

Deposited in Dpto. Farmacología, Pediatría
de la Facultad de Medicina y Radiología
de Sevilla, Spain, on the day 01.12.93
with effect from 20.12.93

42 pages, 166 lines of text

23 NOV 1993

On the 20 de Diciembre de 1993

at the University of Seville

EL DIRECTOR DEL DPTO.

Alvaro Raffille

Manuel Ramirez



**ESTUDIO CUANTITATIVO DEL CONTENIDO MINERAL OSEO
EN NIÑOS CON INTOLERANCIA A LA LACTOSA**

T.D
C/125

CRISTOBAL CORONEL RODRIGUEZ



TESIS DOCTORAL

UNIVERSIDAD DE SEVILLA.

FACULTAD DE MEDICINA.

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA, PEDIATRIA Y RADIOLOGIA.

**"ESTUDIO CUANTITATIVO DEL CONTENIDO MINERAL OSEO
EN NINOS CON INTOLERANCIA A LA LACTOSA"**

Tesis para la obtención del grado de Doctor en Medicina y Cirugía, presentada por Cristóbal Coronel Rodríguez, Licenciado en Medicina y Cirugía, y dirigida por el Profesor Dr. D.Federico Argüelles Martín, Profesor Titular de Pediatría de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla y Jefe Clínico de la Sección de Gastroenterología del Servicio de Pediatría del Hospital Universitario Virgen Macarena y por el Profesor Dr. D.Antonio Hevia Alonso, Profesor Titular de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla.

FACULTAD DE MEDICINA

CATEDRA DE PEDIATRIA Y PUERICULTURA

Prof. Dr. JOSE GONZALEZ HACHERO

41009 - SEVILLA

HOSPITAL UNIVERSITARIO

«VIRGEN MACARENA»

AVDA .DR. FEDRIANI S/N

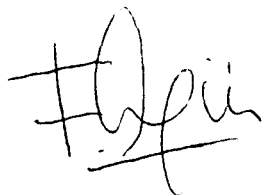
TELEFS. { 455 74 00. EXT. 1364
437 08 92
FAX 437 08 92

D. FEDERICO ARGÜELLES MARTIN, PROFESOR TITULAR DE PEDIATRIA Y PUERICULTURA Y D. ANTONIO HEVIA ALONSO, PROFESOR TITULAR DE FARMACOLOGIA, DE LA FACULTAD DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD DE SEVILLA,

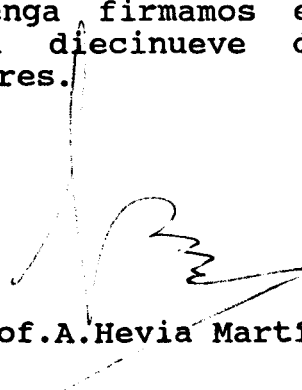
CERTIFICAN QUE :

D. CRISTOBAL CORONEL RODRIGUEZ, ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo titulado "ESTUDIO CUANTITATIVO DEL CONTENIDO MINERAL OSEO EN NINOS CON INTOLERANCIA A LA LACTOSA", con el que aspira a obtener el Grado de Doctor, y que reúne todos las condiciones requeridas para optar a dicho Grado.

Y para que conste donde convenga firmamos el presente certificado en Sevilla a diecinueve de Noviembre de mil novecientos noventa y tres.



Fdo : Prof.F.Argüelles Martín



Fdo : Prof.A.Hevia Martín

DEDICATORIA

A las seis mujeres que justifican mi existencia y a las que todo debo : mi madre, mis madrinas, mi hermana, mi mujer y mi futura hija, en especial a M^a Cinta, por su paciencia en el tiempo que no les he podido dedicar.

AGRADECIMIENTOS

Al Prof. Dr. D. Federico Argüelles Martín, Pediatra y Gastroenterólogo, Jefe de la Sección de Gastroenterología y Nutrición del Servicio de Pediatría, por su colaboración y apoyo constante, así como por haberme ofrecido su amistad y sabios consejos; sin ellos no hubiera sido posible vencer tantas dificultades como han surgido.

Al Prof. Dr. D. Antonio Hevia Alonso, Farmacólogo, por su colaboración en la dirección de este trabajo y estar siempre dispuesto para consultarle las dudas que el mismo ha supuesto.

Al Prof. Dr. D. José González Hachero, Catedrático de Pediatría, Jefe del Servicio de Pediatría, por ser un maestro inigualable, con su encomiable espíritu de aprendizaje y dedicación académica. Sus amplios conocimientos y dilatada experiencia en pediatría han constituido un eficaz apoyo.

A Doña María José Vázquez Mateo, Auxiliar de Clínica del Servicio de Pediatría, por su ayuda constante y eficaz en la recogida del material.

A la Prof. Dra. D. Ana Fernández Palacios y al Prof. Dr. D. José Ramón Lacalle Profesores Titulares del Departamento de Ciencias Sociosanitarias, por su inestimable colaboración en el tratamiento estadístico de los datos.

Al Dr. Antonio González-Meneses, Jefe de Servicio de Pediatría por su constante apoyo y consejos en la práctica de la medicina así como su inestimable ayuda en el campo de la Informática.

A la Prof. Dr. D. Ramón Pérez Cano, Catedrático de Medicina por su ofrecimiento y colaboración en la realización de las densitometrías.

A la Dra. M^a Angeles Vázquez Gómez, Profesora Titular Interina del Departamento de Medicina por su interés y buena disposición en la realización de esta tesis.

Al Dr. Manuel Moreno por su colaboración y apoyo en la realización de este trabajo, por la obtención de tan amplia población de grupo control bases para futuros trabajos.

Un agradecimiento muy especial a todos mis maestros de la clínica pediátrica de los cuales aprendí a discernir lo bien hecho de lo mal hecho, lo esencial de lo superfluo y a quienes debo gran parte de mi reducido conocimiento.

