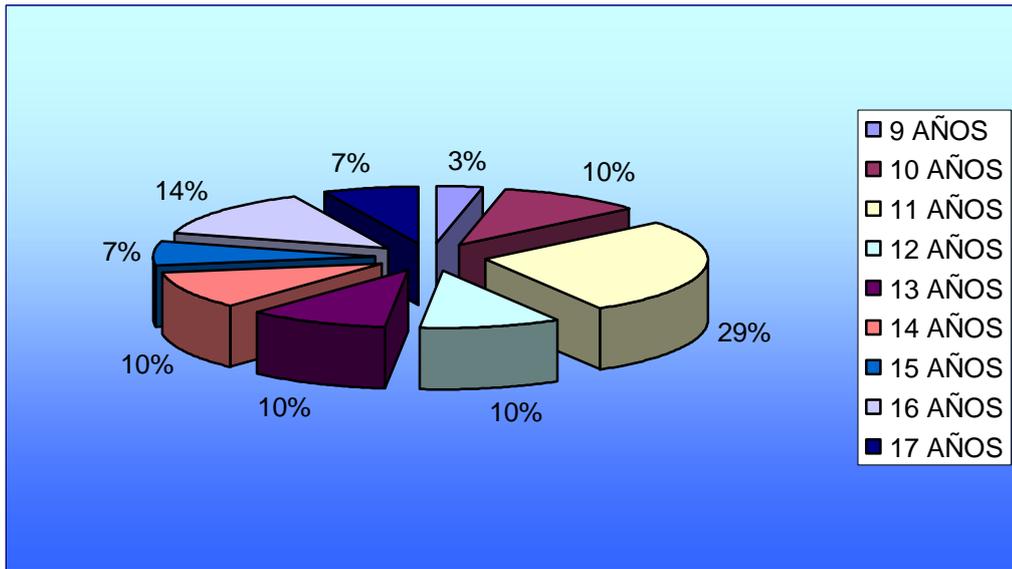


GRAFICO 1 (Diagrama sectorial).- Distribución de la muestra por edades. El grupo de mayor cuantía corresponde a los 11 años, el menor a los 9 años.

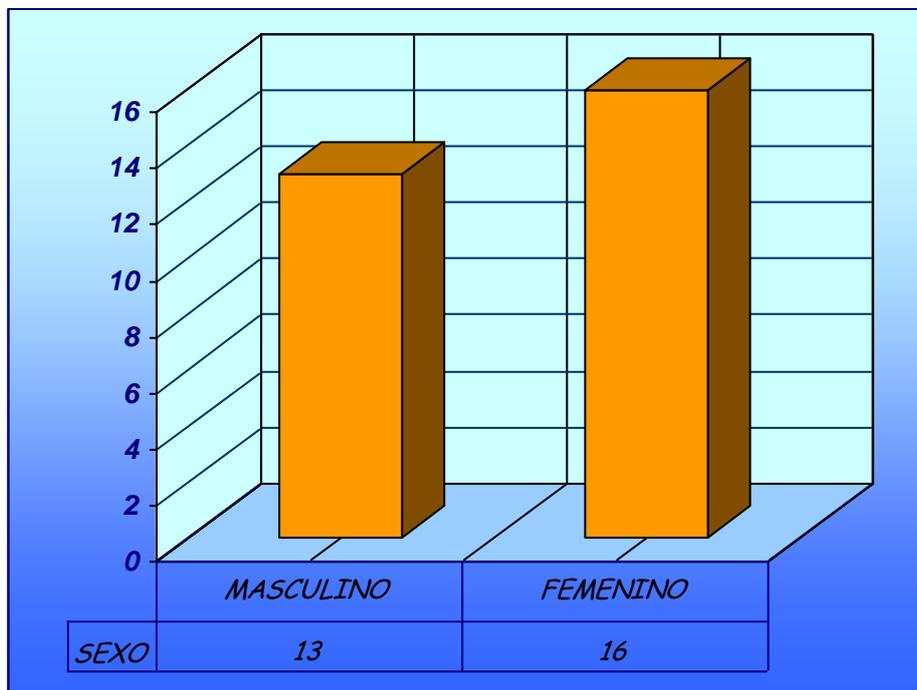


GRÁFICO 2 (Diagramas de rectángulos).- Distribución de la muestra por sexo.

PACIENTE	DMO COL (g/cm ²)	DMO CAD (g/cm ²)	DMO TOTAL (g/cm ²)	DMO BRAZO I (g/cm ²)	DMO BRAZO D (g/cm ²)	DMO PIERNA I (g/cm ²)	DMO PIERNA D (g/cm ²)	CONT. GRASA TOTAL (g)	CONT. MUSCULAR TOTAL (g)
1	0,310	0,659	0,731	0,597	0,574	0,577	0,544	24629,6	21946,1
2	0,843	0,733	1,049	0,745	0,754	1,103	1,135	34570,6	50311,7
3	0,592	0,492	0,863	0,68	0,610	0,787	0,735	28525,1	32316,9
4	0,941	0,765	1,081	0,699	0,759	0,969	1,094	22666,3	32289,9
5	0,222	0,564	0,794	0,497	0,520	0,629	0,611	7182,2	16236,5
6	0,401	0,597	0,762	0,543	0,526	0,704	0,701	11554,1	17457,3
7	0,915	0,672	1,019	0,631	0,649	0,847	0,961	16072,5	29260,2
8	0,562	0,651	0,774	0,649	0,632	0,545	0,710	12379,2	25591,6
9	0,472	0,622	0,847	0,577	0,550	0,826	0,877	20520,1	28135,4
10	0,679	0,584	0,891	0,598	0,603	0,931	0,947	19295,5	31432,5
11	1,098	0,652	1,057	0,722	0,739	0,861	0,985	21222,1	38190,2
12	0,726	0,831	1,012	0,775	0,767	1,206	1,124	40522,5	55697,0
13	0,408	0,664	0,834	0,708	0,721	0,824	0,771	8110,7	31129,5
14	0,952	0,805	0,842	0,638	0,585	0,644	0,654	14223,1	19681,3
15	0,451	0,699	0,824	0,596	0,541	0,614	0,519	10352,7	20685,4
16	0,663	0,828	0,816	0,621	0,603	0,880	0,837	38419,9	38396,3
17	0,892	0,944	1,137	0,765	0,748	1,091	1,047	37028,6	53080,6
18	0,404	0,617	0,868	0,616	0,665	0,784	0,630	9011,1	23493,1
19	0,536	0,578	0,848	0,617	0,636	0,643	0,666	16923,1	28934,9
20	0,937	0,733	1,040	0,721	0,702	1,126	1,118	16380,7	27383,2
21	1,031	0,635	1,058	0,559	0,610	0,915	0,973	14156,3	28212,9
22	1,014	0,567	0,922	0,666	0,696	0,792	0,854	13498,3	27084,6
23	0,835	0,968	1,061	0,708	0,693	1,397	1,162	37634,6	54548,3
24	0,741	0,678	1,037	0,663	0,642	0,939	0,807	16260,9	29208,5
25	0,547	0,658	0,779	0,521	0,532	0,863	0,781	19140,7	26118,7
26	0,564	0,472	0,796	0,485	0,564	0,601	0,557	14163,7	17746,4
27	0,768	0,540	0,823	0,638	0,577	0,680	0,710	26148,4	29019,8
28	1,027	0,807	1,121	0,763	0,748	1,091	0,719	27548,8	29861,6
29	0,624	0,470	1,006	0,703	0,680	0,706	0,832	14569,1	28495,4

TABLA 10.- Datos resultantes de la densitometría de columna sectorial (DMO col), cadera (DMO cad) y cuerpo completo (DMO total, DMO brazo I, DMO brazo D, DMO pierna I, DMO pierna D, contenido grasa total, contenido muscular total).

<u>PACIENTE</u>	<u>Z-score DS</u> <u>COLUMNA</u> (respecto a población de Marco y cols)	<u>Z-score DS</u> <u>COLUMNA</u> (respecto a población de Del Río y cols)	<u>Z-score DS</u> <u>CADERA</u> (respecto a población de Del Río y cols)
1	(-4,9)	(-7,6)	(-2,2)
2	(-1,7)	(-2,8)	(-1,7)
3	(-2,3)	(-2,7)	(-4,1)
4	(-0,3)	(-1,3)	(-1,3)
5	(-4,4)	(-7,3)	(-3,2)
6	(-4,8)	(-4,2)	(-4,1)
7	(-2,1)	(-2)	(-2,2)
8	(-2,2)	(-4)	(-2)
9	(-3,6)	(-3,9)	(-1,8)
10	(-1,1)	(-2,2)	(-3)
11	2,1	2,4	(-2,2)
12	(-1,5)	(-3,2)	(-1,1)
13	(-4,8)	(-3,8)	(-2,5)
14	(-0,6)	(-1,4)	(-1,1)
15	(-4)	(-4,1)	(-0,9)
16	(-1,8)	(-1,2)	(-0,7)
17	0,1	(-1,6)	(-0,3)
18	(-4,8)	(-3,8)	(-3,1)
19	(-2,8)	(-3,3)	(-3,2)
20	(-4,6)	(-1,9)	(-1,9)
21	(-1,1)	(-1,1)	(-2,5)
22	0,5)	0,5	(-3,1)
23	(-0,4)	(-1,3)	0,5
24	(-3,1)	(-3,7)	(-2,2)
25	(-2,1)	(-3,7)	(-2,2)
26	(-2,5)	(-2,8)	(-3,4)
27	(-0,4)	(-1,2)	(-3,5)
28	(-2,8)	(-1)	(-1,3)
29	(-2,1)	(-4,8)	(-3,9)

TABLA 11.- Datos del Z-score expresado en desviaciones estándar obtenidos tras restar la DMO del paciente al valor medio de la DMO de individuos de la misma edad y sexo y dividirlo por la desviación estándar de la DMO de la población sana de la misma edad y sexo.

Distribución de los valores del Z-score en Desviaciones Estándar (DS) en Columna Lumbar por sexo (respecto a la población de Marco y cols)

				Niño	Niña	Total
Z-score DS COLUMNA LUMBAR (Respecto Marco y cols)	> (-1) DS	N (%)	2 (15.4%)	5 (31.25%)	7 (24.13%)	
	(-1) - (-2) DS	N (%)	3 (23.1%)	2 (12.5%)	5 (17.24%)	
	< (-2) DS	N (%)	8 (61.5%)	9 (56.25%)	17 (58.63%)	
Total		N (%)	13 (100%)	16 (100%)	29 (100%)	

TABLA 12

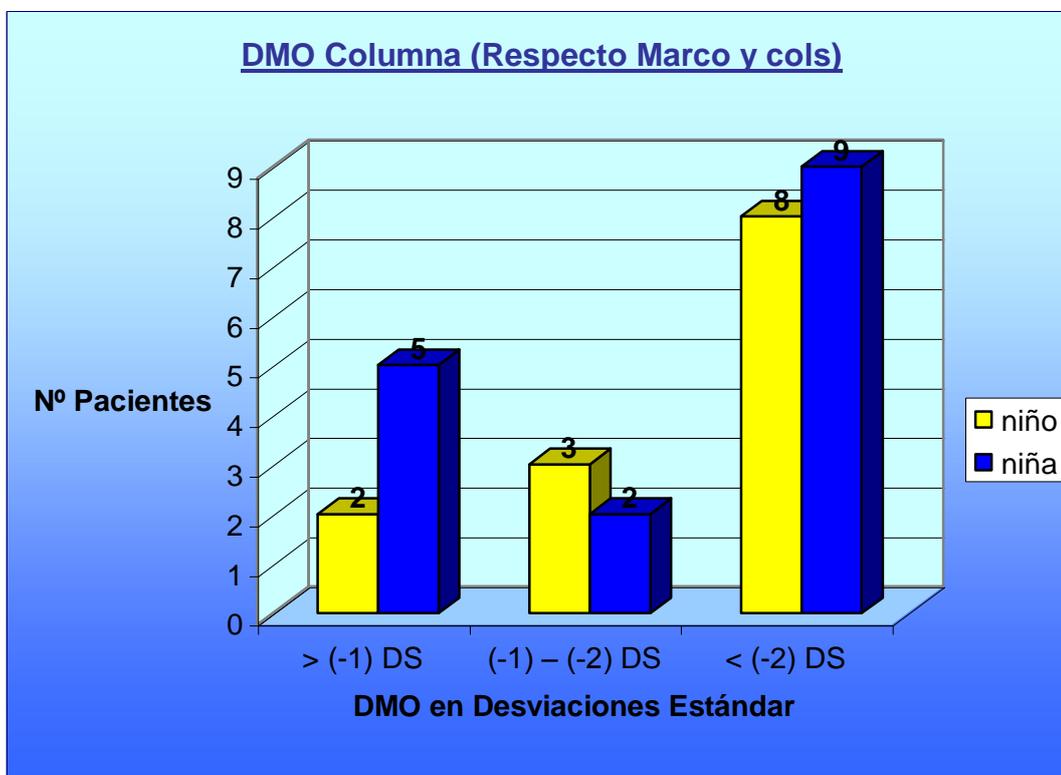


GRÁFICO 3

TABLA 12 Y GRÁFICO 3 (Distribución de los valores del Z-score en Desviaciones Estándar (DS) en columna por sexo, respecto a la población normalidad de Marco y cols).- Más de la mitad de los pacientes han presentado un Z-score inferior a dos desviaciones estándar (58,63%, con mayor participación, en porcentaje, de niños que de niñas) y un 17,4% ha obtenido valores entre menos una y menos dos desviaciones estándar (con diferencias entre sexos, 23,1% de niños y 12,5% de niñas).

Distribución de los valores del Z-score en Desviaciones Estándar (DS) en Columna Lumbar por sexo (respecto a la población de Del Río y cols)

					Total
			Niño	Niña	
Z-score DS COLUMNA LUMBAR (Respecto Del Río y cols)	> (-1) DS	N (%)	0 (0%)	2 (12.5%)	2 (6.89%)
	(-1) - (-2) DS	N (%)	3 (23.07%)	7 (43.75%)	10 (34.48%)
	< (-2) DS	N (%)	10 (76.93%)	7 (43.75%)	17 (58.63%)
Total		N (%)	13 (100%)	16 (100%)	29 (100%)

TABLA 13

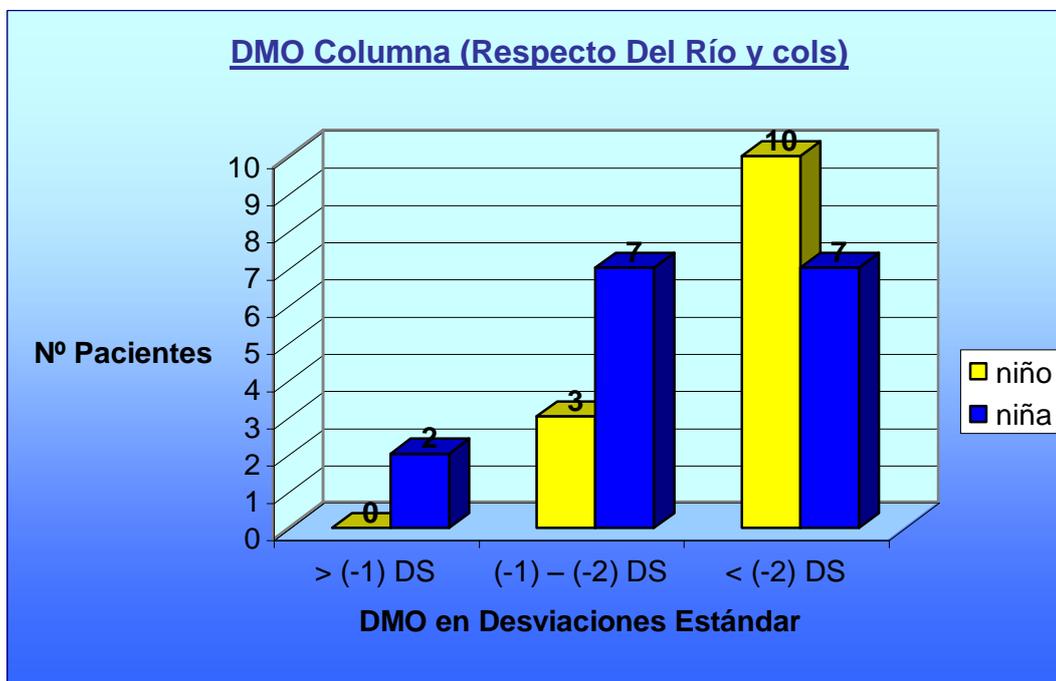


GRÁFICO 4

TABLA 13 Y GRÁFICO 4 (Distribución de los valores del Z-score en DS en columna por sexo, respecto a la población normalidad de Del Río y cols).- Más del 50% muestral han presentado Z-score inferior a dos desviaciones estándar (con diferencia acentuada por sexos, mayor porcentaje de niños, 76,93%, que de niñas, 43,75%) y más de un tercio valores entre menos una y menos dos desviaciones estándar (34,48%, también con diferencia considerable entre sexos, 23,07% de niños y 43,75% de niñas).

**Distribución de los valores del Z-score en DS en cadera
por sexo (respecto población de Del Río y cols)**

					Total
			Niño	Niña	
Z-score DS CADERA	> (-1) DS	N (%)	3 (23.1%)	1 (6.25%)	4 (13.79%)
	(-1) - (-2) DS	N (%)	3 (23.1%)	5 (31.25%)	8 (27.59%)
	< (-2) DS	N (%)	7 (53.9 %)	10 (62.5%)	17 (58.62%)
Total		N (%)	13 (100%)	16 (100%)	29 (100%)

TABLA 14

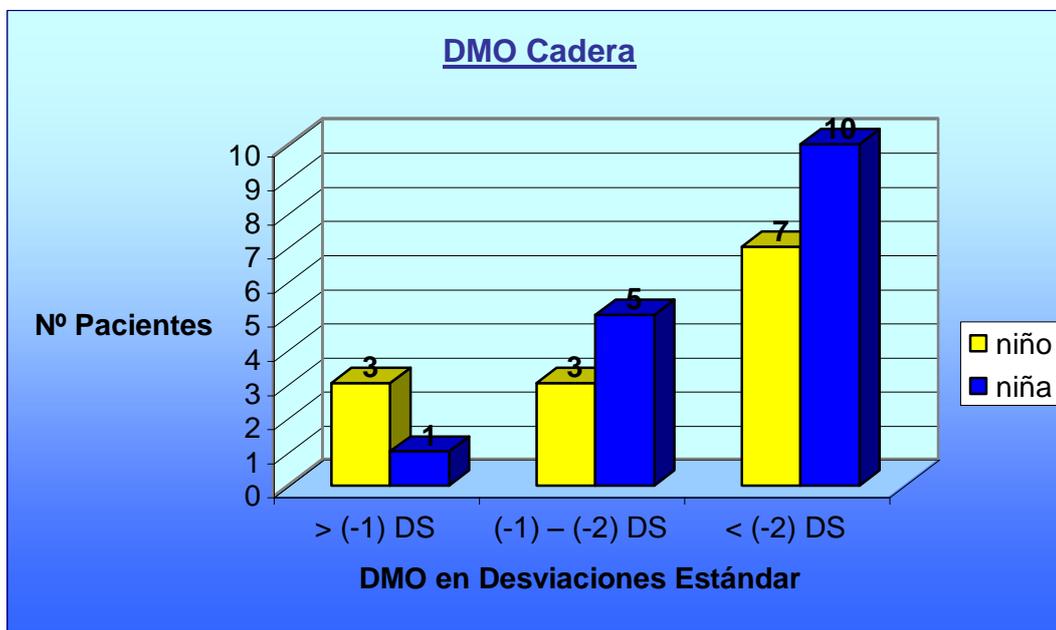


GRÁFICO 5

TABLA 14 Y GRÁFICO 5 (Distribución de los valores del Z-score en DS en cadera por sexo, respecto a la población normalidad de Del Río y cols). - Más del 50% han presentado Z-score inferior a dos desviaciones estándar, (mayor porcentaje de niñas, 62,5%, que de niños, 53,9%) y un aproximadamente un tercio (27,59% de la muestra) entre menos una y menos dos desviaciones estándar (con mayor participación del sexo femenino).

T DE STUDENT PARA MUESTRAS RELACIONADAS
(DMO columna MM vs columna población Del Río y cols y Marco y cols)

	N	Media	Desviación Típica	p
DMO Columna Lumbar sectorial	29	0,695	0,242	< 0,0001
DMO NORMALIDAD Columna Lumbar CATALANA	29	0,847	0,126	
DMO Columna Lumbar sectorial	29	0,695	0,242	0,006
DMO NORMALIDAD Columna Lumbar MADRILEÑA	29	0,810	0,131	

TABLA 15.- Se observan diferencias estadísticamente muy significativas en los valores de DMO columna de la muestra respecto a la población catalana y a la madrileña (diferencia media con la catalana de (-0,152009), $p < 0,0001$ y con la madrileña de (-0,115573), $p = 0,006$).

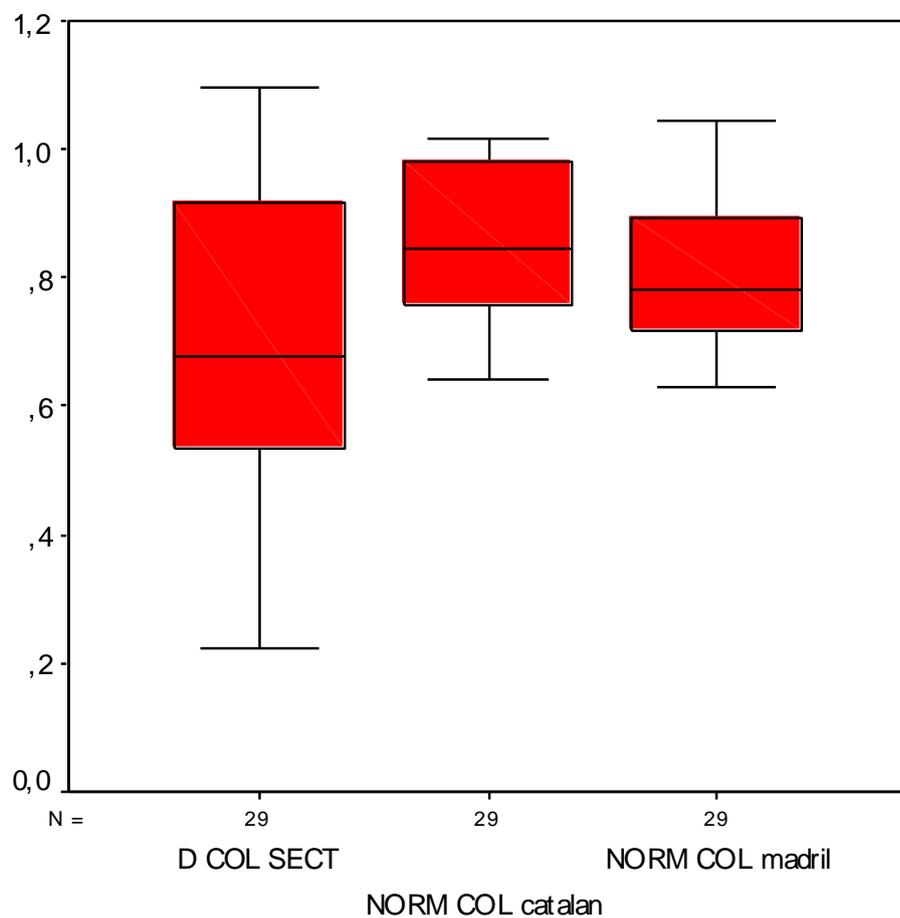


GRÁFICO 6

GRÁFICO 6 (Diagrama de Cajas y Bigotes). - Se aprecia como el 50% (aprox.) del volumen de los valores de DMO de columna de nuestra población están por debajo tanto de los valores madrileños como catalanes.

T DE STUDENT PARA MUESTRAS RELACIONADAS

(DMO cadera MM vs DMO cadera población Del Río y cols)

	N	Media	Desviación Típica	p
DMO Cadera sectorial	29	0,671	0,126	0,003
DMO NORMALIDAD Cadera CATALANA	29	0,740	0,052	

TABLA 16.- T-Student para muestras relacionadas. Se observan diferencias estadísticamente muy significativas en los valores de DMO cadera de la muestra respecto a la población de normalidad catalana (diferencia media con la catalana de (-0,068958), $p=0,003$).

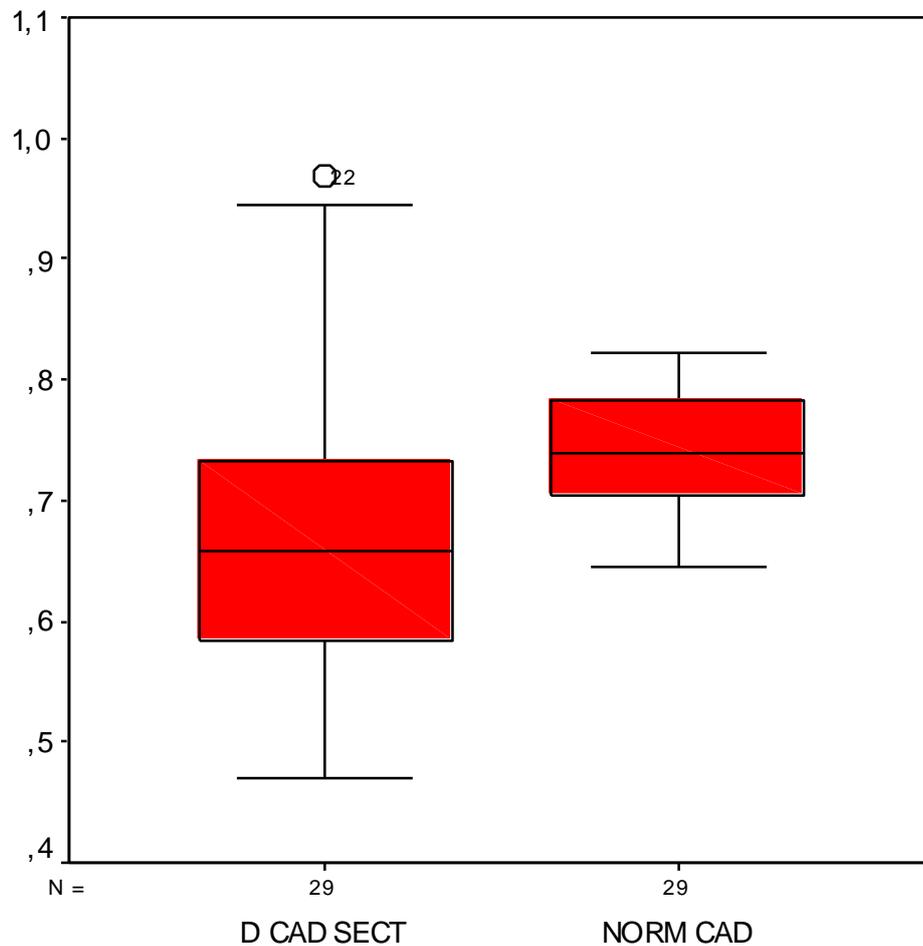


GRÁFICO 7

GRÁFICO 7 (Diagrama de Cajas y Bigotes). - Se apreció 50 % (aprox.) del volumen de los valores de DMO de cadera de nuestra población (caja izquierda) por debajo de los niveles de la población referencia (caja derecha).

COEFICIENTE DE CORRELACIÓN DE PEARSON
(DMO Total - DMO Columna Sectorial - Cadera sectorial)

	r	p
DMO Total vs DMO Columna Lumbar	0,771	<0,0001
DMO Total vs DMO Cadera	0,490	0,007
DMO Columna Lumbar vs DMO Cadera	0,395	0,034

TABLA 17.- Coeficiente de Correlación de Pearson. Se obtuvo asociación positiva entre DMO total y DMO columna de intensidad fuerte ($p < 0,0001$), entre DMO total y DMO cadera de intensidad débil cercana a moderada, ($p = 0,007$) y entre DMO columna y DMO cadera de intensidad débil ($p = 0,034$), todas ellas estadísticamente significativas.

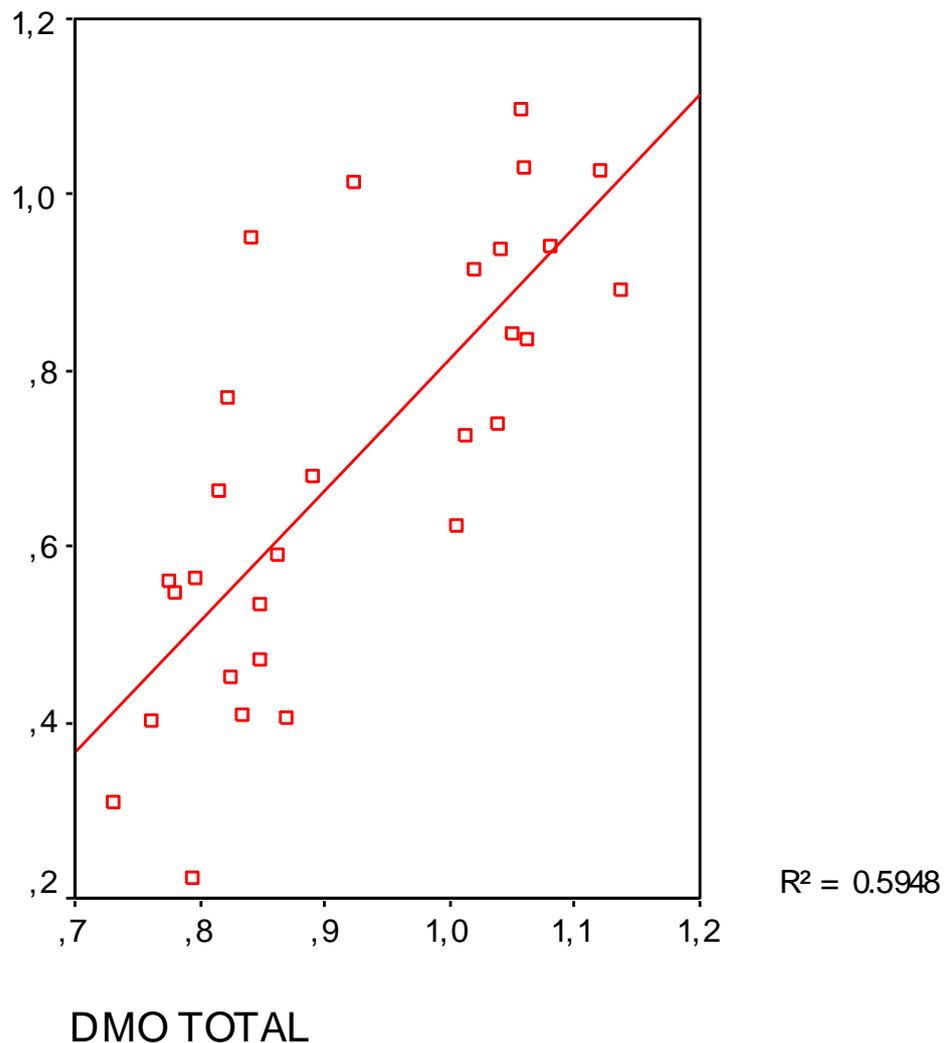


GRÁFICO 8

GRÁFICO 8 (Diagrama de dispersión de DMO total vs DMO columna + modelo de regresión lineal).- Se objetiva una mayor concentración de los datos en los valores tanto bajos como altos y una dispersión mayor en los datos intermedios. La línea de regresión obtenida posee con $R^2=0,5948$ (En porcentaje explica la variación una variable que podría ser explicado por la otra, en este caso tan solo el 59% de DMO columna estaría explicada por DMO total, por lo que el error al intentar usar uno por el otro sería muy elevado).

COEFICIENTE DE CORRELACIÓN DE PEARSON
(Edad vs DMO Total, Columna, Cadera y CMO Total)

	r	p
DMO TOTAL	0,612	<0,0001
DMO COLUMNA SECTORIAL	0,486	0,008
DMO CADERA SECTORIAL	0,317	0,093
CMO TOTAL	0,457	0,013

TABLA 18.- Coeficiente de Correlación de Pearson. Se obtuvo asociación positiva estadísticamente significativa entre la edad y DMO total de intensidad moderada ($p < 0,0001$), entre edad y DMO columna de carácter débil cercano a moderado ($p = 0,008$), entre edad y CMO total de carácter débil cercano a moderado ($p = 0,013$). Existe asociación positiva débil entre la edad y DMO cadera sin carácter de significación ($p = 0,93$). La variable más relacionada con la edad fue la DMO total.