INDICE

ABREVIATURAS UTILIZADAS.....	1
I. INTRODUCCION.....	2
1.1. LA LACTOSA.IMPORTANCIA EN LA ALIMENTACION....	2
1.2. ABSORCION INTESTINAL DE LACTOSA.LA LACTASA...	4
1.3. MALABSORCION DE LACTOSA.ETIOLOGIA.....	8
1.3.1. CONCEPTO	8
1.3.2. CLASIFICACION ETIOPATOGENICA	8
1.3.3. FISIOPATOLOGIA	13
1.3.4. SINTOMATOLOGIA	15
1.4. METODOS DIAGNOSTICOS DE LA INTOLERANCIA A LA LACTOSA.....	18
1.5. TEST DE HIDROGENO ESPIRADO.....	20
1.5.1. ANTECEDENTES HISTORICOS	20
1.5.2. FUNDAMENTOS BASICOS	20
1.5.3. METODOS DE RECOGIDA DE MUESTRAS	22
1.5.4. METODOS DE CUANTIFICACION DEL HIDROGENO EN AIRE ESPIRADO	24
1.5.5. APLICACIONES CLINICAS	26
1.5.6. LIMITACIONES	27
1.5.7. REPRODUCTIBILIDAD.....	30
1.6. TRATAMIENTO DE LA INTOLERANCIA A LA LACTOSA. ALTERNATIVAS. COSTE ECONOMICO.....	30
1.7. LA MINERALIZACION OSEA FACTORES QUE INFLUYEN.	39
1.7.1. ESTRUCTURA OSEA.....	39
1.7.2. METABOLISMO OSEO.....	40

	PAGINA
1.7.3. FACTORES QUE REGULAN LA OSIFICACION...	41
1.7.4. EVOLUCION DE LA MASA OSEA.....	55
1.8. INFLUENCIA DE LOS HIDRATOS DE CARBONO EN EL METABOLISMO Y MINERALIZACION OSEA.....	58
1.9. METODOS DIAGNOSTICOS DE LA MINERALIZACION OSEA.....	63
1.9.1. LA RADIOGRAFIA.....	66
1.9.2. RADIOGAMETRIA METACARPIANA.....	66
1.9.3. ANALISIS DE ACTIVACION NEUTRONICA.....	66
1.9.4. FOTODENSITOMETRIA RADIOGRAFICA.....	67
1.9.5. ABSORCIOMETRIA FOTONICA SIMPLE.....	67
1.9.6. ABSORCIOMETRIA FOTONICA DUAL.....	68
1.9.7. TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTERIZADA.....	70
1.9.8. ULTRASONOGRAFIA.....	70
1.9.9. DENSITOMETRIA RADIOLOGICA DIGITAL CUANTITATIVA.....	71
1.10. DENSITOMETRIA OSEA (HOLOGIC-1.000).....	75
II.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS.....	79
III.- MATERIAL Y METODOS	81
3.1. SUJETOS.....	81
3.1.1. GRUPO CONTROL.....	81
3.1.2. GRUPO INTOLERANTES A LA LACTOSA....	82
3.2. METODOS.....	85
3.2.1. ANAMNESIS.....	85

	PAGINA
3.2.2. EXAMEN FISICO.....	86
3.2.3. CALCULO DE SUPERFICIE CORPORAL.....	86
3.2.4. TEST DE HIDROGENO ESPIRADO.....	86
3.2.5. DENSITOMETRIA OSEA.....	88
3.2.6. SEDACION.....	90
3.2.7. PROCESO DE DATOS.....	91
3.2.8. ESTUDIO DE FORMULAS LACTEAS CONSUMIDAS.....	91
3.2.9. METODO ESTADISTICO.....	93
 3.3. TABLAS.....	 95
 3.4. FIGURAS.....	 106
 IV.- RESULTADOS.....	 107
 4.1.- DESCRIPTIVA	 107
4.1.1.- POBLACION DEL ESTUDIO. GRUPOS.....	107
4.1.2.- SINTOMAS INICIALES.....	108
4.1.3.- DIAGNOSTICOS DEFINITIVOS.....	108
4.1.4.- ESTUDIO DE FORMULAS LACTEAS CONSUMIDAS.....	109
4.1.5.- RESULTADOS DE LAS DENSITOMETRIAS..	110
4.1.6.- EMPLEO DE SEDACION FARMACOLOGICA..	110
4.1.7.- TABLAS Y FIGURAS.....	110
 4.2.- ESTUDIOS COMPARATIVOS DENTRO DE UN MISMO GRUPO.....	 117
4.2.1.- RESULTADOS DEL TH2E 1 Y 2 Y DIFERENCIAS ENTRE ELLOS.....	117
4.2.2.- CORRELACIONES ENTRE AREAS BAJO LA CURVA DEL TH2E Y PUNTOS EN P.P.P. POR HORA.....	118



	PAGINA
4.2.3.- REGRESIONES SIMPLES BMD / EDAD, SEXO, TALLA, SC.....	119
4.2.4.- CORRELACIONES BMD/TH2E1 Y DIFTH2E.	120
4.2.5.- REGRESIONES MULTIPLES DE LA BMD EN CADA GRUPO.....	120
4.2.6.- TABLAS Y FIGURAS.....	121
4.3.- ESTUDIOS COMPARATIVOS ENTRE LOS DIFERENTES GRUPOS.....	125
4.3.1.- COMPARACION DE EDAD, PESO, TALLA, SEXO Y MEDIO / GRUPO.....	125
4.3.2.- ESTUDIOS COMPARATIVOS DE LA BMD ENTRE LOS GRUPOS.....	130
4.3.2.1.- GRUPOS A - B.....	130
4.3.2.2.- GRUPOS A-B1-B2.....	132
4.3.2.3.- GRUPOS A-B1-B2A-B2B.....	134
4.3.2.4.- GRUPOS POR INTERVALOS DE EDADES.....	136
4.3.2.5.- GRUPOS A-B DE 1 A 4 AÑOS.....	139
4.3.2.6.- GRUPOS DE 1 A 4 AÑOS.....	141
4.4.- ESTUDIOS COMPARATIVOS DE REGRESIONES LINEALES MULTIPLES.....	145
V.- DISCUSION.....	148
VI.- CONCLUSIONES	202
VII.- RESUMEN.....	205
VIII.- BIBLIOGRAFIA.....	208

ABREVIATURAS

ABREVIATURAS UTILIZADAS

AALIM =	Alergia alimentaria
APV =	Alergia a las proteínas de las vacunas
BC =	Bronquitis crónica
BMD =	Densidad mineral ósea
Ca =	Calcio
CLP =	Curva lactosa plana
CMO =	Contenido mineral óseo
COLS =	Colaboradores
DER =	Dermatitis (atopia, exantema)
DIA =	Diarrea de 2 semanas de evolución
DC =	Diarrea crónica
DIS =	Distensión abdominal
DA =	Dolor abdominal
DAR =	Dolor abdominal recidivante
DS =	Desviación típica o standar
FM =	Fallo medrar
GEA =	Gastroenteritis aguda
GRS =	Gramos
H ₂ =	Hidrógeno
IL =	Intolerancia a la lactosa
K =	Lactasa comercial. (Kerulac, Artu Biologicals)
LV =	Leche de vaca
LV+K =	Leche de vaca adicionada con lactasa
LSL =	Fórmula adaptada sin lactosa
PPM =	Partículas por millón
RGC =	Reflejo gastrocólico
RGE =	Reflujo gastroesofágico
SC =	Superficie corporal
SPE =	Síndrome de postenteritis
TH2E =	Test de hidrógeno espirado
VOM =	Vómitos.