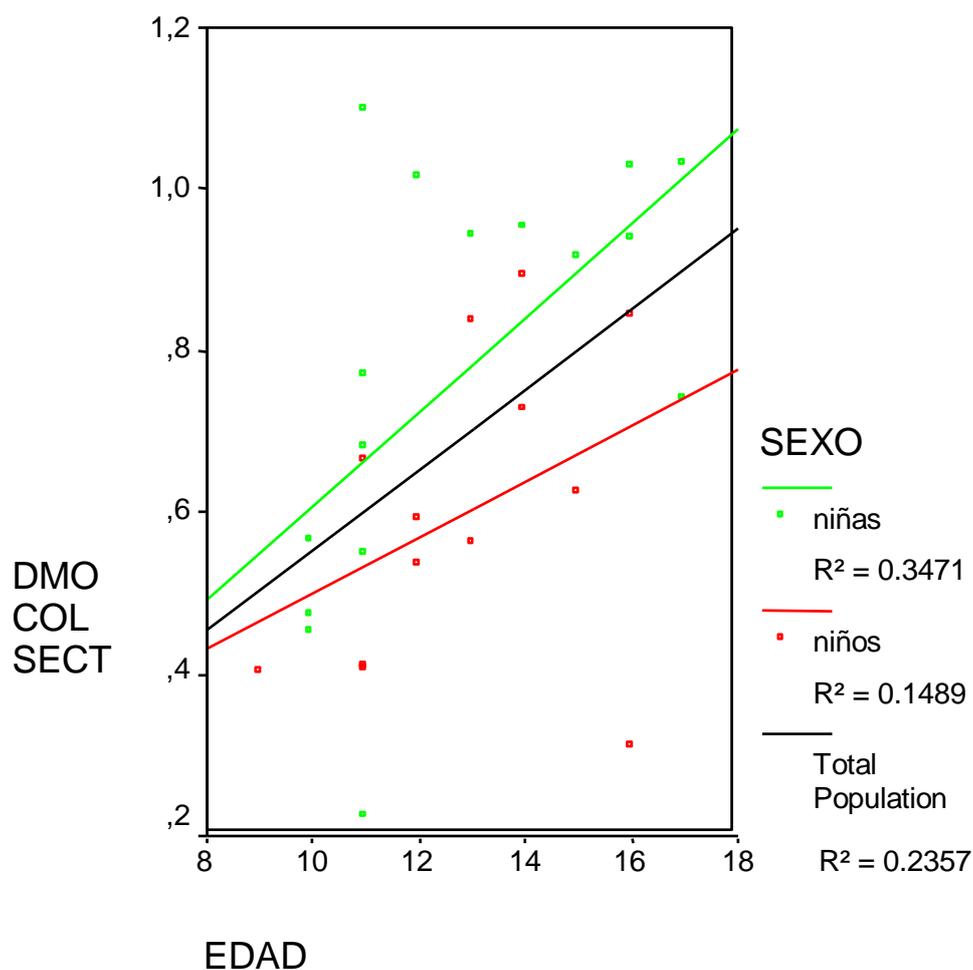


GRÁFICO 9

GRÁFICO 9 (Diagrama de dispersión por sexos + modelos de regresión lineal DMO columna vs edad vs sexo).- En edades más tempranas las diferencias entre sexos en DMO de columna es menor que a edades más altas. Se observan valores generalmente más altos de DMO en niñas y un incremento más exponencial en la DMO columna en las niñas a medida que pasa la edad que en los niños.

T DE STUDENT PARA VARIABLES INDEPENDIENTES
(Sexo vs DMO Total, Columna y Cadera sectorial, CMO Total, Altura, Peso, Contenido Graso y Muscular Total)

	SEXO	N	Media	Desviación Típica	p
DMO TOTAL	Niños	13	0,904	0,131	0,550
	Niñas	16	0,933	0,121	
DMO COLUMNA SECTORIAL	Niños	13	0,599	0,188	0,054
	Niñas	16	0,772	0,258	
DMO CADERA SECTORIAL	Niños	13	0,694	0,157	0,390
	Niñas	16	0,653	0,095	
CMO TOTAL	Niños	13	1391,2	643,9	0,656
	Niñas	16	1301,2	429,3	
ALTURA	Niños	13	147,8	17,72	0,239
	Niñas	16	141,5	10,37	
PESO	Niños	13	55,46	23,76	0,105
	Niñas	16	44,69	9,1	
CONTENIDO GRASO TOTAL	Niños	13	24942,4	12705,3	0,043
	Niñas	16	17427,1	5432,6	
CONTENIDO MUSCULAR TOTAL	Niños	13	36075,2	13907,3	0,024
	Niñas	16	26090,1	5736,3	

TABLA 19.- Se observaron medias superiores en el sexo femenino en DMOt y en DMO columna, y mayores en el masculino en DMO cadera, CMOt, altura, peso, contenido graso y contenido muscular.

T-Student para muestras independientes. De todo lo anterior se determinaron diferencias estadísticamente significativas entre sexos en el contenido graso (p=0,43) y muscular (p=0,24).

COEFICIENTE DE CORRELACIÓN DE PEARSON
(Altura vs DMO Total, Columna, Cadera y CMO Total)

	r	p
DMO TOTAL	0,499	0,006
DMO COLUMNA SECTORIAL	0,426	0,021
DMO CADERA SECTORIAL	0,504	0,005
CMO TOTAL	0,742	<0,0001

TABLA 20.- Coeficiente de Correlación de Pearson. Se obtuvo asociación positiva estadísticamente positiva entre la altura y DMO total, de intensidad débil-moderada ($p=0,006$), entre altura y DMO columna, de intensidad débil ($p=0,021$) altura y DMO cadera, de intensidad moderada ($p=0,005$), y altura y CMO total, de intensidad moderada cercana a fuerte ($p<0,0001$). La relación más intensa es entre la altura y la CMOt más que todas las anteriores.

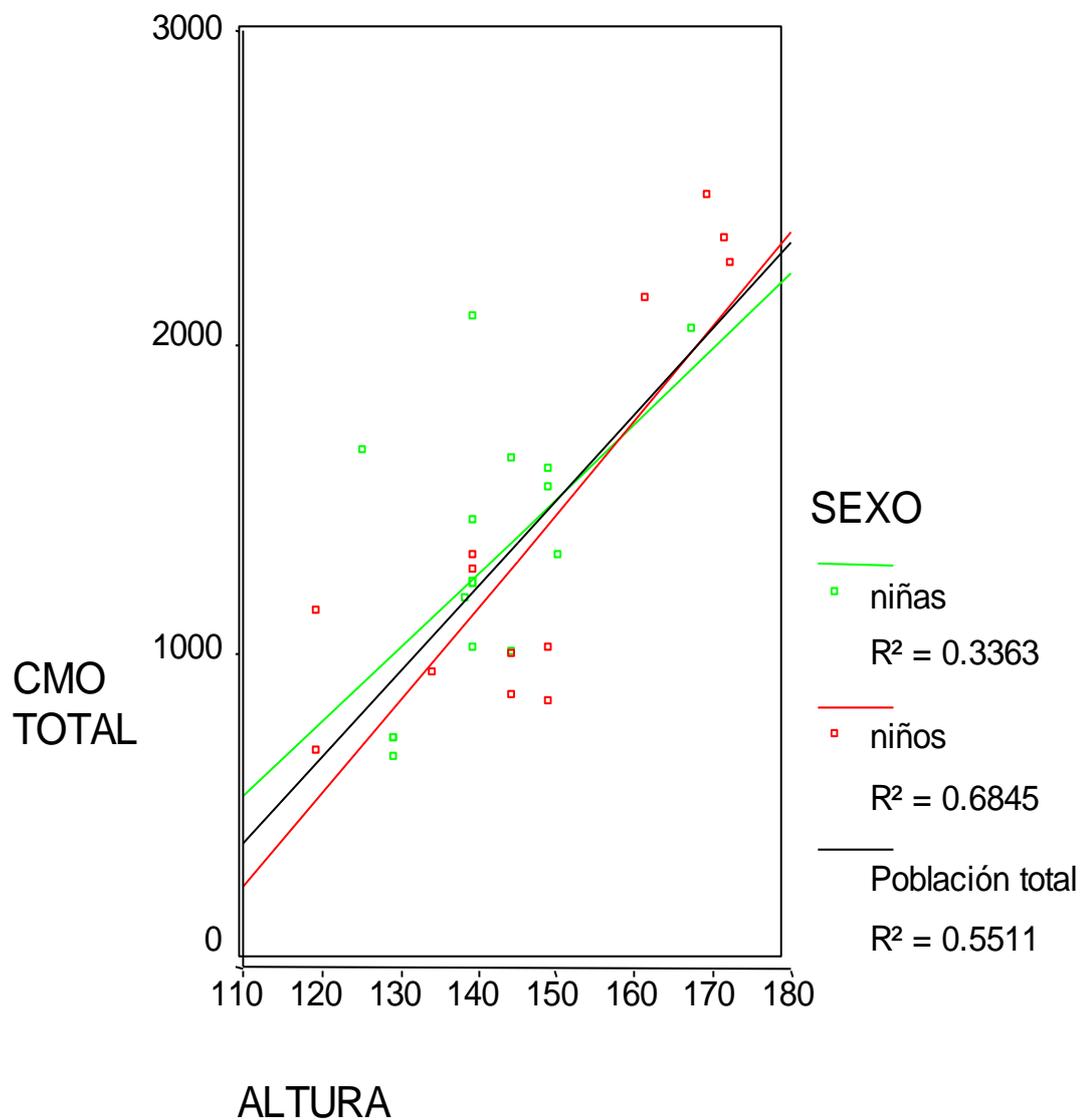


GRÁFICO 10

GRÁFICO 10 (Diagrama de dispersión y modelos de regresión lineal de CMOt vs altura vs sexo).- El incremento de la CMOt con el aumento de altura es prácticamente igual en ambos sexos, con tendencia a ser menor en tallas bajas en el sexo masculino, aproximadamente similar en tallas medias y algo mayor en tallas más altas.

COEFICIENTE DE CORRELACIÓN DE PEARSON
(Peso vs DMO Total, Columna, Cadera y CMO Total)

	r	p
DMO TOTAL	0,545	0,002
DMO COLUMNA SECTORIAL	0,374	0,046
DMO CADERA SECTORIAL	0,642	<0,0001
CMO TOTAL	0,831	<0,0001

TABLA 21.- Coeficiente de Correlación de Pearson. Se obtuvo asociación positiva estadísticamente positiva entre el peso y DMO total, de intensidad moderada ($p=0,002$), entre el peso y DMO columna de intensidad débil ($p=0,046$), entre el peso y DMO cadera de intensidad moderada ($p<0,0001$), y el peso y CMO total, de intensidad fuerte ($p<0,0001$). La relación más intensa es entre el peso y la CMO más que todas las anteriores.

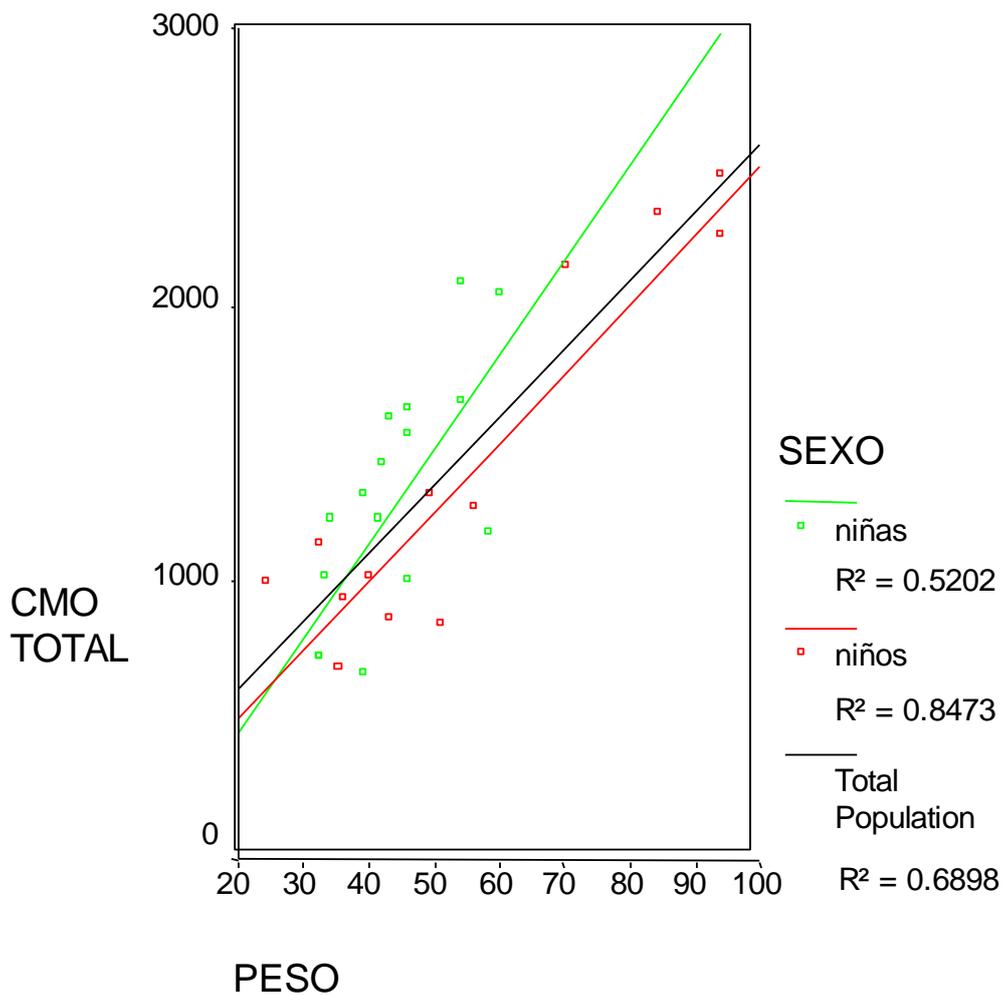


GRÁFICO 11

GRÁFICO 11 (Diagrama de dispersión y modelos de líneas de regresión CMOt vs peso vs sexo).- En el sexo femenino se observa un incremento más pronunciado en la CMOt a medida que aumenta el peso respecto a los niños. Aunque parece haber una tendencia a poseer iguales valores de CMOt en esos bajos, a medida que éste último se incrementa hay una mayor diferencia por sexos (siendo en la mayoría de los casos mayor en las niñas). La CMOt queda más explicada por el peso en el sexo masculino (en un 84%) que en el sexo femenino (en un 52%).

COEFICIENTE DE CORRELACIÓN PEARSON
(Peso/altura vs DMO Total, Columna, Cadera y CMO Total)

	r	p
DMO TOTAL	0,507	0,005
CMO TOTAL	0,768	<0,0001
DMO COLUMNA SECTORIAL	0,337	0,074
DMO CADERA SECTORIAL	0,602	0,001

TABLA 22.- Coeficiente de Correlación de Pearson. Se obtuvo asociación positiva estadísticamente positiva entre la variable (peso/altura) y todas las densidades óseas y contenido mineral. Dicha relación fue de intensidad moderada ($p=0,005$) con DMO total, de intensidad fuerte ($p<0,0001$) con CMO total y de intensidad moderada ($p=0,001$) con DMO cadera. La DMO columna no adquirió niveles de significación. La relación más intensa hallada de todas las anteriores fue entre (peso/altura) y el contenido mineral óseo.