INTRODUCCION

I . INTRODUCCION

1.1. LACTOSA. SU IMPORTANCIA EN LA ALIMENTACION

Los hidratos de carbono constituyen una fuente energética básica para el hombre, ingiriéndose fundamentalmente en forma de polisacáridos, disacáridos (lactosa y sacarosa principalmente) y en menores cantidades como monosacáridos del tipo de la glucosa y la fructosa. La lactosa es uno de los azúcares más importantes de la dieta. Su consumo varía con la edad, siendo esencial en la primera etapa de la vida, en la que llega a representar del 40 al 100% de los carbohidratos ingeridos, y muy importante en las demás edades de la vida ^{1,2}.

En 1.633 Bartoletus demostró por primera vez la existencia de la lactosa como componente de la leche. La concentración de lactosa en la leche varía de unos mamíferos a otros; en la leche humana es aproximadamente de 75 grs/litro, mientras que en la leche de vaca está entre 45 y 50 grs/litro ³.

Las propiedades de la lactosa definen su importancia en la alimentación del hombre. Entre éstas destacamos las siguientes ^{4,5}:

* Es un azúcar poco dulce, cualidad que puede tener importancia en la regulación de la ingesta en las primeras semanas de vida, en las que estos mecanismos están inmaduros, evitando su palatibilidad la sobrealimentación, no aconsejándose sacarosa ni fructosa de entre los carbohidratos por su poder edulcorante y la

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
I.- INTRODUCCION

creación de malos hábitos alimentarios desde estas edades tan precoces. Además, el papel de la sacarosa en la patogénesis de la caries dental está perfectamente demostrado y su influencia en el desarrollo de la obesidad y de la arterioesclerosis está siendo debatida actualmente, por ello debe recomendarse lactosa, aunque se puede utilizar también dextrinomaltoza o almidón^{6,7}.

* A igual cantidad que la glucosa produce soluciones de menor osmolaridad y aporta más energía^{1,2,8}.

* Suministra galactosa, que es un componente esencial de los mucopolisacáridos de la pared vascular, de los galactósidos de la membrana celular y de los gangliósidos y cerebrósidos del sistema nervioso. Así mismo, forma parte de la composición de ácido condroitín-sulfúrico de la sustancia fibrilar del tejido conectivo.

* Se ha comprobado cómo la concentración de lactosa en la leche materna tiene una relación directa con el crecimiento cerebral en los mamíferos.

* Interviene en reacciones de detoxicación a nivel hepático.

* Actúa como agente selectivo sobre la flora bacteriana saprófita del intestino, facilitando la proliferación de *Lactobacillus Acidophilus*⁶.

* Interviene como agente facilitador de la absorción de calcio, magnesio y otros minerales, de ahí

su influencia en la mineralización ósea ⁹⁻¹¹.

1.2. ABSORCION INTESTINAL DE LA LACTOSA

La lactosa es un disacárido formado por la unión de una molécula de glucosa y otra de galactosa mediante un enlace 1-4 en posición beta, que como tal no puede ser aprovechado por el intestino humano, sino que tiene que ser desdoblado previamente en sus dos monosacáridos componentes, por lo que utiliza una serie de mecanismos de digestión y absorción a nivel intestinal muy diferenciados y específicos con este objetivo.

Este proceso se desarrolla a pH neutro en el espacio extracelular, en un medio conocido como glycocalix, que es una fina red fibrilar ramificada de naturaleza glucoproteica que recubre la porción apical de los enterocitos maduros (microvellosidades), protegiendo las disacaridasas de la actuación de los enzimas proteolíticos del jugo intestinal.

Es en el intestino delgado, en el epitelio cilíndrico maduro, a nivel de este ribete en cepillo, donde se encuentra la lactasa, glucoproteína con actividad beta-galactosidasa específica que se caracteriza por tener una localización más superficial en las microvellosidades intestinales y diferir de las demás disacaridasas en dos cosas: su actividad es la limitadora de la tasa de absorción de sus monosacáridos componentes y su capacidad de reserva es menor. Estas características hacen que sea especialmente susceptible a la degradación o pérdida en muchos estados

patológicos que afectan a la mucosa intestinal ¹²⁻¹⁴.

La actividad de la lactasa es nula en las criptas y las células epiteliales van adquiriendo capacidad lactásica de forma progresiva según ascienden en la vellosidad, siendo ésta máxima en la zona media y alta. En la punta, donde las células viejas son eliminadas, esta actividad disminuye ¹⁵.

La distribución de la lactasa por la superficie intestinal es irregular. Tiene una concentración máxima en las primeras porciones del yeyuno, es baja en duodeno y yeyuno distal, mínima en íleon terminal y nula en estómago y colon ¹⁶.

Además de la lactasa verdadera o neutra, que ya hemos descrito, y que es la única que desempeña un papel importante en la hidrólisis de la lactosa ingerida, en el hombre la mucosa intestinal posee otros dos enzimas con actividad beta-galactosidasa: la beta-galactosidasa ácida, que es un enzima lisosomal, y la hetero-beta-galactosidasa, de origen citoplasmático ¹⁵.

Los monosacáridos resultantes de la hidrólisis de la lactosa a nivel intestinal comparten el mismo mecanismo de transporte en el enterocito. Además, el monosacárido y el ion sodio comparten la misma molécula transportadora. Este transportador es una proteína determinada genéticamente y situada en la membrana de las microvellosidades del enterocito; a continuación, el monosacárido abandona la célula por difusión hacia el interior de los capilares del sistema porta. Este mecanismo de transporte puede saturarse y mostrar

inhibición competitiva entre los monosacáridos y puede ser inhibido de forma específica por acción de la florizina ¹⁵.

Este sistema de transporte de los monosacáridos funciona en estrecha conexión con la lactasa, de forma que la hidrólisis de la lactosa y la absorción intestinal de sus monosacáridos resultantes debe considerarse una unidad funcional totalmente integrada. Por ello, la lactosa es digerida y absorbida si la lactasa y los sistemas de transporte responsables de la absorción de monosacáridos están presentes, son activos y suficientes en relación a la cantidad del disacárido ingerido.

La lactasa aparece en el hombre en el tercer trimestre de gestación, siendo la última disacaridasa en aparecer y madurar. Su actividad va incrementándose alcanzando el máximo en el recién nacido a término ^{3,17}.

En el momento del nacimiento y durante el periodo neonatal, los mamíferos muestran una intensa actividad lactásica intestinal, que declina tras el destete, generalmente a menos de una décima parte de la capacidad funcional máxima. La especie humana constituye una excepción a la regla de los mamíferos al mostrar una persistencia de esta actividad hasta una edad variable, que oscila entre los 4 y los 20 años según los grupos étnicos, para posteriormente disminuir a valores mínimos (fenotipo lactasa-deficiente o lactasa-negativo) o bien persistir indefinidamente (fenotipo lactasa-persistente o lactasa-positivo) ¹⁸⁻²¹.

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
I.- INTRODUCCION

La frecuencia relativa de los dos fenotipos descritos varía de una parte a otra del Mundo, mostrando una distribución geográfica muy irregular, aunque hay trabajos en los que se describen una cierta tendencia espacial, como es el incremento en la frecuencia de la malabsorción intestinal de la lactosa primaria tipo adulto de forma no lineal desde el Norte al Sur de Europa ^{22,23}.

Actualmente se cree que este rasgo genético se debe a una mutación a nivel de un gen regulador, que ocasionaría un retraso en el momento de determinar la reducción de la síntesis de la lactasa intestinal o bien su inactivación de forma indefinida, por lo que en contra de las conclusiones de algunos autores que indican que la actividad de la lactasa pudiera estar influenciada por el consumo de leche, actualmente se cree que es un carácter hereditario condicionado por un gen autosómico con alelo recesivo para la deficiencia de lactasa y con alelo dominante para la persistencia de la actividad enzimática. También se ha referido que el componente oligosacárido de esta glucoproteína parece estar directamente ligado a los caracteres antigénicos del grupo sanguíneo del individuo ^{12,24,25}.

La hipolactasia y la malabsorción intestinal de lactosa, presenta variaciones importantes respecto a su distribución geográfica incluso dentro de un mismo país. Concretamente, en España se ha referido una prevalencia del 6,8 al 28% en niños, con un gradiente creciente Norte-Sur y Oeste- Este. Actualmente se estima que presentan intolerancia a la lactosa en distinto grado 3 de cada 4 adultos de la población mundial ^{1,8,22-24,26-29}.

1.3. MALABSORCION INTESTINAL DE LA LACTOSA.
ETIOLOGIA.

1.3.1. CONCEPTO

Conviene diferenciar el significado de las tres expresiones utilizadas frecuentemente como sinónimos, pero que definen distintos estados patológicos aunque estén en relación entre sí ^{30,31}:

* **Hipolactasia o deficiencia de lactasa.** Se produce cuando los niveles de actividad de la lactasa en la mucosa intestinal son inferiores a los normales, ya sea temporal o permanentemente.

* **Malabsorción de la lactosa.** Tiene lugar cuando existe un defecto en el desdoblamiento de la lactosa que impide su absorción.

* **Intolerancia a la lactosa.** Es la manifestación sintomática que se presenta después de la ingestión de lactosa, al no ser posible su desdoblamiento y posterior absorción.

1.3.2. CLASIFICACION ETIOPATOGENICA

Según Lebenthal, podemos clasificar la malabsorción intestinal de la lactosa en dos grupos ⁸:

* **PRIMARIA.**

La hipolactasia primaria es una entidad clínica con una alta prevalencia (20-70% según las razas), que

curso con manifestaciones en ocasiones inespecíficas y que con frecuencia se superponen al síndrome del intestino irritable.

En Europa y entre sus descendientes transoceánicos, la prevalencia de hipolactásicos es baja (10-20%), conservando la mayoría de la población la actividad lactásica intestinal hasta la edad adulta. Este último factor hizo que se considerara la hipolactasia como una situación patológica, y se le relacionara con múltiples entidades nosológicas ^{32,33}.

En este apartado se incluyen:

+ **Malabsorción intestinal de la lactosa del desarrollo.** Aparece en recién nacidos pretérminos de 26 a 32 semanas de gestación, siendo un trastorno transitorio debido a la inmadurez enzimática.

+ **Malabsorción intestinal de la lactosa tipo adulto.** Es una pérdida gradual de la actividad enzimática que aparece en niños y adultos jóvenes, con predominio por ciertos grupos étnicos. Es considerada como una forma ontogénica con patrón hereditario autosómico recesivo. Los adultos que absorben la lactosa tienen al menos un alelo dominante y son fenotipo lactasa-persistente ^{34,35}.

+ **Hipolactasia - alactasia congénita.** Patología descrita por Holzel en 1958 y Durand en 1959, aparece tras las primeras tomas de leche, en los primeros días de vida, siendo necesaria una biopsia intestinal con la demostración de una arquitectura normal y una intensa

disminución o ausencia de la actividad lactásica con unas alfa-glucosidasas normales para su diagnóstico ^{36,37}.

+ **Intolerancia severa a la lactosa de tipo familiar.** Es una entidad congénita muy infrecuente. La biopsia intestinal y la actividad lactásica son normales. Se sospecha que el defecto está localizado en la mucosa gástrica, por lo que los síntomas aparecen tras la ingestión de lactosa, pero no tras la instilación de este azúcar directamente en el duodeno.

* **SECUNDARIA:**

Consiste en un hallazgo inespecífico que acompaña a la lesión de la mucosa intestinal, ya que debido a su disposición anatómica, la más superficial en el ribete estriado del enterocito, y por tener una actividad limitante con concentraciones menores a las de otras enzimas, la lactasa es la primera en desaparecer y la última en recuperarse cuando existe un daño en dicha mucosa. Las causas responsables pueden ser ⁸:

- **Enteritis aguda:** Según Argüelles es la causa más frecuente de malabsorción de lactosa secundaria, puesto que la inflamación de la mucosa, el hiperperistaltismo intestinal, la lesión de la mucosa y la acción de los ácidos biliares deconjugados hacen que en algún momento durante la evolución de la enfermedad se presente este trastorno ³⁸.

- **Cirugía gástrica:** Casi todos los pacientes que han sufrido cirugía gástrica experimentan una imposibilidad transitoria o permanente de digerir la

lactosa debido a una reducción de la capacidad absorbente del intestino delgado, inflamación epitelial, motilidad intestinal elevada u otras razones. Esta imposibilidad es mucho más acusada si ha habido resección intestinal ³⁹.

-Pacientes en tratamiento antibiótico y/o medicamentoso: La ingestión de algunos medicamentos, tales como los antiinflamatorios y los antibióticos, disminuye la actividad de la lactasa. Fármacos como la kanamicina, neomicina, metotrexate, etc., afectan al recambio celular del intestino delgado y ocasionan una disminución de la actividad lactásica. Por el contrario, la colchicina no disminuye ni la invertasa intestinal, ni la lactasidad ni la fosfatasa alcalina por la disminución de la renovación celular, sino que quizás ejerce su efecto directamente sobre las células diferenciadas de la vellosidad intestinal ⁴⁰.