DISTRIBUCIÓN POR SEXOS DE LOS GRUPOS DE MOVILIDAD

			SEXO		
			Niño	Niña	Total
MOVILIDAD	SILLA RUEDAS	N (%)	9 (66,7%)	9 (56,3%)	18 (62,1%)
	SILLA RUEDAS NUNCA	N (%)	4 (33,3%)	7 (43,7%)	11 (37,9%)
TOTAL		N (%)	13 (100%)	16 (100%)	29 (100%)

TABLA 23

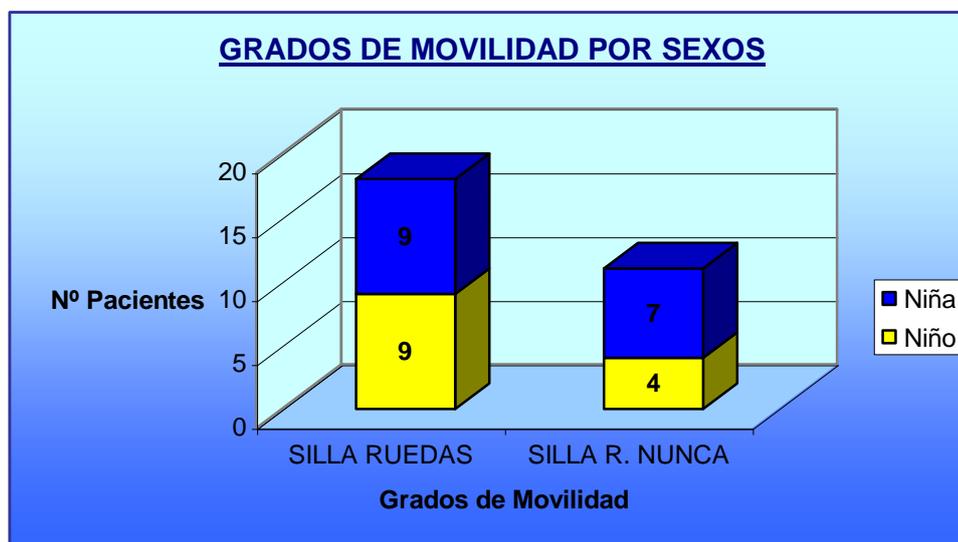


GRÁFICO 12

T DE STUDENT PARA VARIABLES INDEPENDIENTES
(Movilidad vs DMO Total, Sectorial de Cadera y Columna, CMO Total, Altura, Peso, Contenido Graso y Muscular)

	MOVILIDAD	N	Media	Desviación Típica	p
DMO TOTAL	Silla Ruedas	18	0,885	0,117	0,050
	Silla Ruedas NUNCA	11	0,978	0,121	
DMO COLUMNA SECTORIAL	Silla Ruedas	18	0,639	0,266	0,114
	Silla Ruedas NUNCA	11	0,786	0,169	
DMO CADERA SECTORIAL	Silla Ruedas	18	0,641	0,109	0,090
	Silla Ruedas NUNCA	11	0,723	0,141	
CMO TOTAL	Silla Ruedas	18	1131,7	424,1	0,004
	Silla Ruedas NUNCA	11	1685,1	514,8	
ALTURA	Silla Ruedas	18	139,3	11,3	0,012
	Silla Ruedas NUNCA	11	152,5	15,2	
PESO	Silla Ruedas	18	42,0	9,9	0,002
	Silla Ruedas NUNCA	11	61,8	21,2	
CONTENIDO GRASO TOTAL	Silla Ruedas	18	17081,4	8449,1	0,014
	Silla Ruedas NUNCA	11	26159,6	9555,4	
CONTENIDO MUSCULAR TOTAL	Silla Ruedas	18	26196,6	6764,8	0,003
	Silla Ruedas NUNCA	11	38009,7	12381,6	

TABLA 24.- Se observaron valores de medias inferiores en DMOt, DMO columna y cadera, en CMOt, altura, peso y contenido graso y muscular en los pacientes que usan de forma permanente u ocasional la silla de ruedas.

T-Student para muestras independientes. Se aprecian diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la CMOt (p=0,004), altura (p=0,12), peso (p=0,002), grasa (p=0,014) y músculo (p=0,003).

T DE STUDENT PARA VARIABLES INDEPENDIENTES
(Movilidad vs Z-score de Columna y Cadera Sectorial)

	MOVILIDAD	N	Media	Desviación típica	p
Z-score DS COLUMNA (ref. Marco y cols)	Silla Ruedas	18	(-2,7)	1,9	0,028
	Silla Ruedas NUNCA	11	(-1,2)	1,1	
Z-score DS COLUMNA (ref. Del Río y cols)	Silla Ruedas	18	(-3,0)	2,4	0,288
	Silla Ruedas NUNCA	11	(-2,2)	1,1	
Z-score DS CADERA	Silla Ruedas	18	(-2,5)	1,1	0,074
	Silla Ruedas NUNCA	11	(-1,7)	1,1	

TABLA 25. - Se obtuvieron medias de Z-score inferiores en los grupos con déficit locomotor, siendo mucho más considerable esta diferencia en los valores de columna.

T-Student para muestras independientes. Se han obtenido diferencias estadísticamente significativas en los niveles de Z-score DS de columna (al tomar la población de Marco y cols como patrón de referencia) en función del nivel de movilidad. En columna al comparar con la población de Del Río y cols y en cadera no se han alcanzado niveles de significación.

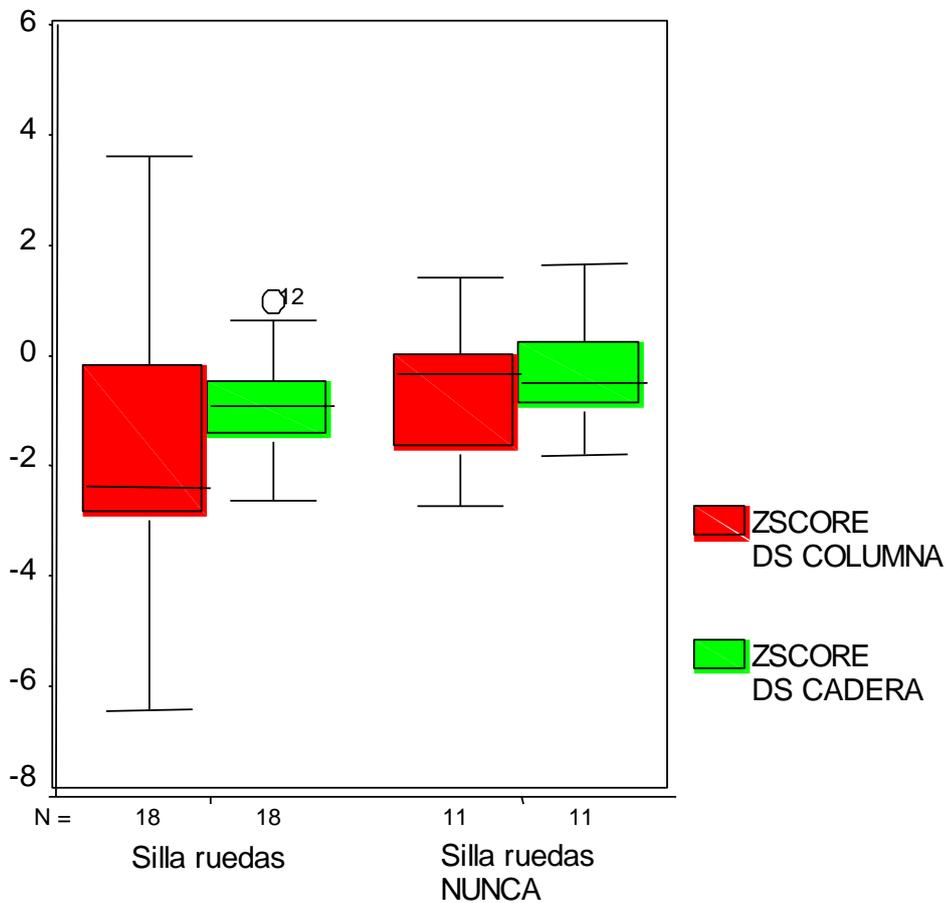


GRÁFICO 13

GRÁFICO 13 (Diagrama de Cajas y Bigotes).- Aunque las cajas correspondientes tanto a DMO columna como cadera se hallaron en valores cercanos, se apreció diferencia en la mediana (línea interna de las cajas) de DMO columna encontrándose más baja en el caso de los pacientes con limitación funcional, siendo esta diferencia menor en el caso de la DMO cadera.

T DE STUDENT PARA MUESTRAS RELACIONADAS
(DMO Miembros superiores vs inferiores, por lados)

	N	Media	Desviación Típica	Diferencias relacionadas		p
				Media	Desviación Típica	
DMO BRAZO IZQUIERDO	29	0,645	0,079	(- 0,202)	0,171	< 0,0001
DMO PIERNA IZQUIERDO	29	0,847	0,208			
DMO BRAZO DERECHO	29	0,642	0,078	(- 0,187)	0,151	< 0,0001
DMO PIERNA DERECHA	29	0,829	0,192			

TABLA 26.- Se observaron valores de medias inferiores en DMO de brazos respecto a piernas.

T-Student para muestras independientes. Se apreciaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos trenes, superior e inferior ($p < 0,0001$), con mayores diferencias en los izquierdos que en los derechos.

T DE STUDENT PARA VARIABLES INDEPENDIENTES
(DMO Miembros vs nivel movilidad)

	MOVILIDAD	N	Media	Desviación Típica	p
DMO BRAZO IZQUIERDO	Silla Ruedas	18	0,638	0,076	0,566
	Silla Ruedas NUNCA	11	0,656	0,087	
DMO PIERNA IZQUIERDO	Silla Ruedas	18	0,632	0,072	0,400
	Silla Ruedas NUNCA	11	0,658	0,089	
DMO BRAZO DERECHO	Silla Ruedas	18	0,763	0,168	0,004
	Silla Ruedas NUNCA	11	0,984	0,201	
DMO PIERNA DERECHA	Silla Ruedas	18	0,736	0,154	<0,0001
	Silla Ruedas NUNCA	11	0,982	0,148	

TABLA 27.- Se observaron valores de medias superiores en las extremidades inferiores a las superiores en ambos grupos. Se determinaron cifras inferiores en DMO en todos los miembros en los pacientes con déficits de movilidad.

T-Student para muestras independientes. Se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de movilidad en los miembros inferiores (pierna izquierda $p=0,004$ y derecha $p<0,0001$).

T STUDENT PARA VARIABLES INDEPENDIENTES
(Nivel afectación vs DMO Total, CMO Total, DMO de Cadera y Columna Sectorial, Contenido Graso y Muscular Total)

	ZONA COLUMNA AFECTA	N	Media	Desviación típica	p
DMO TOTAL	TORACOLUMBAR + LUMBAR + LUMBOSACRA	26	0,924	0,130	0,229
	SACRA	3	0,884	0,032	
CMO TOTAL	TORACOLUMBAR + LUMBAR + LUMBOSACRA	26	1363,7	552,5	0,517
	SACRA	3	1150,1	145,9	
DMO COLUMNA SECTORIAL	TORACOLUMBAR + LUMBAR + LUMBOSACRA	26	0,697	0,241	0,854
	SACRA	3	0,670	0,312	
DMO CADERA SECTORIAL	TORACOLUMBAR + LUMBAR + LUMBOSACRA	26	0,685	0,126	0,102
	SACRA	3	0,559	0,063	
CONTENIDO GRASO TOTAL	TORACOLUMBAR + LUMBAR + LUMBOSACRA	25	21084,2	9900,2	0,508
	SACRA	3	17011,5	10220,3	
CONTENIDO MÚSCULAR TOTAL	TORACOLUMBAR + LUMBAR + LUMBOSACRA	25	31222,2	11407,9	0,599
	SACRA	3	27631,5	4437,3	

TABLA 28.- Se observan valores de medias de las variables más altos en el grupo de afectación alta respecto a los de afectación sacra.

T-Student para muestras independientes. Las diferencias entre las variables, en función del nivel de afectación, no han alcanzado rangos de significación.

**DISTRIBUCIÓN POR SEXOS DE GRUPOS SEGÚN ANTECEDENTE
FRACTUARIO**

			SEXO		Total
			Niño	Niña	
FRACTURAS PREVIAS	NINGUNA	N (%)	9 (69,2 %)	12 (75,0%)	21 (72,4%)
	ALGUNA	N (%)	4 (30,8%)	4 (25,0%)	8 (27,6%)
TOTAL		N (%)	13 (100%)	16 (100%)	29 (100%)

TABLA 29

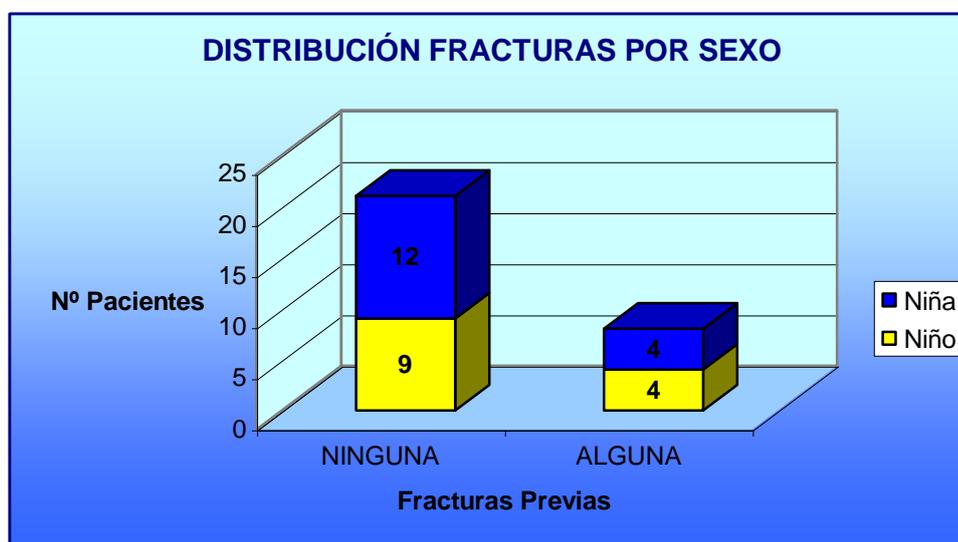


GRÁFICO 14

T DE STUDENT PARA VARIABLES INDEPENDIENTES
(DMO Total, DMO Columna y Cadera sectorial, CMO Total y Contenido Graso y Muscular vs Antecedente Fractuario)

	FRACTURAS PREVIAS	N	Media	Desviación Típica	p
DMO TOTAL	NINGUNA	21	0,931	0,1	0,130
	ALGUNA	8	0,850	0,1	
DMO COLUMNA SECTORIAL	NINGUNA	21	0,710	0,2	0,550
	ALGUNA	8	0,649	0,2	
DMO CADERA SECTORIAL	NINGUNA	21	0,673	0,1	0,475
	ALGUNA	8	0,631	0,1	
CMO TOTAL	NINGUNA	21	1342,7	494,1	0,624
	ALGUNA	8	1228,6	624,5	
CONTENIDO GRASO TOTAL	NINGUNA	21	20476,1	9995,2	0,789
	ALGUNA	8	21642,5	9295,2	
CONTENIDO MUSCULAR TOTAL	NINGUNA	21	31240,2	10679,2	0,846
	ALGUNA	8	30270,9	12831,8	

TABLA 30.- Salvo en el contenido graso, se han obtenido medias inferiores en los grupos con fracturas previas en todas las variables analizadas.

T-Student para muestras independientes. Las diferencias no se alcanzaron niveles de significación entre ninguna de las variables.

T DE STUDENT PARA VARIABLES INDEPENDIENTES
(Z-score Columna y Cadera vs Antecedente fracturario)

	FRACTURA PREVIA	N	Media	Desviación típica	p
Z-score DS COLUMNA (ref. Marco y cols)	NINGUNA	21	(-2,1)	1,7	0,828
	ALGUNA	8	(-2,3)	2,2	
Z-score DS COLUMNA (ref. Del Río y cols)	NINGUNA	21	(-2,6)	1,7	0,693
	ALGUNA	8	(-2,9)	2,9	
Z-score DS CADERA	NINGUNA	21	(-2,2)	1,3	0,936
	ALGUNA	8	(-2,1)	0,8	

TABLA 31.- Los valores de las medias de Z-score de columna en el grupo con fracturas son inferiores a los del grupo que no las tuvieron. En el estudio de cadera ocurre al contrario.

T-Student para muestras independientes. No hay nivel de significación en ninguna de las diferencias entre las variables.