- Hipersensibilidad a proteínas de leche de vaca: A pesar de la creencia de que están indicados en estos casos los hidrolizados de caseína, estos continúan teniendo potencia alergénica, capaz de desencadenar síntomas en paciente altamente sensibilizados.

- Hipoxia e isquemia intestinal.

- Terapia de radiación: Las radiaciones en las zonas gástrico/pélvicas afectan a la disponibilidad del intestino delgado para producir la enzima lactasa; al mismo tiempo, los pacientes sometidos a sesiones de radiación están necesitados indefectiblemente de nutrición especial.

- **Enfermedad celíaca y fibrosis quística:** Ambas enfermedades están asociadas a una reducción moderada o severa de las disacaridasas, incluida la lactasa. No siempre que exista atrofia vellositaria va a haber malabsorción de lactosa. Es más, se ha demostrado malabsorción en el 25 % de niños con fibrosis quística que tenían una anatomía intestinal normal.

- **Malnutrición y parasitosis intestinal (Giardiasis):** Se han relacionado con un empeoramiento de la disponibilidad del intestino para producir lactasa y llevan emparejados una intolerancia a la lactosa.

- **Otras condiciones:** Colon irritable, mal general del intestino delgado, sprue tropical, Abetalipoproteinemia, inmunodeficiencias, amiloidosis, alcoholismo, etc. aparecen descritos en la bibliografía en conexión con la intolerancia a la lactosa como una consecuencia secundaria. En algunas de estas entidades y en otras con las que a veces se ha relacionado la malabsorción intestinal de la lactosa, la asociación casual que se establece puede ser más aparente que real, al tratarse con frecuencia de estudios en los que no se tienen en cuenta la edad ni la raza de la población estudiada, pudiéndose diagnosticar como malabsorción intestinal de lactosa secundaria lo que en realidad sería una disminución de la actividad lactásica ontogénicamente determinada⁸.

En otros procesos patológicos parece que no es la lesión de la mucosa intestinal la responsable exclusiva de la malabsorción de la lactosa, sino que pueden intervenir también otros factores tales como la dosis

del azúcar ingerido, el vehículo que lo acompaña, el tiempo de tránsito intestinal y vaciamiento gástrico (condicionado a su vez por la osmolaridad y temperatura de la solución, la coordinación de movimientos peristálticos, etc) y la proliferación bacteriana ³⁰.

1.3.3. FISIOPATOLOGIA

La lactosa no hidrolizada por la lactasa permanece en la luz intestinal, pudiendo parte de ella ser absorbida de forma intacta por difusión a través de la mucosa y ser eliminada por la orina. Sin embargo, la mayor parte de la misma es excretada como tal por las heces, o bien es hidrolizada por las bacterias de la flora saprofita del colon, resultando sustancias reductoras de menor tamaño, como la glucosa y la galactosa, y otros productos fermentativos de los mismos, como son el ácido láctico, el ácido acético y otros ácidos de cadena corta, así como grandes cantidades de gas, fundamentalmente hidrógeno. Todo ello provoca un descenso del pH intraluminal y de las heces ^{1,41}.

Estos ácidos orgánicos de cadena corta ejercen un efecto irritativo sobre la mucosa colónica, responsable de un aumento del peristaltismo intestinal, bloquean los sistemas de transporte del colon, interfiriendo en la absorción neta de fluidos; y no sólo se retiene el agua en el lumen intestinal, sino que incluso tiene lugar un drenaje de agua de los tejidos adyacentes con el consiguiente aumento de la presión hidrostática intraluminal. La hiperosmolaridad resultante mantenida daña la mucosa y produce descamación epitelial,

expoliando aún más la actividad lactásica ^{3,42,43}.

Por otro lado, la gran producción de gas contribuye a aumentar el volumen de los fluidos, manteniendo y aumentando el grado de diarrea; además, estos gases distienden las paredes intestinales ocasionando dolor, retortijones, borborigmos y flatulencias ^{3,42}.

Las consecuencias de estos trastornos fisiopatológicos son:

1.- La diarrea se prolonga y va adquiriendo progresivamente mayor gravedad, pudiendo ocasionar deshidratación.

2.- Aparece acidosis metabólica por la pérdida de bicarbonato sódico a nivel intestinal y mediante el paso de ácidos orgánicos de cadena corta a la circulación general.

3.- Los gases (hidrógeno, dióxido de carbono y metano) procedentes de la fermentación bacteriana permanecen en su mayor parte permanece en la luz intestinal contribuyendo al desarrollo de la sintomatología (se produce flatulencia, ruidosos murmullos audibles a distancia, espasmos dolorosos y sensaciones desagradables en el intestino), y el resto es absorbido a la circulación general.

4.- La prolongación de la diarrea origina malnutrición por la malabsorción de carbohidratos, el incremento paralelo de las pérdidas de nitrógeno fecal y, por el aumento del volumen del líquido intestinal que

disminuye la concentración micelar crítica de los ácidos biliares, con la consiguiente alteración de la absorción de lípidos. Esto aumenta la susceptibilidad a las infecciones y dificulta la recuperación de la diarrea.

5.- La lactosa no absorbida y sus productos de fermentación facilitan la proliferación de bacterias entéricas, que alteran aún más la absorción intestinal al aumentar la presencia de productos tales como ácidos grasos hidroxilados, alcohol, ácidos grasos de cadena corta y ácidos biliares deconjugados, que en casos graves determinarán no sólo el empeoramiento de la tolerancia a la lactosa, sino incluso a los monosacáridos, al bloquear los sistemas de transporte de la mucosa.

6.- En los casos graves de malabsorción intestinal de lactosa secundaria a enteritis aguda y en la asfixia neonatal, se ha descrito la posibilidad de que se produzca neumatosis intestinal, en parte a consecuencia de la gran producción de gas en su luz, que ocasionaría un aumento de la presión y distensión abdominal, llegando en casos extremos a producir isquemia y necrosis de la mucosa intestinal con el paso de gas al espacio tisular.

1.3.4. SINTOMATOLOGIA

Un gran número de malabsorbedores de lactosa son asintomáticos, puesto que la mayoría de ellos aprenden a sobrellevar su condición eliminando la leche de sus dietas, ya que observan desde edad temprana que la leche "no les va" y simplemente la eliminan; otros en cambio

pueden presentar múltiples manifestaciones clínicas : diarrea osmótica (heces acuosas, ácidas, "explosivas" y fermentadas), vómitos, distensión abdominal, borborigmos, flatulencias, pérdida de peso y cólicos abdominales. La intolerancia a los carbohidratos debe ser considerada como una etiología primaria del dolor abdominal crónico y recurrente y, dependiendo de los síntomas, las comidas que contengan mínimas cantidades de lactosa pueden ser reintroducidas, permitiendo a los niños determinar su propio umbral de tolerancia al dolor^{21,41,42,44}.

* En recién nacidos, sobre todo prematuros, y debido a la inmadurez de sus mecanismos homeostáticos, se desarrolla con frecuencia acidosis metabólica⁴⁵.

* En lactantes se observa a menudo eritema, excoriación perianal y signos de deshidratación.

* El rechazo a los alimentos desencadenantes de los síntomas suele aparecer en adolescentes y niños mayores.

La gravedad de las molestias indicadas depende, por supuesto, de la cantidad de lactosa consumida, así como de la calidad de la misma. La población afectada manifiesta más síntomas con la leche fría que con la leche caliente, e igualmente al ingerirla con el estómago vacío que con las comidas. De igual manera, las reacciones dependen del tipo de producto lácteo, tales como helados, queso, etc. El queso curado, por ejemplo, contiene muy poca lactosa^{3,21}.

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
I.- INTRODUCCION

Está descrito que en los niños pequeños los síntomas predominantes son la diarrea y el dolor abdominal, mientras que en los adultos los síntomas más presentados son la adversión inconsciente, los borborigmos y la flatulencia ³³.

1.4. MÉTODOS DIAGNOSTICOS

La primera condición para establecer el diagnóstico de la malabsorción intestinal de la lactosa es la sospecha clínica. Posteriormente es conveniente confirmarlo mediante la realización de pruebas complementarias, aunque esto último no es necesario en todos los casos. Aunque hay muchos métodos, no se deben practicar todos a cada niño, puesto que suelen complementarse entre sí y todos van a presentar ventajas e inconvenientes. no existiendo ninguno definitivo "6.

Los más utilizados en la práctica son la detección de cuerpos reductores y determinación del pH en heces; la curva de lactosa o prueba de la glucemia basal (CL) y el test de hidrógeno espirado. La confirmación diagnóstica, en los casos sintomáticos, se basa en la mejoría o remisión de los síntomas al suprimir la lactosa de la dieta (diagnóstico "ex-juvantibus"), pero hay que tener en cuenta que si se presenta con signos clásicos de alergia (sarpullido eczematoso, picores, rinorrea) puede ser una alergia a las proteínas de la leche de vaca, que si bien poco frecuente, puede aparecer hasta en el 1 % aproximadamente de todos estos niños. Previamente suele existir una historia de hipersensibilidad en los padres y lo más común es que estos niños tengan una deficiencia de lactasa subsecuente a la alergia a la leche ^{1,21,47,48}.

Los métodos complementarios que han sido empleados para el diagnóstico de esta patología se describen en la TABLA I :

TABLA I : METODOS DIAGNOSTICOS DE LA IL

- 1.- ESTUDIOS EN HECES.
 - + Detección de cuerpos reductores.^{8,41,49,50,51}
 - + Determinación del pH.⁵²
 - + Determinación de ácido láctico.⁴⁶
 - + Cromatografía de azúcares.

- 2.- DETECCION DE LACTOSA EN ORINA (LACTOSURIA).⁸

- 3.- CURVA DE LACTOSA.^{46,53}

- 4.- PERFUSION INTESTINAL DE LACTOSA.⁵⁴

- 5.- ESTUDIO RADIOLOGICO CON CONTRASTE.⁴⁶

- 6.- BIOPSIA INTESTINAL Y DETERMINACION DE LA ACTIVIDAD DE LACTASA.^{3,31,47,55,56}

- 7.- ANALISIS RESPIRATORIOS.
 - + La excreción pulmonar de $^{14}\text{CO}_2$ ⁵⁷
 - + La excreción pulmonar de $^{13}\text{CO}_2$ con ^{13}C -lactosa⁵⁸
 - + El test de hidrógeno espirado.

1.5. TEST DE HIDROGENO ESPIRADO

1.5.1. ANTECEDENTES HISTORICOS

La presencia de altas concentraciones de hidrógeno en los flatos humanos fue demostrada por primera vez en 1.862 por E. Rug y colaboradores ⁵⁹.

Posteriormente se estudió el contenido y composición de este gas y se comprobó como era modificable tras la ingesta de alimentos ^{60,61}.

En 1.961 Nielsen desarrolló métodos para cuantificar las bajas concentraciones de hidrógeno y metano existentes en el aire espirado, y utilizarlos para estudiar la evolución de estos gases en el hombre ⁶².

La utilización de la concentración de hidrógeno en el aire espirado como indicador de la producción intestinal de este gas e indirectamente de la absorción de carbohidratos fue demostrada en 1.969 por Levit ⁶³.

1.5.2. FUNDAMENTOS BASICOS

Los componentes principales del gas intestinal son inodoros y ocupan un volumen aproximado de 100 ml en un intestino adulto. Estos componentes pueden proceder del aire exterior inspirado (nitrógeno y oxígeno) o ser producidos localmente (dióxido de carbono, hidrógeno y metano) ^{56,64}.

El único lugar conocido de producción de hidrógeno y metano en el hombre es el tracto gastrointestinal. El

resto de los componentes del gas intestinal es ubicuo en él.

La fermentación de los azúcares en el tracto gastrointestinal, por acción de las bacterias anaerobias saprofitas de la flora local, da lugar a la formación del hidrógeno. Más del 99 % de éste es de origen colónico, donde predominan las bacterias de especies anaerobias ⁶³.

La pequeña producción de hidrógeno durante el ayuno se debe a la degradación de carbohidratos endógenos (enzimas y glucoproteínas del moco intestinal). Sin embargo, la llegada al colon de carbohidratos exógenos fermentables, aún en cantidades pequeñas, producen gran cantidad de este gas ^{63,65}.

Este hidrógeno es eliminado en gran parte vía rectal mediante flatos, pero entre el 14 y el 21 % es absorbido por difusión pasiva desde la luz intestinal al torrente sanguíneo, siendo transportado hacia el alveolo pulmonar. Una vez aquí, sufre un aclaramiento casi total y es eliminado al exterior formando parte del aire espirado. Esta forma de eliminación es un proceso rápido: a los 5 minutos de la llegada de los carbohidratos al colon ya aparece el hidrógeno en el aliento ^{63,64,66}.