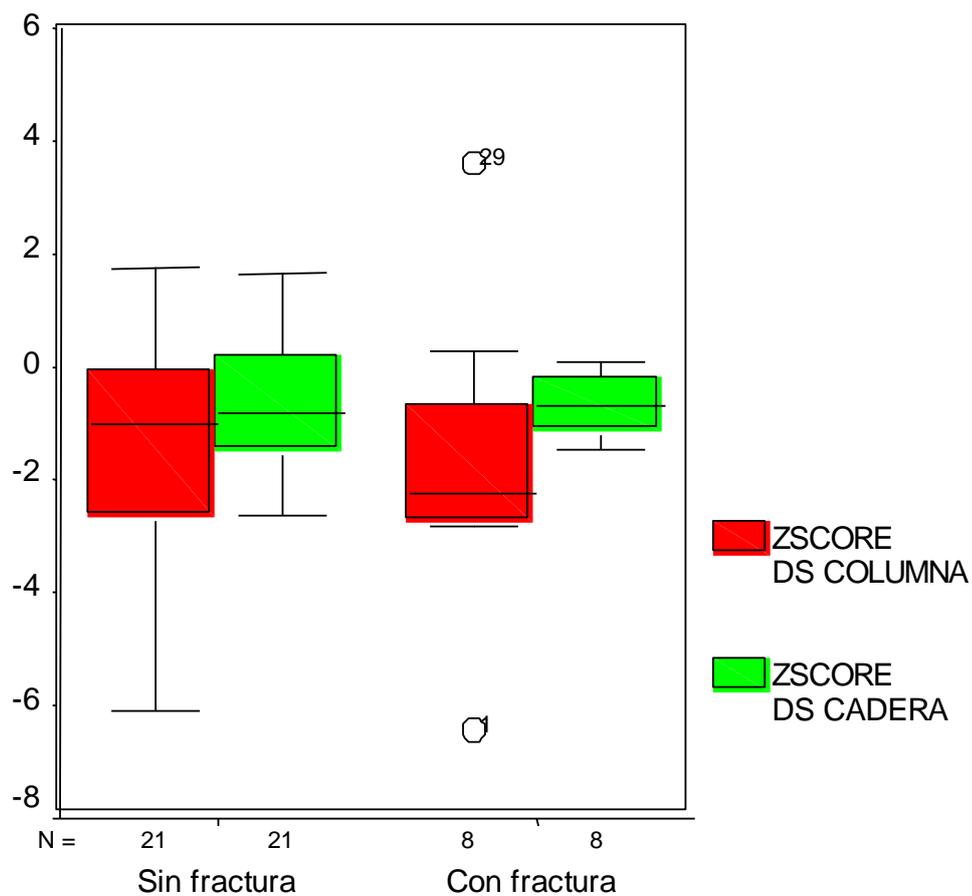


GRÁFICO 15

GRÁFICO 15 (Diagrama de Cajas y Bigotes).- Los valores obtenidos en la DMO columna presentaron cierta asimetría entre grupos, con una tendencia a valores más bajos en el grupo que sufrió alguna fractura (mediana del grupo con fractura más descendida que en el de sin fractura). Esta observación no se halla en los valores de cadera donde hay mayor equilibrio en los datos.

DISCUSIÓN

VII. DISCUSIÓN

La vida media de los niños con MM ha ascendido exponencialmente desde los años 60, gracias a avances terapéuticos, tanto médicos como quirúrgicos^{128,129}. Desafortunadamente, a pesar del aumento de longevidad de estos pacientes, la mayoría de los casos sufren procesos sistémicos asociados que suelen deteriorar su calidad de vida, precisando de atenciones y procedimientos por parte del personal sanitario. Entre estos, destaca la mala calidad ósea y las fracturas patológicas^{71,76,77,78}. Numerosos estudios reflejan la frecuencia y severidad de las fracturas en estos niños cuya incidencia según los trabajos oscila entre 11,5-30%^{77,78,79,90}. A pesar de la claridad de esta circunstancia, son pocos los trabajos monográficos centrados en el estudio de su masa ósea^{73,74}: el de Rosenstein y cols⁷³ en 1986, en un grupo de 80 pacientes con MM y el de Quan y cols⁷⁴ en 1998 en 35 infantes. Ambos estudios adolecen de haberse realizado en esqueleto periférico de la economía, zonas óseas con alto componente cortical y poco contenido esponjoso, cuando es éste último el que posee un alto recambio en el esqueleto y por tanto más sensible y rápido a cambios metabólicos y minerales. Además, por una parte, en el estudio de Rosenstein y cols⁷³ aunque se presentaba una muestra bastante amplia, no se realizaron comparaciones con patrones de normalidad y, por otra, Quan y cols⁷⁴, a pesar de realizar comparaciones respecto a controles, los datos expuestos en su artículo muestran una distribución de los Z-scores en DS, sin analizar si esa masa es inferior a la normalidad o no.

Rosenstein y cols⁷³ realizaron su estudio en un grupo de 80 niños con MM, 40 niños y 40 niñas, de entre 1,3 y 21,7 años, 62 blancos y 18 negros. Quan y cols⁷⁴ en 35 infantes, 18 niños y 17 niñas, de entre 6 y 19 años. La muestra objeto de esta tesis es de 29 niños, equilibrada en cuanto al sexo, 13 niños y 16 niñas, todos de raza hispana y con edades comprendidas entre 9 y 17 años. Se han tomado estos extremos de edad con dos objetivos, el que no fueran tan pequeños como para que el cartílago de crecimiento artefactara el estudio de la densidad ósea (como puede ocurrir en algunos pacientes en la serie de Rosenstein y cols⁷³ y en la de Quan y cols⁷⁴) y que se cubra el periodo de edad de la pubertad en ambos sexos (entre 11 y 14 años en las niñas y entre 13 y 17 en los niños), ya que es uno de los periodos de aceleración del crecimiento.

Los áreas estudiados por Rosenstein y cols⁷³ fueron radio medio y distal, tibia y primer metatarsiano, Quan y cols⁷⁴ estimaron la DMO en el radio distal. El estudio aquí presentado es el primero de la literatura que realiza un análisis en esqueleto axial, en zonas donde verdaderamente existe un porcentaje alto de hueso esponjoso (columna lumbar y cadera); y el único también que halla la DMO de cuerpo completo de estos niños.

De los trabajos acerca de la masa y densidad ósea en los MM no hay publicado ninguno, como el presente, que exponga los valores de la DMO en las distintas zonas óseas que pueda servir de referencia para posteriores estudios.

Como se ha expuesto anteriormente, Rosenstein y cols⁷³ no compararon los valores de DMO con datos de normalidad, y Quan y cols⁷⁴ que sí lo hicieron no llegaron a especificar si existía diferencia real entre ambos, sólo se limita a exponer la distribución de los Z-scores de sus niños. En el trabajo aquí presentado sí se ha determinado dicha diferencia, obteniendo que las DMOs de columna sectorial en los niños sevillanos con MM presentaron valores más bajos que los de las poblaciones de normalidad, con diferencias estadísticamente *muy* significativas (diferencia media con la catalana de -0.152009 , $p < 0,0001$ y con la madrileña de -0.115573 , $p = 0.006$). Respecto a la DMO de cadera también se han objetivado datos de inferioridad, con diferencias respecto a la normalidad, aunque algo menores que respecto a los valores de columna (-0.68958 con $p = 0.003$). Es decir que se puede asegurar a la vista de los resultados que esta población tiene una masa ósea inferior a la de niños sanos de su misma edad y sexo. Además, la densitomería de columna sectorial se muestra más sensible a los defectos en DMO y es la que podría ser empleada en estos niños para detectar bajos niveles de DMO (al menos hasta que pueda ser contrastada con los resultados en densitometría cuerpo completo con valores de normalidad).

En los datos presentados por Quan y cols⁷⁴, los infantes presentaban DMO entre menos una y menos dos DS ("aproximadamente") respecto a los valores medios de la población normal de similar sexo y edad. Se describieron estos datos como defecto de masa ósea sin analizar cuántos de ellos se encontraban por debajo de la segunda desviación estándar. Realmente para considerar

bajos unos valores, éstos deberían encontrarse, al menos (para que el error sea lo más pequeño posible), por debajo de los del 95% de la población normal, es decir, por debajo de 2 desviaciones estándar, y no del 68% al 95% como expusieron (los inferiores a una desviación estándar y superiores a dos), lo que incluiría como patológicos a niños con DMO normal, cometiendo un error de concepto importante. A diferencia de lo obtenido por Quan y cols⁷⁴, la población infantil con MM del área metropolitana de Sevilla analizada ha presentado un rango de valores de Z-scores superior a los de Quan y cols⁷⁴. Más de la mitad de los niños presentaron valores de DMO inferiores a los límites de normalidad para su edad y sexo (el 58,6% tuvo DMO de columna y cadera con Z-score inferior a dos DS), aunque cabe comentar que también hay pacientes con Z-score superior a una DS (en DMO de columna respecto a Marco y cols¹²⁵ un 24,13% y respecto a Del Río y cols¹²³ un 6,89% y en cadera un 13,79%). De lo que se deduce que en esta población sí había un grupo considerable (más de la mitad) de pacientes con valores bajos de DMO respecto a niños de su edad y sexo (al menos inferior a los valores del 95% de la población normal) y que además existe un número de pacientes que no sufren este defecto, por lo que sería conveniente realizar un screening del defecto de masa ósea en las poblaciones de MM.

Los únicos trabajos que han realizado estudios densitométricos en diferentes zonas corporales a cada paciente han sido el de Rosenstein y cols⁷³ y el que se muestra en esta tesis. De estos dos, sólo en el último de ellos se ha valorado la relación existente entre las pruebas realizadas. En este estudio se ha objetivado asociación positiva entre la DMO total, DMO columna sectorial y DMO de cadera sectorial, siendo dicha correlación de intensidad fuerte (C.Pearson = 0,771 con $p < 0,0001$) entre DMO total y DMO de columna, débil-moderada (C.Pearson = 0,49 con $p = 0,007$) entre DMO total y de cadera y débil (C.Pearson = 0,395 con $p = 0,034$) entre DMO columna y cadera. Por tanto la relación más intensa es la encontrada entre DMO columna y cuerpo completo. Profundizando en el modelo de regresión lineal de DMO total vs DMO col sectorial (Gráfico nº 8) se ha determinado que $R^2 = 0,5948$, es decir que el 59.48% de la densidad ósea de la columna quedaría explicada por la DMO total, por lo que si se intentara usar la DMO total por la sectorial de columna el error que se comete es muy elevado.

La infancia es un periodo en el que la formación ósea sobrepasa a la reabsorción y posee un remodelado óseo intenso, con dos períodos de aceleración del crecimiento, durante los dos primeros años de vida y durante la adolescencia (entre 11 y 14 años en las niñas y entre 13 y 17 años en los niños)¹²⁹. Los estudios de la DMO y CMO en niños normales, realizados en España (Marco y cols¹²⁵, Del Río y cols¹²³, Moreno y cols¹²⁴ y Armada y cols¹²⁶), demostraron que ambas variables sufren cambio con la edad, guardando una relación positiva. Marco y cols¹²⁵ determinaron rectas de regresión de DMO por sexo paralelas, sin diferencias estadísticamente significativas entre niñas y niños. Rosenstein y cols⁷³ objetivaron este mismo hecho en los pacientes con MM. Quan y cols⁷⁴ registraron diferencias en su serie. Observaron que a pesar de haber un aumento de la DMO respecto a la edad en los niños, no había incrementos significativos en las niñas (probablemente debido a una muestra insuficiente). En la muestra analizada en el estudio que aquí se presenta, se ha determinado que existe este incremento respecto a la edad en ambos sexos, no solo en la DMO total, sino además en la sectorial de columna y cadera y en la CMO total, siendo la DMO total la que guarda mayor relación con la edad. Incluso, en contraste con Quan y cols⁷⁴, se ha obtenido que el incremento de la DMO de columna sectorial en las niñas posee una progresión más acentuada que en los niños (Gráfico 9 .- R^2 en niñas= 0.3471 y R^2 en niños =0.1489).

En España, a nivel infantil, hay discrepancias sobre si existen diferencias específicas entre sexos en los valores de densidad mineral ósea y contenido óseo. No podría hablarse de ningún patrón claro de comportamiento de la DMO o CMO respecto a esta variable. Del Río y cols¹²³ encontraron DMO y CMO con datos muy similares en ambos sexos hasta los 9-10 años, y posteriormente con valores superiores en las niñas de los 9 a los 15 años (siendo explicado esto por la pubertad, más temprana, en dicho sexo). A pesar de esto último, en términos generales, la DMO resultó más elevada en los niños. En el estudio de Moreno y cols¹²⁴ ocurrió algo parecido, se observó una densidad ósea sin diferencias significativas desde los 2 a los 10 años, con DMO más alta a partir de entonces en las niñas. Marco y cols¹²⁵, como contraste, no hallaron diferencias estadísticamente significativas por sexo/edad, sólo encontraron valores superiores en las niñas en los intervalos 12-13 años y 14-15 años (y estima que la variable sexo no interacciona con la edad, ni es una variable de confusión). Respecto a la CMO tampoco obtiene diferencias estadísticamente significativas por sexos. En los

ensayos realizados en los infantes con MM, Rosenstein y cols⁷³ denotaron DMO más bajas en las niñas (sin diferencias estadísticamente significativas), Quan y cols⁷⁴, como se ha comentado antes, encontraron incremento significativo en la DMO de los niños respecto a la edad, aunque no en las niñas; pero, no realizaron comparación de valores específicamente entre sexos. En este ensayo sobre niños con MM sevillanos sí se ha completado el análisis diferencial por género, incluyendo datos hasta ahora sin estudiar como son el contenido muscular y el graso (cuyos valores se obtienen en la densitometría de cuerpo completo). Se han obtenido medias de DMO total y DMO de columna superior en las niñas, dato que contrasta con los datos de normalidad española y de Rosenstein y cols⁷³; y medias de DMO cadera, CMO total y contenido graso y muscular superior en el sexo masculino, aunque tan solo la diferencia en el contenido graso y muscular entra en rangos de significación. En síntesis, la población femenina parece tener mayor densidad en cuerpo completo y en columna, y la masculina en cadera y contenido de calcio óseo, con clara diferencia en contenido muscular y graso entre sexos (cifras más elevadas en los niños). Que los niños tengan mayor contenido muscular podría estar explicado por el mayor estímulo cultural al ejercicio en los infantes de este sexo, aunque no quedaría claro el porqué del mayor porcentaje graso. Dada la disparidad de resultados en densidad ósea en función del sexo, sería interesante ampliar el grupo de estudio para conseguir datos concluyentes sobre este aspecto.

La relación de la altura y del peso respecto a la DMO y CMO también ha sido motivo de estudio en la infancia. Del Río y cols¹²³ determinaron relación positiva entre estas variables en niños normales, siendo la CMO la que más se correlacionaba con la altura. Moreno y cols¹²⁴ obtuvieron relación directa entre la DMO y la talla y el peso, siendo el peso la variable que más influía en la densidad ósea. En niños con MM Rosenstein y cols⁷³ no hallaron relación entre la DMO y (peso/estatura) y Quan y cols⁷⁴ no lo analizaron. En el trabajo aquí expuesto se ha ampliado el análisis de todos los anteriores, comparando las DMO de cadera y columna, la total, y la CMO con respecto al peso, a la altura y a la relación entre ambas (peso/altura). Se han obtenido correlaciones positivas entre DMO total, de columna y cadera sectorial y CMO total con respecto a la fracción peso/altura. Se ha determinado que el contenido mineral total es la variable que tiene la relación positiva más intensa respecto a las dos anteriores por separado (C.Pearson=0.742 respecto a la altura, $p < 0,0001$; y C.Pearson=

0.831 respecto al peso, $p < 0,0001$), y que esta relación es muy similar por sexos respecto a la altura (Gráfico 10.- Rectas de regresión casi solapadas). La CMO total respecto al peso, presenta incrementos más acentuados en las niñas que en los niños, siendo la diferencia por sexos mayor a medida que aumenta el peso. A pesar de ello, la CMO total aparece más explicada por el peso en los infantes masculinos que en los femeninos (Gráfico 11.- Niños $R^2=0.84$ y niñas $R^2=0.52$).

Como ha sido expuesto con anterioridad en el apartado 1.2.2 la inactividad física y el sedentarismo son padecidas en un gran porcentaje de estos infantes y son dos factores que han sido estudiados y relacionados con la disminución de la masa ósea y el riesgo de fractura en diversos procesos y enfermedades^{71,72}. En los niños con MM, Rosentein y cols⁷³ observaron disminución de la DMO en radio en el grupo de los no deambulantes respecto a los que sí se desplazaban. Dichos autores insisten en que esta inactividad, por tanto, no produce únicamente afectación distal o localmente a la lesión, sino que genera un efecto sistémico por la lesión neurológica. Quan y cols⁷⁴ no encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos de movilidad, aunque sí una tendencia a Z-scores más bajos en los pacientes que usaban la silla de ruedas. En esta tesis, se ha ensanchado el estudio, comparando además datos de DMO total, altura, peso y las cantidades de grasa y músculo corporal. Los valores de las medias de la DMO total, columna y cadera fueron superiores en el grupo que tenía movilidad libre y se ha determinado una clara diferencia estadísticamente significativa obteniendo resultados mayores en CMO total, altura, peso, contenido graso y muscular en el grupo que no usaba silla de ruedas. En la densidad ósea, por tanto, parece haber una inclinación hacia cifras mayores en los individuos que no presentan problemas de movilidad, con valores más altos en dicho grupo en el contenido mineral óseo, la altura, el peso y la masa grasa y muscular. Sería conveniente analizar estos datos en una población mayor para confirmar que también las DMO presentan diferencias estadísticamente significativas.

En aras de profundizar este estudio se ha comparado la DMO de columna y cadera en los niños con MM de la provincia de Sevilla, respecto a sus valores de normalidad, en función de su movilidad. Se demostró contraste entre las medias de Z-scores en DS en función del grado de movilidad $(-2.7618) \pm 1.95$ y $(-3.04855) \pm 2.44$ en los datos de columna y $(-2.50829) \pm 1.07$ en cadera en los pacientes con

limitación de movilidad, respecto a $(-1.26722)\pm 1.07$ y $(-2.20337)\pm 1.03$ en los datos de columna y $(-1.72525)\pm 1.14$ en cadera en los que sí deambulaban (tabla 25). Se dedujeron diferencias entre ambos grupos tanto en columna como cadera, siendo ésta mayor y estadísticamente significativa al emplear la población de Marco y cols como patrón de referencia. Se puede apuntar entonces que, cuando hay limitación de movilidad, la densidad ósea en los MM difiere más todavía de la de los niños de su misma edad y sexo. En cadera se aprecia similar tendencia aunque habría que generar una muestra mayor para obtener datos concluyentes.

Rosenstein y cols⁷³ realizaron una comparación de la densidad ósea en los distintos miembros (superiores e inferiores), aunque los valores variaban dependiendo del hueso elegido en la extremidad. Los valores más altos se registraron en tibia y radio medio y los más bajos en radio distal y metatarsianos. A pesar de la inmovilización de los MMII que acontece en muchos de estos niños, los datos más altos fueron los registrados en tibia (y mayores en el grupo que no tenía dificultades deambulatorias). En esta tesis, gracias a la realización de la densitometría de cuerpo completo, se ha analizado la densidad ósea de las extremidades completas (eludiendo el posible sesgo de las variaciones entre los distintos huesos) y se han contrastado los miembros por lados (izquierdos y derechos) y por trenes (superior e inferior). Se han determinado diferencias estadísticamente significativas con cifras inferiores en los brazos y con mayor diferencia en los izquierdos. Dichos resultados se superponen a los de Rosenstein y cols⁷³ (cifras mayores en las piernas). El mayor uso, habitualmente, de las extremidades derechas podría explicar esta diferencia por lados, aunque la menor densidad en los miembros superiores tendría que ser analizada en los niños normales para determinar si esta diferencia es realmente un dato patológico.

Al estudiar las DMO por extremidades en los grupos según movilidad (en este trabajo), se hallaron valores de medias inferiores en todos los miembros de los niños que emplean la silla de ruedas. El hecho de presentarse esta posible afectación en los brazos, abogaría a favor de lo comentado por Rosenstein y cols⁷³ acerca del efecto sistémico de la lesión neurológica sobre la masa ósea (aunque sería preciso ampliar la muestra para conseguir resultados estadísticamente significativos). Donde sí se consiguieron diferencias estadísticamente significativas fue en las DMO de los miembros inferiores, resultando

mayores en las extremidades de los niños deambulantes. Dicho dato refuerza los presentados por Lin y cols⁷² en miembros inactivos de pacientes con parálisis cerebral y hemiplejía con niveles más bajos de DMO.

En la serie de Rosentein y cols⁷³ la densidad ósea fue estudiada, además, en función del nivel neurológico. Los valores fueron tanto más bajos cuanto más alta era la afectación medular. El resultado obtenido en su muestra fue que el nivel de afectación producía un efecto significativo sobre la densidad ósea en todas las regiones estudiadas, sin interacciones entre el nivel de afectación y la edad en los miembros superiores. Sin embargo dicha interacción sí fue encontrada al analizar estos datos en miembros inferiores. Para realizar un análisis de estas características es necesario poseer una muestra desarrollada y con grupos amplios de cada nivel neurológico para poder obtener valores significativos. La serie de Quan y cols⁷⁴ incluyó 10 pacientes con afectación toracolumbar, 20 lumbares y 5 lumbosacros y, la aquí presentada 2 pacientes con afectación toracolumbar, uno lumbar, 23 lumbosacros y 3 sacros (es decir, poco equilibrada). Quan y cols⁷⁴ no realizaron la comparación; en el estudio que aquí se expone, dado que existía gran variabilidad en los grupos de pacientes, se han agrupado en dos masas; una que incluye los pacientes con mayor afectación neuro-motora (tóracolumbar, lumbar y lumbosacra) y otra con los que no suelen poseer grandes afectaciones (sacra). Los datos emitidos, al contrario de lo que observaron Rosenstein y cols⁷³, registraron medias de densidad ósea en cadera, columna y cuerpo completo, así como en contenido óseo, muscular y graso mayores en el primero grupo; aunque como se preveía (por el número de enfermos) no se alcanzaron niveles de significación. A pesar de la tendencia hallada en la que se aprecian cifras mayores en afectaciones neurológicas más altas, sería imprescindible contar con nuevos casos que ampliaran la muestra para poder aseverar este hecho.

La fractura es un evento relativamente frecuente en los MM que acontece en torno al 11,5-30%, según las series de la bibliografía^{77,78,79,80}. En la muestra objeto de este estudio se halló en el 27,6% de los pacientes, es decir, aproximándose a las series con mayor frecuencia, y su distribución fue mayor en los niños (30,8%) que en las niñas (25%). Son muchos los factores que contribuyen a su génesis; los niños con MM necesitan en muchos casos intervenciones para mejorar la capacidad de deambulación, y éstas van unidas a

periodos largos de inmovilizaciones postoperatorias con yeso que, no solo producen rigideces articulares, sino que contribuyen a organizar una osteoporosis por desuso y con ello más riesgo de fracturas patológicas⁸¹. Respecto a este tema contrastan los resultados de los estudios de Rosenstein y cols⁷³ y Quan y cols⁷⁴. Si bien el primero no halla diferencias entre las DMO en los distintos grupos con fracturas, el segundo, sí demuestra, en una serie incluso menor, diferencias estadísticamente significativas entre dichos grupos. En el trabajo realizado en los infantes con MM de la población de Sevilla, se ha desarrollado el análisis de este antecedente, comparando la DMO total, sectorial de columna y cadera, CMO total y contenido graso y muscular, en función de haber padecido fracturas previas o no. Se observaron medias superiores en el grupo sin fractura en todas las variables anteriores, salvo en el contenido graso donde ocurrió al contrario (tabla 30). A pesar de que no se obtienen diferencias estadísticamente significativas, se aprecia la tendencia antes comentada de afectación ósea en los pacientes que padecieron fracturas (sería interesante aplicar el estudio a una muestra mayor, para obtener resultados definitivos). La cantidad inferior de masa muscular objetivada podría condicionar una menor protección orgánica y podría estar relacionada con cierto efecto en la pérdida ósea como ha sido demostrado por diversos autores^{131,132,133}.

Quan y cols⁷⁴ determinaron diferencias estadísticamente significativas en los Z-scores de radio entre los grupos de fracturas, con índices mucho más bajos en los niños que habían sufrido alguna. El estudio que se ha desarrollado en el área sevillana se analizaron los Z-scores DS de dos regiones, columna y cadera, en función del antecedente de fractura previa. El resultado mostraba cierta diferencia de medias en las cifras de ambas zonas, aunque con dos detalles a destacar. En primer lugar, las diferencias en columna (entre grupos de fractura) fueron mayores que las encontradas en cadera, y en segundo, en columna los pacientes con antecedente fractuario presentaron cifras inferiores, justo al contrario de lo que se observó en cadera (tabla 31). Dado que las diferencias de medias mostradas en cadera en comparación con las de columna fueron bastante más bajas (0,16754+/-0,76 y 0,34434+/-0,86 en columna y 0,03958+/-0,48 en cadera), podría considerarse que la inclinación es a la afectación de los valores de Z-score DS en columna, cuando hay antecedentes de fractura, es decir, que cuando se padecen fracturas la densidad de la columna difiere más de la de los niños normales, sin a penas presentar

variación en los datos de cadera. Por tanto, aunque no se determinan datos concluyentes parece existir concordancia con lo que hallaron Quan y cols⁷⁴, al menos en los datos de columna. Dados estos resultados y los expuestos en el párrafo anterior, sería considerable determinar especialmente la masa ósea de los pacientes con MM que sufran alguna fractura.

Por todo lo expuesto en este apartado cabría plantear las siguientes consideraciones:

La densitometría es una prueba que se muestra sencilla, objetiva, no invasiva y válida para determinar las características de la densidad ósea de los niños con MM.

La densitometría de cuerpo completo es una técnica novedosa y muy útil que debe tenerse en cuenta, ya que, emite un vasto arsenal de información que permite desarrollar estudios bastante completos y minuciosos en estos niños.

Dado que un porcentaje elevado de los niños con mielomeningocele poseen rangos de densidad ósea patológicos, aunque no todos, es preciso realizar un screening de este defecto en las poblaciones de MM.

Es preciso mostrar interés especial en el estudio óseo en los MM que conforman grupos de riesgo, como son, los que han padecido fracturas previas y los que presentan limitaciones funcionales.

Dicho screening sería conveniente que se realizara mediante la densitometría de columna sectorial, que ha mostrado ser la más sensible a los déficits minerales óseos.

La detección de infantes con riesgo de desarrollar osteoporosis en épocas posteriores de la vida debe impulsar la adopción de intervenciones terapéuticas con el fin de evitar el desarrollo y progresión de estados de osteopenia y, por tanto, situaciones de riesgo potencial de fractura ósea ya desde la misma infancia. Deberían estimularse más estudios, como el presentado, que empujaran a la comunidad científica a organizar ensayos clínicos en estos niños con el fin de mejorar su calidad ósea.

RESUMEN

VIII. RESUMEN

Los defectos del tubo neural (DTN) y entre ellos el mielomeningocele (MM) forman, con la luxación congénita de la cadera y el pie equino varo congénito, las anomalías más severas y frecuentes del sistema locomotor⁴⁸. El MM es un defecto del conducto neural en el que el raquis no se conforma totalmente y el canal medular queda incompleto, haciendo que la médula y las meninges (membranas que recubren la médula espinal) protruyan en la espalda del niño. La etiología del mielomeningocele, así como del conjunto de DTN, corresponde a un modelo multifactorial en el que inciden factores genéticos, nutricionales y ambientales, aunque en la mayoría de los casos se desconoce su origen. En nuestro medio sólo un 5,7% de los DTN tienen factor etiológico conocido^{48,57,58}. La protrusión de la médula y las meninges causa daños en la médula espinal y en las raíces de los nervios, provocando una disminución o falla de la función de las áreas corporales controladas en la zona del defecto o debajo de ésta. Los síntomas están relacionados con el nivel anatómico del defecto. La mayoría de los defectos ocurren en el área lumbar inferior o sacra, ya que ésta es la última región de la columna en cerrarse.

Los infantes con MM poseen una serie de características que pueden estar relacionadas con alteraciones en la mineralización ósea. Es bien conocido que son niños con una vida ligada al sedentarismo e inactividad física causada por las dificultades deambulatorias. Se ha publicado que la inactividad física no sólo causa efecto localmente⁷³ en la mineralización ósea sino que además produce un efecto sistémico en los huesos no afectos directa y focalmente, por la lesión neurológica⁷⁴. El déficit neurológico padecido en el MM también se ha establecido como condicionador de la DMO⁷⁵. Por último, se ha sugerido que pudiera haber, además, cierto efecto neuropático directo como contribuyente a la alteración en la mineralización, aunque los datos recogidos respecto a este punto en la bibliografía son contradictorios^{72,73,76}.

Numerosos estudios reflejan, además, la frecuencia y severidad de las fracturas en estos niños cuya incidencia según los trabajos oscila entre 11,5-30%^{77,78,79,80}. A pesar de la claridad de esta circunstancia, son pocos los trabajos monográficos centrados en el estudio de su masa ósea: el de Rosenstein y cols⁷³ en 1986, en un grupo de 80 pacientes con MM y el de Quan y cols⁷⁴ en 1998 en 35 infantes.

Ambos estudios adolecen de haberse realizado en esqueleto periférico de la economía, zonas óseas con alto componente cortical y poco contenido esponjoso, cuando es éste último el que posee un alto recambio en el esqueleto y por tanto más sensible y rápido a cambios metabólicos y minerales. Además, por una parte, en el estudio de Rosenstein y cols⁷³ aunque se presentaba una muestra bastante amplia, no se realizaron comparaciones con patrones de normalidad y, por otra, Quan y cols⁷⁴, a pesar de realizar comparaciones respecto a controles, los datos expuestos en su artículo muestran una distribución de los Z-scores en DS, sin analizar si esa masa ósea es inferior a la normalidad o no. Los resultados de los estudios difieren en puntos fundamentales como la relación entre la densidad mineral ósea (DMO) y las fracturas, la DMO respecto al sexo y la DMO respecto al nivel de movilidad. Es de añadir que los dos trabajos fueron realizados en poblaciones de EEUU, sin existir ningún otro registro de densidad ósea de mielomeningoceles en el mundo.

Son todos estos datos poco aclarados o desconocidos, y la falta de investigaciones para mejorar la calidad ósea en estos infantes, lo que alienta a realizar un estudio como el que se presenta.

De las pruebas más usadas en la actualidad para determinar la calidad ósea: ultrasonidos, densitometría y tomografía computarizada tridimensional, se propone la densitometría (de columna lumbar, cuello femoral y cuerpo completo) como prueba sencilla, objetiva y no invasiva que permita determinar las características de la densidad ósea de la población con MM. Se realiza por primera vez un estudio densitométrico de cuerpo completo en MM, que gracias a la tecnología actual, aporta datos no sólo de la DMO (de forma regional, subtotal y total), sino que además determina valores objetivos del contenido magro y de grasa del organismo.

Este trabajo es el primero de la literatura que realiza un análisis en esqueleto axial, en zonas donde verdaderamente existe un porcentaje alto de hueso esponjoso (columna lumbar y cadera); y el único también, que halla la DMO de cuerpo completo de estos niños. Además, se han aportado todos los valores de las densidades óseas en las distintas regiones para que puedan servir de referencia a futuros estudios.

En este trabajo se ha determinado la edad, sexo, peso y altura de 29 infantes con MM de la provincia de Sevilla, 13 niños y 16 niñas, a los que se les aplicó densitometría de cuerpo completo y de columna y cadera sectorial. Se han analizado los niveles de su densidad mineral, contenido óseo, muscular y graso, se han establecido las diferencias en densidad ósea entre extremidades y las relaciones que existen entre todas estas variables analizadas y sus características en función del grado de movilidad, del nivel de afectación y de la existencia de fracturas previas, confrontando todos los resultados con los publicados en la bibliografía en niños sanos y en niños con mielomeningocele. Se aplicaron pruebas de asociación estadística (test paramétricos): Coeficiente de correlación de Pearson y el test T-Student para variables dependientes e independientes. De todo este análisis de datos se obtuvieron los siguientes resultados:

La DMO de columna lumbar y cadera en niños con MM fue inferior a la de los niños sin enfermedad y más de la mitad de los niños presentaron cifras de densidad ósea inferiores a los límites de normalidad para su edad y sexo (el 58,6% tuvo DMO de columna y cadera con Z-score (comparación que se establece entre la masa ósea individual y la de individuos de la misma edad y sexo) inferior a dos desviaciones estándar (DS)).

Se halló relación entre la DMO de cadera, columna y DMO total en los niños con MM.

Se ha determinado relación entre la DMO total, DMO de cadera, DMO de columna y la contenido mineral óseo (CMO) total con la edad. La DMO total fue la que poseía la relación más fuerte.

Existieron diferencias por sexos en el contenido de grasa y músculo corporal (cifras más altas en varones). En la DMO total, DMO de cadera, DMO de columna, CMO total las diferencias no han alcanzado rango significativo, aunque la población femenina parece tener mayor densidad en cuerpo completo y en columna, y la masculina en cadera y contenido de calcio óseo.

Se demostró relación entre la DMO total, DMO de cadera, DMO de columna y la CMO total con la altura, el peso y el (peso/altura). La CMO total es la que obtuvo la relación más fuerte con las tres variables.

Se observaron diferencias en la CMO total, la altura, el peso y en el contenido de grasa y músculo corporal en función del nivel de movilidad (con cifras más altas en los que no tienen limitación de movilidad). En las densidades óseas, tanto la total como de cadera y columna las diferencias no adquirieron valores de significación.