Cuando el 96-100 % de los carbohidratos ingeridos no son absorbidos en el intestino delgado, gran parte llegará al colon donde serán metabolizados por las bacterias saprofitas produciendo gran cantidad de hidrógeno ⁶³.

En el intestino existen también unas bacterias consumidoras de hidrógeno, siendo éstas las encargadas del metabolismo del dióxido de carbono y del hidrógeno para la formación de metano, existiendo un aumento en su producción en enfermedad inflamatoria intestinal, carcinomas de colon y fibrosis quística.

La distinta flora intestinal de cada individuo influye de forma variable en la producción intestinal de hidrógeno ante una misma cantidad de sustrato fermentable ⁶⁷.

1.5.3. MÉTODOS DE RECOGIDA DE MUESTRAS

Existen varias formas para obtener las muestras de aire espirado:

* Sistemas cerrados.

El individuo inhala y espira mientras está conectado a un sistema cerrado; tras un periodo de tiempo se produce un equilibrio entre los gases de los alveolos pulmonares y el sistema (periodo de "rebreathing"). Posteriormente tomamos una muestra de esta mezcla de gases para su análisis. Es éste el método más exacto y complicado de realizar de todos ^{63,66}.

* Sistemas abiertos.

Posteriormente se desarrollaron unos detectores muy sensibles para analizar la concentración de hidrógeno presente en pequeños volúmenes de aire. Se trataba de unos sistemas de obtención de muestras durante la

espiración a intervalos de tiempo predeterminados. Las diferencias de las concentraciones de hidrógeno reflejadas constituyen el índice de producción de este gas ⁶⁸.

Existían varios procedimientos para la recogida de las muestras:

+ Mascarilla con válvula unidireccional y una bolsa de goma para almacenamiento del gas. La espiración recogida por este procedimiento contiene sólo aproximadamente el 70% de la concentración de hidrógeno presente en los alveolos pulmonares, debido al espacio muerto anatómico de las vías respiratorias. Puede ser útil para pacientes no colaboradores ⁶⁹.

+ En 1978 Douwes desarrolló un sistema similar, cuya diferencia radicaba en sustituir la bolsa de goma por una jeringa. Los resultados eran concordantes con el método de "rebreathing" ⁷⁰.

+ Cánulas nasales cuyos extremos distales se sitúan a nivel de la nasofaringe. Se recogen pequeñas muestras de aire del final de varias espiraciones sucesivas ⁷¹.

+ Si el sujeto colabora es posible recoger el volumen total de aire de una simple espiración o, lo que es aún mejor, del final de una espiración forzada. Esto se consigue acoplando unos tubos de gran longitud que eviten la aspiración del aire exterior. La ventaja radica en conseguir una muestra de composición similar a la del aire alveolar. Con este procedimiento, desarrollado por Metz y colaboradores, se obtienen

resultados concordantes con los obtenidos con el método de "rebreathing" ⁷².

La falta de colaboración en lactantes y niños pequeños hace que las determinaciones sean más inexactas, ya que las muestras pueden contener aire de las vías aéreas superiores o aire atmosférico. Un modo de solucionar este inconveniente sería relacionar los niveles de H₂ con las concentraciones de N₂, de O₂ o de CO₂, que en aire supuestamente alveolar deberían ser de 74%, 14% y 5% respectivamente para obtener resultados más fiables ^{73,74}.

La periodicidad con que se obtienen las muestra de aire espirado varía según la indicación del test: cada 1/2-1 hora, si quiere detectarse malabsorción de carbohidratos; su duración oscila entre 2 y 6 horas, dependiendo en parte de la indicación de la prueba. Para la mayor parte de autores la duración mínima de la prueba es de 3-4 horas ⁷³.

1.5.4. METODOS DE CUANTIFICACION DEL HIDROGENO EN AIRE ESPIRADO

Para la determinación de la concentración de hidrógeno en el aire espirado la prueba más utilizada consistía, en mediante cromatografía, conseguir la separación de los gases de la mezcla y cuantificarla posteriormente utilizando un sistema detector ⁶⁸.

En 1.977 Douwes y cols. desarrollaron un método rápido y de fácil manejo para evitar el consumo de tiempo y el personal experto que requería el método

anterior, consistente en determinar la concentración de hidrógeno mediante un detector específicamente sensible a gases reductores, especialmente hidrógeno. Van der Klei-van Moorsel y cols. demostraron 1984 que no existían diferencias en las concentraciones de hidrógeno espirado obtenidas y analizadas simultáneamente con ambos métodos para valores inferiores a 70 ppm ^{75,76}.

Los resultados obtenidos con cualquiera de estas dos técnicas se expresan en partes por millón (ppm). Inicialmente, se daban en unidades de volumen (mililitros/minuto); otros autores valoran el volumen total de hidrógeno espirado, integrando el área bajo la curva de excreción respiratoria de este gas ^{63,77}.

Para la valoración de los resultados, los parámetros que habitualmente se usan son ⁷³:

- La eliminación de H₂ en ayunas.
- Las eliminaciones sucesivas de H₂.
- La eliminación máxima de H₂.
- La curva formada por las sucesivas eliminaciones de H₂.

Solomons comprobó que la especificidad del test aumentaba a medida que el criterio de positividad era más estricto, sin que apenas disminuyera la sensibilidad.

En circunstancias normales, cuando no existe malabsorción del azúcar administrado, se obtiene una curva de eliminación plana, sin incrementos significativos en las sucesivas determinaciones ⁷³.

1.5.5. APLICACIONES CLINICAS

Las principales indicaciones del test de hidrógeno espirado se han orientado hacia el diagnóstico de la malabsorción intestinal de hidratos de carbono. Así, al administrar diferentes tipos de hidratos de carbono se pueden demostrar alteraciones en la digestión y/o absorción de monosacáridos, disacáridos o polisacáridos. A una insuficiente absorción de cualquier carbohidrato sigue una producción de H₂ y, consecuentemente, un test positivo del H₂ en el aire espirado ⁶⁴.

Para el estudio de la malabsorción intestinal de lactosa, el test se ha utilizado tanto en adultos como en niños, e incluso en prematuros, neonatos y lactantes (117). Todo incremento en la excreción respiratoria de hidrógeno sobre el valor basal superior a un valor umbral se considera patológico, y este umbral varía según los autores y la edad de la población estudiada. En adultos es de 20 ppm, pero en niños este cifra oscila entre 20 ppm para algunos autores y 10 ppm para la mayoría ^{56,64,68,70,78-84}.

En 1.977 Maffei describe como patológico un incremento superior o igual a 25 ppm en la excreción respiratoria de hidrógeno, normal si es inferior a 10 ppm, y entre 10 y 25 ppm es una zona indeterminada ⁴⁸.