Hubo diferencias en el Z-score de la DMO de columna en los pacientes con MM en función del nivel de movilidad (resultados inferiores en los que utilizan la silla de ruedas). En la densitometría de cadera las diferencias se mantuvieron fuera de niveles de significación.

Los pacientes con MM mostraron una DMO más alta en miembros inferiores que en los superiores.

Aparecieron diferencias en la densidad mineral ósea de los miembros inferiores en función del nivel de movilidad, aunque las diferencias en la densidad ósea de miembros superiores no alcanzaron niveles de significación.

No se hallaron diferencias en la DMO total, DMO de cadera, DMO de columna, la CMO total y en el contenido de grasa y músculo corporal dependiendo del nivel de afectación con categoría de significación.

No se apreciaron diferencias con rango de significación en la DMO total, DMO de cadera, DMO de columna, la CMO total y en el contenido de grasa y músculo corporal en los pacientes que sufrieron alguna fractura respecto a los que no.

Las diferencias en el Z-score de la DMO de columna y cadera en los pacientes con MM que sufrieron alguna fractura respecto a los que no, no adquirieron valores de significación.

Por todo lo expuesto anteriormente cabría plantear las siguientes consideraciones:

La densitometría es una prueba que se muestra sencilla, objetiva, no invasiva y válida para determinar las características de la densidad ósea de los niños con MM.

La densitometría de cuerpo completo es una técnica novedosa y muy útil que debe tenerse en cuenta, ya que, emite un vasto arsenal de información que permite desarrollar estudios bastante completos y minuciosos en estos niños.

Dado que un porcentaje elevado de los niños con mielomeningocele poseen rangos de densidad ósea patológicos, aunque no todos, es preciso realizar un screening de este defecto en las poblaciones con MM.

Es preciso mostrar interés especial en el estudio óseo en los MM que conforman grupos de riesgo, como son, los que han padecido fracturas previas y los que presentan limitaciones funcionales.

Dicho screening sería conveniente que se realizara mediante la densitometría de columna sectorial, que ha mostrado ser la más sensible a los déficits minerales óseos.

La detección de infantes con riesgo de desarrollar osteoporosis en épocas posteriores de la vida debe impulsar la adopción de intervenciones terapéuticas con el fin de evitar el desarrollo y progresión de estados de osteopenia y, por tanto, situaciones de riesgo potencial de fractura ósea ya desde la misma infancia. Deberían estimularse más estudios, como el presentado, que empujaran a la comunidad científica a organizar ensayos clínicos en estos niños con el fin de mejorar su calidad ósea, como ya existen en otras patologías como parálisis cerebral, osteogénesis imperfecta, etc...

CONCLUSIONES

IX. CONCLUSIONES

1. La DMO de Columna lumbar en niños con MM es inferior a la de los niños sin enfermedad.
2. La DMO de Cadera en niños con MM es inferior a la de los niños sin enfermedad.
3. Existe relación entre la DMO de Cadera y Columna en los niños con MM.
4. Existe relación entre la DMO de Cadera y DMO total en los niños con MM.
5. Existe relación entre la DMO de Columna y DMO total en los niños con MM.
6. Existe relación entre la DMO Total, DMO de Cadera, DMO de Columna y la CMO total con la edad. La DMO total es la que posee la relación más fuerte.
7. Existen diferencias por sexos en el contenido de grasa y músculo corporal (cifras más altas en varones). En la DMO Total, DMO de Cadera, DMO de Columna, CMO total las diferencias no han alcanzado rango significativo.
8. Existe relación entre la DMO Total, DMO de Cadera, DMO de Columna y la CMO total con la altura. La CMO total es la que posee la relación más fuerte.
9. Existe relación entre la DMO Total, DMO de Cadera, DMO de Columna y la CMO total con el peso. La CMO total es la que posee la relación más fuerte.
10. Existe relación entre la DMO Total, DMO de Cadera y la CMO total con el (peso/altura). La CMO total es la que posee la relación más fuerte.
11. Existen diferencias en la, CMO total, altura, peso y en el contenido de grasa y músculo corporal en función del nivel de movilidad (con cifras más altas en los que no tienen limitación de

movilidad). En las densidades óseas, tanto la Total como de Cadera y Columna las diferencias no adquieren valores de significación.

12. Existen diferencias en el Z-score de la DMO de columna en los pacientes con MM en función del nivel de movilidad (resultados inferiores en los que utilizan la silla de ruedas). En la densitometría de cadera las diferencias se mantienen fuera de niveles de significación.
13. Los pacientes con MM tienen una DMO más alta en miembros inferiores que en los superiores.
14. Existen diferencias en la DMO de los miembros inferiores en función del nivel de movilidad. Las diferencias en la densidad ósea de miembros superiores no alcanzan niveles de significación.
15. No existen diferencias en la DMO Total, DMO de Cadera, DMO de Columna, la CMO total y en el contenido de grasa y músculo corporal dependiendo del nivel de afectación con categoría de significación.
16. No existen diferencias con rango de significación en la DMO Total, DMO de Cadera, DMO de Columna, la CMO total y en el contenido de grasa y músculo corporal en los pacientes que sufrieron alguna fractura respecto a los que no.
17. Las diferencias en el Z-score de la DMO de columna y cadera en los pacientes con MM que sufrieron alguna fractura respecto a los que no no adquieren valores de significación.
18. Dado que un porcentaje elevado de los niños con mielomeningocele poseen rangos de densidad ósea patológicos, aunque no todos, es preciso realizar un screening de este defecto en las poblaciones con mielomeningocele.
19. Para detectar el grupo de infantes con MM que padecen este defecto en la calidad ósea es conveniente realizar la densitometría sectorial de columna, ya que ha mostrado ser la más sensible, de las estudiadas, a los déficits minerales óseos.

X. BIBLIOGRAFÍA

1. Jee WSS. The skeletal tissues. In: Weiss L (ed) *Histology, Cell and Tissue Biology* 7. Elsevier Biomedical, New York;1983.p. 200-55
2. Roland EB. Anatomy and ultrastructure of bone. In: Murray JF, editor. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. 3 ed. Nueva York:Lippincott-Raven publishers;1996.p. 3-10
3. Nijweide p, Burger EH, Feyen JHM. Cells of bone: Proliferation , differentiation and hormonal regulation. *Physiol Rev* 1986;66:855-86
4. Baron R, Chakraborty M, Chatterjee D, Horne w, Lomri A, Ravesloot J-H. Biology of the osteoclast. In: Mundy GR, Martin TJ (eds) *Physiology and Pharmacology of Bone* . Springer-Verlag, Nueva York;1993.p.111-47
5. Nijweide PJ, van der Plas A. Embryonic chick periosteum in tissue culture: osteoid formation and calcium uptake. *Proc K Ned Akad Wet C* 1975; 78:410-7
6. Stein GS, Lian JB, Owen TA. Relationship of cell growth to the regulation of tissue-specific gene expression during osteoblast differentiation. *FASEB J* 1990;4:3111-23
7. Donahue HJ, Fryer MJ, Eriksen EF, Heath H. Differential effects of parathyroid hormone and its analogs on cytosolic calcium ion and cAMP levels in cultured rat osteoblast-like cells. *J Biol Chem* 1988;263:13522-7
8. Harrison JR, Clark NB: Avian medullary bone in organ culture: Effects of vitamin D metabolites on collagen synthesis. *Calcif Tissue Int* 1986;39:35-43
9. Fritsch J, Grosse B, Lieberherr M, Balsan S. 1,25 dihydroxyvitamin D is required for growth-independent expression of alkaline phosphatase in cultured rat osteoblasts. *Calcif Tissue Int* 1985;37:639-45
10. Price PA, Baukol SA: 1,25-dihydroxyvitamin D increases synthesis of the vitamin K dependent bone protein by osteosarcoma cells. *J Biol Chem* 1980;255:11660-3

11. McDonnell DP, Pike JW, O`Malley BW: the vitamin D receptor. A primitive steroid receptor related to thyroid hormone receptor. *J Steroid Biochem* 1998;30:41-6
12. Mundy GR, Altman AJ, Gondek M, Bandelin JG. Direct resorption of bone by human monocytes. *Science* 1997;196:1109-11
13. Kahn AJ, Stewart CC, Teitelbaum SL. Contact-mediated bone resorption by human monocytes in vitro. *Science* 1978;199:988-90
14. Blair HC, Teitelbaum SL, Ghiselli R, Gluck S. Osteoclastic bone resorption by a polarized vacuolar proton pump. *Science* 1989;245:855-7
15. Walker DG: Control of bone resorption by hematopoietic tissue. The induction and reversal of congenital osteopetrosis in mice through the use of bone marrow mononuclear phagocytes. *J Exp Med* 1975;156:1604-14
16. Hughes DE, Wright KR, Uy HL, Sasaki A, Yoneda T, Roodman GD, Mundy GR, Boyce BF. Bisphosphonates promote apoptosis in murine osteoclasts in vitro and in vivo. *J Bone Miner Res* 1995;10:1478-1487
17. Jones SJ, Boyde A, Ali NN, Maconnachie E. A review of bone cell substratum interactions. *Scanning* 1985;7:5-24
18. McSheehy PMJ, Chambers TJ. Osteoblastic cells mediate osteoclastic responsiveness to parathyroid hormone. *Endocrinology* 1986;118:824-8
19. Wener JA, Gorton SJ, Raisz LG. Escape from inhibition of resorption in cultures of fetal bone treated with calcitonin and parathyroid hormone. *Endocrinology* 1972;90:752-9
20. Chambers TJ, Magnus CJ. Calcitonin alters the behavior of isolated osteoclasts. *J Pathol* 1982;136:27-40
21. Johnson RA, Boyce BF, Mundy GR, Roodman GD. Tumors producing human TNF induce hypercalcemia and osteoclastic bone resorption in nude mice. *Endocrinology* 1989;124:1424-7
22. Felix R, Cecchini MG, Gleisich H. Macrophage colony stimulating factor restores in vivo bone resorption in the op/op osteopetrotic mouse. *Endocrinology* 1990;127:2592-4

23. Feyen JHM, Elford P, Dipadova FE, Trechsel U. Interleukin-6 is produced by bone and modulated by parathyroid hormone. *J Bone Miner Res* 1989;4:633-8
24. Jilka RL, Hangoc G, Girasole G, Passeri G, Williams DC, Abrams JS, Boyce B, Broxmeyer H, Manolagas SC. Increased osteoclast development after estrogen loss-mediation by interleukin-6. *Science* 1992;257:88-91
25. Pfeilschifter JP, Seyedin S, Mundy GR. Transformed growth factor inhibits bone resorption in fetal rat long bone cultures. *J Clin Invest* 1988;82:680-5
26. Tashjian AH Jr, Voelkel EF, Lloyd W, et al. Actions of growth factors on plasma calcium. Epidermal growth factor and human transforming growth factor-alpha cause elevation of plasma calcium in mice. *J Clin Invest* 1986;78:1405-9
27. Raisz LG, Niemann I. Effect of Phosphate, calcium and magnesium on bone resorption and hormonal responses in tissue culture. *Endocrinology* 1969;85:446-452
28. Gallwitz WE, Mundy GR, Orfeo ROC, Gaskell SJ, Bonewald LF: Purification of osteoclastotropic factors produced by stromal cells: Identification of 5-lipoxygenase metabolites. *J Bone Miner Res* 1991;6(suppl):457
29. Mundy GR, Shapiro JL, Bandelin JG, Canalis EM, Raisz LG. Direct stimulation of bone resorption by thyroid hormones. *J Clin Invest* 1976;58:529-34
30. Oursler MJ, Osdoby P, Pyfferoen J, Riggs BL, Spelsberg TC. Avian osteoclasts as estrogen target cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991;88:6613-17
31. Gehron Robey P, Bianco P, Termine JD: The cellular biology and molecular biochemistry of bone formation. In : Coe FL, Favus MJ editor. *Disorders of Mineral Metabolism*. Raven Press, Nueva York;1992.p. 241-63
32. Termine JD: Non-collagen proteins in bone. In: Evered D, Harnett S editor. *Cell and Molecular Biology of Vertebrate Hard Tissues*. Ciba Foundation Symposium 136. John Wiley and Sons Chichester;1988.p. 178-90

33. Bonucci E. The locus of initial calcification in cartilage and bone. *Clin Orthop* 1971;78:108-39
34. Bianco P, Riminucci M, Silvestrini G, Bonucci E, Termine JD, Fisher LW, Gehron Robey P. Localization of bone sialoprotein (BSP) to golgi and post-golgi secretory structures in osteoblasts and to discrete sites in early bone matrix. *J Histochem Cytochem* 1993;41:193-203
35. Glimcher MJ: The nature of the mineral component of bone and the mechanism of calcification. In: Coe FL, Favus MJ editores. *Disorders of Bone and Mineral Metabolism*. Raven Press, New York;1992.p. 265-8
36. Frost H. A new direction for osteoporosis research: A review and proposal. *Bone* 1991;12:429-37
37. Heaney R. The bone-remodeling transient: Implications for the interpretation of clinical studies of bone mass change. *J Bone Miner Res* 1994;9:1515-23
38. Canalis E, Centrella M, Burch w, McCarthy, TL. Insulin-like growth factor I mediates selectiv3 anabolic effects of parathyroid hormone in bone cultures. *J Clin Invest* 1989;83:60-5
39. Canalis E. Effect of insulin-like growth factor I on DNA and protein síntesis in cultured rat calvaria. *J Clin Invest* 1980;66:709-19
40. McCarthy TL, Centrella M, Canalis E. Parathyroid hormone enhances the transcript and polypeptide levels of insulin-like growth factor I in osteoblast-enriched cultures from fetal rat bone. *Endocrinology* 1989;124:1247-53
41. DeLuca HF. Vitamin D revisited. *Clin Endocrinol Metab* 1990;9:1-26
42. Delany AM, Dong Y, Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid actino in bone cells. *J Cell Biochem* 1994;56:259-302
43. Horowitz MC. Cytokines and estrogen in bone. Anti-osteoporotic effects. *Science* 1993;260:626-27
44. Manolagas SC, Jilka R. Bone marrow, cytokines, and bone remodelling. Emerging insights into the pathophysiology of osteoporosis. *N Engl J Med* 1995;232:305-11

45. Centrella M, McCarthy T, Canalis E. Transforming growth factor beta is a bifunctional regulator of replication and collagen synthesis in osteoblast-enriched cell cultures from fetal rat bone. *J Biol Chem* 1987;262:2869-74
46. Hock JM, Canalis E. Platelet-derived growth factor enhances bone cell replication but not differentiated function of osteoblasts. *Endocrinology* 1994;134:1423-28
47. Rydziel S, Shaikh S, Canalis E. Platelet-derived growth factors AA and BB enhance the synthesis of platelet-derived growth factor AA in bone cell cultures. *Endocrinology* 1994;134:2541-46
48. Pérez A, Lanzarote D. Defectos del tubo neural. Gómez de Terreros I, García Rodríguez F, Gómez de Terreros M, Coords./Eds. La espina bífida. Atención Integral a la infancia con patología crónica. Granada: Alhulia;2002.p.921-57
49. Patten BM. Overgrowth of the neural tube in young human embryos. *Anat Rec* 1952;113: 381-2
50. Patten BM. Embryological stages in the establishing of myeloschisis with spina bifida. *Am J Anat* 1953;93:365-6
51. Barry A, Patten BM. Possible factors in the development of the Arnold Chiari malformation. *J Neurosurgery* 1956;14:285-6
52. Yen IH, Khoury MJ, Erickson JD, et al. The changing epidemiology of neural tube defects- United States, 1968-1989. *Am. J Dis Child* 1992;146:857-62
53. Leech RW, Payne GG. Neural tube defects: epidemiology. *J Child Neurol* 1991;6:286-7
54. Sanchís Calvo A, Martínez-Frías ML. Estudio clínico epidemiológico de los defectos del tubo neural clasificados por los cinco puntos de cierre del mismo. *An Esp Pediatr* 2001;54:165-73
55. Cornel MC, Leurquin P, De Valle HE, Staal-Schreinemachers AL, Beekhuis JR. Epidemiology of prenatal diagnosis and selective pregnancy termination because of fetal neural tube defects in The Netherlands in comparison to other European countries. *Ned Tijdschr Geneesk* 1997;141:2239-24

56. Martínez-Frías ML, Bermejo E. Impacto del diagnóstico prenatal sobre la frecuencia al nacimiento de los defectos del tubo neural en España. *Prog Diag Pren* 1995;6:397-406
57. Lemire RJ. Neural tube defects. *JAMA* 1988;259:558-62
58. Holmes LB, Driscoll SG, Atkins L. Etiologic heterogeneity of neural tube defects. *N Engl J Med* 1976;294:365-9
59. Jorgelina Iglesias. Detección y tratamiento del Mielomeningocele por un equipo interdisciplinario. *Revista del Hospital Materno Infantil Ramón Sarda* 2000;vol 1:11-7
60. Angela Schnettler Morales. Acido fólico en la prevención de los defectos del tubo neural. *Rev Obst* 1998;43:125-27
61. Prevención of neural tube defects: Results of the Medical Research Council Vitamin Study [editorial]. *Lancet* 1991; 338:131-7
62. Andrew E, Czeizel MD, Istvan Dudas MD. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med* 1992; 327:1832-5
63. Loft AG, Hogdall E, Larsen FO, et al. A comparison of amniotic fluid alpha-fetoprotein and acetylcholinesterase in the prenatal diagnosis of open neural defects and anterior abdominal wall defects. *Prenat Diagn* 1993; 13:93-109
64. Vzeizel AE, Dudas I. Prevention of the first occurrence of neural tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N England J Med* 1992;327:1832-35
65. Goldschmidt EL, Tello AM. Prevención de los defectos del cierre del tubo neural. *Revista del Hospital de niños de Buenos Aires* 2000;42: 238-44
66. Bruner JP, Tulipan N, Paschall RL, et al. Fetal surgery for myelomeningocele and the incidence of shunt-dependent hydrocephalus. *JAMA* 1999;282:1819-25
67. Catherine MD, Leland MD, Leslie N, Gerald F, Tuite MD, Hamilton R, al. Dermoid inclusion cyst and early spinal cord Tethering after Fetal surgery for Myelomeningocele, *The New England Journal of Medicine* 2002;4:256-9

68. Konz KR, Chia JK, Krup VP, Resnick A, Kelly KJ, Fink JN. Comparison of latex hypersensitivity among patients with neurologic defects. *J Allergy Clin Immunol* 1995;95:950-4
69. Szepfalusi Z, Seidl R, Bernet G, Dietrich W, Spitzauer S, Urbanek R. Latex sensitisation in spina bifida appears disease-associated. *J Pediatr* 1999;134:344-8
70. Sánchez Martín R, Barrientos Fernández G, Arrojo Vila S, Vázquez Estévez JJ. El obturador anal en el tratamiento de la incontinencia fecal en el mielomeningocele: resultados del primer ensayo clínico. *An Esp Pediatr* 1999;51:489-92
71. James CCM. Fractures of the lower limbs in spina bifida cystica: a survey of 44 fractures in 122 children. *Dev Child Neurol* 1970; 12(suppl 22):88-93
72. Lin PP, Henderson RC. Bone mineralization in the affected extremities of children with spastic hemiplegia. *Dev Med Child Neurol* 1996;38:782-86
73. Rosenstein BD, Greene WB, Herrington RT, Blum AS. Bone density in myelomeningocele: the effects of ambulatory status and other factors. *Dev Med Child Neurol* 1987;29:486-94
74. Quan A, Adams R, Ekmark E, Baum M. Bone mineral density in children with myelomeningocele. *Pediatrics* 1998;102(3):E34
75. Henderson RC, Lark RK, Gurka MJ, Worley G, Fung EB, Conaway M, Stallings VA, Stevenson RD. Bone density and metabolism in children and adolescents with moderate to severe cerebral palsy. *Pediatrics* 2002;110:E5
76. Quilis AN. Fractures in children with myelomeningocele. *Acta Orthop Scand* 1974;45:883-97
77. Anschuetz, RH, Freehafer A, Shaffer JW, Dixon MS. Severe Fracture Complications in Myelodysplasia. *J. Pediat. Orthop* 1984;4: 22-4
78. Menelaus MB: *The Orthopaedic Management of Spina Bifida Cystica*. Ed. 2. Churchill Livingstone, New York;1980.p. 61-6
79. Edvardsen P. Physeo-Epiphyseal Injuries of Lower Extremities in Myelomeningocele. *Acta Orthop Scand* 1972;43:550-57

80. Wenger D, Jeffcoat B, Herring J. The guarded prognosis of physal injury in paraplegic children. *J Bone Joint Surg* 1980;62:241-46
81. Lock TR, Aronson DD. Fractures in patients who have myelomeningocele *J Bone Joint Surg Am* 1989;71:1153-7
82. Lee JFK, Dennis Lyne E. Pathologic fractures in severely handicapped children and young adults. *J Pediatric Orthopedics* 1990;10:497-500
83. Katz JF. Spontaneous fractures in paraplegic children. *J Bone and Joint Surg* 1953;35-A:220-6
84. Kumar SJ, Cowell HR, Townsend P. Physal, metaphyseal, and diaphyseal injuries of the lower extremities in children with myelomeningocele. *J Pediatr Orthop* 1984;4(1):25-7
85. Pfeil J, Fromm B, Carstens C, Cotta H. Fractures and epiphyseal injuries in children with myelomeningocele *Z Orthop Ihre Grenzgeb.* 1990;128(6):551-8
86. Grogan CB, Ekvall SM. Body composition of children with myelomeningocele, determined by 40k, urinary creatinine and anthropometric measures. *J Am Coll Nutr* 1999;18:316-23
87. Sheperd k, Roberts D, Golding S, Thomas BJ, Shepherd RW. Body composition in myelomeningocele. *Am J Clin Nutr* 1991 Jan;53:1-6
88. Fiore P, Picco P, Castagnola E, Palmieri A, Levato L, Gremmo M et al. Nutritional survey of children and adolescents with myelomeningocele: overweight associated with reduced energy intake. Pyzuk M, Hanc I. Physical development of children with myelomeningocele. *Probl Med Wiek Rozwoj* 1990;16:7-29
89. Consenso para el diagnóstico y manejo de la osteoporosis [editorial]. *Repertorio de Medicina y Cirugía* 2002;Vol 11(3):455
90. Kelly TL Bone Mineral Density Reference Databases for American men and women *J Bone and Mineral Research* 1990; vol 5 (suppl2): S249
91. Marshall D, Sheldon T. Proyecto INAHTA sobre efectividad de la medida de densidad ósea y de los tratamientos asociados en la prevención de fracturas. Documento base 2. Valor predictivo de la

densitometría ósea. Edmonton: Alberta Heritage Foundation for Medical Research; 1996.p.1-10

92. Ringertz H, Marshall D, Johansson C, Johnell O, Kullenberg R J, Ljunghall S et al. Bone density measurement: a systematic review. *Journal of Internal Medicine* 1997;241(Supplement 739):1-60
93. Marshall D, Johnell O, Wedel H. Meta-analysis of how well measures of bone mineral density predict occurrence of osteoporotic fractures. *British Medical Journal* 1996;312:1254-59
94. Nieto J. Medida de la densidad ósea y THS en la prevención de fracturas: adaptación del informe INAHTA en Andalucía. *NETS* 1999; Supp 2:231
95. Peck WA, Burkhardt P, Christiansen C. Consensus Development Conference: Diagnosis, prophylaxis and treatment of osteoporosis. *American Journal of Medicine* 1993;94:646-50
96. Review of the evidence for prevention, diagnosis and treatment of osteoporosis. National Osteoporosis Foundation. *Osteoporosis International* 1998;8(Suppl 4):3-6
97. Heaney RP. Bone Mass, Bone Fragility, and the Decision to Treat. *JAMA* 1998; 280: 2119
98. Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy. NIH Consensus Statement Online 2000 March 27-29;17(2):1-36
99. Assessment of fracture risk and its application in screening for postmenopausal osteoporosis. World Health Organization Study Group on Assessment of Fracture Risk and its Application to Screening for Postmenopausal Osteoporosis. Geneva: World Health Organization; 1994.p.42-8
100. NIH Consensus Development Conference on Osteoporosis Prevention, Diagnosis, and Therapy: Conference Abstracts. NIH 2000 March 27-29; 17(2): 1-36
101. Masud T, Francis RM. The increasing use of peripheral bone densitometry. *BMJ* 2000; 321: 396-398
102. Erlichman MS. Bone Densitometry: Patients with End-Stage Renal Disease. Health Technology Assessment Report. No. 8 Rockville, MD:

National Center for Health Services Research and Health Care
Technology Assessment

103. Weber CE. Uncertainties in bone mineral density T scores. *Clinical Investigative Medicine* 1998;21(2):88-93
104. Lofman O, Larsson L, Ross I, Toss G, Berglund K. Bone mineral density in normal Swedish women. *Bone* 1997; 20(2):167-74
105. Haley D. Proyecto INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment) sobre Efectividad de Medida de la DO y de los tratamientos asociados en la prevención de fracturas; 1996:23-8
106. Cummings SR et al Risk factors for hip fracture in white women. *N Engl J Med* 1995; 332: 767-73
107. Díez A et al Cribado de riesgo óseo mediante factores clínicos en mujeres tras menopausia fisiológica. *Med Clin (Barc)* 1998; 110:121-124
108. Scientific Advisory Board, Osteoporosis Society of Canada. Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of osteoporosis. *Can Med Assoc J* 1996; 155:8
109. Lydick E, Cook K, Turpin J. Development and validation of a simple questionnaire to facilitate identification of women likely to have low bone density. *American Journal of Managed Care* 1998;4:37-48
110. Espallargues M. Guía para la indicación de la densitometría ósea en la valoración del riesgo de fractura.: Agència d' Avaluació de Tecnologia Mèdica. Servei Català de la Salut. Barcelona;1.999.p. 120-8
111. Matkovic V, Chesnat C. Genetic factors and acquisition of bone mass. *J Bone Miner Res* 1987;2:329
112. Chan GM. Dietariary calcium and bone mineral status of children and adolescents. *Am J Dis Child* 1991;145:631-634
113. Bachrach LK. Bone mineralization in childhood and adolescence. *Curr Opin Pediatr* 1993;5:467-473
114. Carrascosa A, Gussinyé M, Yeste D, Del Río L, Audí L. Bone mass acquisition during infancy, childhood and adolescence in the normal population and in populations with nutritional and hormonal disorders.

- Dual X-ray absorptiometry (DEXA) evaluation. En Schönau E, editor. Paediatric Osteology. Amsterdam: Elsevier;1996.p. 93-102
115. Carrascosa A, Gussinyé M, Audí L. Bone mass in anorexia nervosa patients. En: Schönau E, Matkovic V, editores. Pediatric Osteology. Amsterdam: Elsevier;1998.p. 95-102
 116. Del Río L, Romera M, Pavia J, Setoain J, Serra L, Garces P et al. Bone mineral density in two different socio-economic population groups. Bone Miner 1992;18:159-68
 117. Salle BL, Glorieux FH. Assessment of bone mineral content in infants: the new age. Acta Paediatr 1993;82:709-10
 118. Gilsanz V, Skaggs DL, Kovanlikaya A et al. Differential effect of race on the axial and appendicular skeletons of children. J Clin Endocrinol Metab 1998;83:1420-27
 119. Lu PW, Cowell CT, Lloyd-Jones SA, Briody JN, Howman-Giles R. Volumetric bone mineral density in normal subjects, aged 5-27 years. J Clin Endocrinol Metabol 1996;81:1586-90
 120. Yeste D, Del Río L, Gómez L, Gussinyé M, Carrascosa A. Normal patterns of apparent volumetric bone mineral density in children and adolescents: correlation with projected bone mineral density. Acta Paediatr 1999;428:130
 121. Hui S, Slemenda C, Johnston CC. Age and bone mass predictor of fracture in a prospective study. J Clin Invest 1988;81:1804-09
 122. Wasnich R. A prospective study of bone mass measurement and spine fracture incidence. En : Christiansen C, Johansen JS, Riis BJ, editores. Osteoporosis 1987. Copenhage: Osteopress;1987:377-78
 123. Del Río L, Carrascosa A, Pons F, Gussinyé M, Yeste D, Domenech FM. Bone mineral density of the lumbar spine in caucasian mediterranean Spanish children and adolescent. Changes related to age, sex and puberty. Pediatric Res 1994;35:362-66
 124. Moreno M, González Hachero J, Sánchez-Calero J, Morón MC, Vázquez MA, Pérez R. Contenido mineral óseo en niños normales. An Esp Pediatr 1994;41:31-5
-

125. Marco M, Méndez MJ, Ruiz JC. Variaciones de la densidad y de la concentración mineral ósea entre distintas comunidades. *An Esp Pediatr* 2000;54:319-326
126. Armada MI, Alonso t, Viña E, Bueno G, Ruibal JL, Zuluaga P. Mineralización ósea: densidad mineral ósea en columna lumbar de una muestra de población menor de 21 años (II). *Acta Pediatr Esp* 1998;56:511-15
127. Quan A, Adams R, Ekmark E, Baum M. Bone mineral density in children with myelomeningocele: effect of hydrochlorothiazide. *Pediatr Nephrol.* 2003;18(9):929-33.
128. Laurence km. Effect of early surgery for spina bifida cystica on survival and quality of life. *Lancet.* 1974;1:301-4
129. Eckstein HB, Macnab GH. Myelomeningocele and hydrocephalus, the impact of modern treatment. *Lancet.* 1966;1:842-45
130. Campos L, Liphau B, Silva C, Pereira R. Osteoporosis, children, adolescents. *J Pediatr (Rio J)* 2003;79(6):481-8
131. Gillespie JF. The nature of the bone changes associated with nerve injuries and disuse. *J Bone J Surg* 1954;36:464-473
132. Walton JN, Warwick CK. Osseous change in myopathy. *Brit J Radiol* 1954;27:1-15
133. Landry M, Fleisch H. The influence of immobilization on bone formation as evaluated by osseous incorporation of tetracyclines. *J Bone J Surg* 1964;46:764-71

ANEXO I

HOJA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para satisfacción de los Derechos del Paciente, como instrumento favorecedor del correcto uso de los Procedimientos Diagnósticos y Terapéuticos, y en cumplimiento de la Ley General de Sanidad.

Yo,
D/Dña....., como paciente (o
D./Dña....., como su
representante), en pleno uso de mis facultades, libre y voluntariamente,

EXPONGO:

Que he sido debidamente INFORMADO/A por el Dr. Giráldez Sánchez, en entrevista personal realizada el día, de las características y objetivos del estudio al que se va a someter al paciente, consistente en densitometrías óseas, estudios analíticos sanguíneos y urinarios.

Que he recibido explicaciones tanto verbales como escritas (Anexo II), sobre la naturaleza y propósitos del procedimiento, beneficios, riesgos, alternativas y medios con que cuenta el Hospital para su realización, habiendo tenido ocasión de aclarar las dudas que me han surgido.

MANIFIESTO:

Que he entendido y estoy satisfecho de todas las explicaciones y aclaraciones recibidas sobre el proceso médico citado

Y OTORGO MI CONSENTIMIENTO para que me sean realizados los procedimientos diagnósticos anteriormente mencionados.

Entiendo que este consentimiento puede ser revocado por mí en cualquier momento antes de la realización del procedimiento.

Y, para que así conste, firmo el presente documento

Sevilla, a , de de

Firma del paciente y N°D.N.I.
informante (O su representante legal en caso de incapacidad)
colegiado 14572

Firma del médico
n° de

ANEXO II

INFORMACIÓN ESTUDIO DENSIDAD MINERAL OSEA EN NIÑOS CON MIELOMENINGOCELE

El Proyecto de Tesis “Densidad Mineral Ósea en niños con Mielomeningocele” elaborado por el Dr. Giráldez Sánchez y dirigido por los Dres. Gómez de Terreros, García Jiménez y Mella Sousa tiene como objetivos estudiar la densidad y calidad de los huesos en pacientes que padecen mielomeningocele. Estas personas debido a su enfermedad sufren periodos prolongados de inactividad física, lo que les produce un deterioro en la calidad de los huesos que en algunos puede contribuir a padecer fracturas con mayor facilidad que la población general y de peor resolución.

En nuestro estudio se realizan:

- Densitometría ósea de columna lumbar, cuello fémur y cuerpo completo. Dicha prueba consiste en un estudio radiográfico que determina la densidad de los huesos y cuya radiación es equivalente a _____.

Con este estudio tratamos de demostrar la disminución de la masa ósea en éstos niños, estimular la organización de otros similares y con ello animar a la comunidad científica a realizar ensayos clínicos orientados a la búsqueda de medicamentos que disminuyan la pérdida, o aumenten la masa ósea en estos niños.