Davidson en 1985 diagnostica al 84% de los malabsorbedores de lactosa con un resultado del test de hidrógeno espirado superior a 20 ppm, y al 91% cuando considera un umbral de 10 ppm como patológico ⁴⁷.

El TH2E es un test no invasivo particularmente satisfactorio para pacientes externos y da un pronóstico-guía útil de la eficacia de la dieta libre de lactosa en el tratamiento de la diarrea crónica en niños, y también en lo que se le ha venido a denominar como síndrome postenteritis tras un proceso diarreico agudo ⁴⁸.

- Otras aplicaciones clínicas del TH2E se describen en la TABLA II. (PAGINA 28)

1.5.6. LIMITACIONES.

Es importante conocer también las limitaciones del test del hidrógeno espirado que aparecen referidas en la TABLA III. (PAGINA 29)

TABLA II : APLICACIONES CLINICAS DEL TH2E

- 1.- Diagnóstico de la malabsorción intestinal de hidratos de carbono : ^{73,85-91}
 - + Malabsorción intestinal de lactosa
 - + En exámenes epidemiológicos de la hipolactasia
 - + Seguimiento del tratamiento sustitutivo con lactasa
 - + Malabsorción intestinal de sacarosa e isomaltosa
 - + Estudio de la capacidad de absorción intestinal de otros carbohidratos (poli y monosacáridos)
 - + También se ha utilizado para comprobar la tolerancia digestiva de alimentos ricos en carbohidratos
- 2.- Determinación de la motilidad gastrointestinal (tiempo de tránsito oro-cecal) ^{21,92-94}
- 3.- Estudio de pacientes no productores de H₂. ⁴⁶
- 4.- Estudio del metabolismo de la fibra de la dieta en el colon. ^{91,95}
- 5.- Diagnóstico precoz de la enterocolitis necrotizante ⁹⁶
- 6.- Predicción de la neumatosis quística intestinal. ⁹⁷
- 7.- Estudio de la absorción de la D-Xilosa. (Evaluación de la enteropatía tropical)
- 8.- Diagnóstico del sobrecrecimiento bacteriano intestinal. ⁷³
- 9.- Diagnóstico de la diverticulosis intestinal
- 10.- Evaluación de otros parámetros fisiológicos gastrointestinales. ^{46,73,91}

TABLA III : LIMITACIONES DEL TH2E

- | |
|---|
| <p>1.- Dependientes del substrato empleado. ^{33,42,73,98-100}
+ La dosis y la forma de administración del substrato
+ La presencia de vómitos
+ La utilización de substratos distintos al que es objeto de estudio
+ Un periodo de ayunas insuficiente
+ El exceso de carbohidratos ingeridos la víspera de la prueba
+ La ingestión de algún alimento durante la realización del test
+ Sobrecarga de fibra en la dieta previa</p> |
| <p>2.- Dependientes de la flora intestinal. ^{67,71,73,85,93,101-110}
+ Ausencia idiopática de la flora intestinal productora de hidrógeno
+ Empleo de antibióticos orales
+ Empleo de mediación gastroquinética (metoclopramida)
+ Empleo de enemas de limpieza para el colon
+ Intervención o manipulación a nivel colónico : cirugía abdominal
+ Influencia de la microflora orofaríngea (pico precoz)</p> |
| <p>3.- Cambios en el pH intraluminal del intestino. ^{111,112}</p> |
| <p>4.- Enfermedad diarréica activa. ^{73,113-116}</p> |
| <p>5.- Dependientes de la motilidad intestinal. ^{46,73}
+ Retraso del vaciamiento gástrico
+ Medicación gastroquinética
+ Tránsito intestinal acelerado</p> |
| <p>6.- Alteraciones hematológicas o bioquímicas. ⁴⁶
+ Alteraciones en el pH sanguíneo
+ Otras</p> |
| <p>7.- Factores respiratorios. ¹¹⁷
+ Cambios en la ventilación pulmonar
+ Sueño</p> |
| <p>8.- Condiciones ambientales. ^{73,118}
+ La humedad ambiental
+ Inhalación de humo de tabaco</p> |
| <p>9.- Técnica incorrecta.</p> |
| <p>10.- Otros factores. ^{95,119-121}
+ Sueño
+ Empleo de fibra en la carga oral de lactosa.</p> |

1.5.7. REPRODUCTIBILIDAD.

Esta característica depende fundamentalmente de la estabilidad de la flora intestinal y de la respuesta de la eliminación respiratoria de hidrógeno en el curso del tiempo.

Barillas-Mury y cols en niños y Welsh y cols en adultos han demostrado que la reproductibilidad del test es del 100% al utilizar un intervalo de tiempo de 1-2 semanas entre la realización de dos pruebas ^{81,122}.

Se puede concluir que, dada la inocuidad de esta prueba como procedimiento no invasivo que es en la recogida de las muestras y por su alta sensibilidad y especificidad, con algunas limitaciones, es una de las técnicas más interesantes en el diagnóstico de la patología gastrointestinal en niños.

1.6. TRATAMIENTO DE LA IL. ALTERNATIVAS. COSTE ECONOMICO.

La práctica dietética sugiere que la leche es el alimento normalmente más consumido, no sólo como bebida aislada sino como parte de una mezcla de alimentos sólidos y que constituye la fuente mayoritaria de carbohidratos y calcio en la dieta de los niños ^{100,123}.

De otra parte, el consumo de los mencionados lácteos supone un aporte nutritivo fundamental para la salud, puesto que conservan muchas propiedades nutritivas (proteínas de alto valor biológico, alto contenido en calcio y otros minerales, hidratos de carbono de fácil absorción, grasa fácilmente digestible

y vitaminas lipo e hidrosolubles).

El tratamiento habitual de la IL ha sido la exclusión de lactosa de la dieta. Esto suele estar indicado en el tratamiento a corto plazo de la IL clínicamente importante durante la lactancia, cuando la condición suele ser secundaria y, por tanto, transitoria.

El diagnóstico de IL debe documentarse bioquímicamente y generalmente no se debe instaurar un tratamiento prolongado, pues suele ser un trastorno transitorio pudiéndose reducir o eliminar la ingesta total de productos lácteos con una consecuente disminución del consumo total de calcio, riboflavina, vitamina D y otros nutrientes abundantes en estos alimentos presentando un riesgo nutricional potencial^{100,123}.

El déficit nutritivo es un problema particular en los niños y en las sociedades de la mayoría de los países desarrollados. Por ello, hay que recurrir a otras estrategias que permitan a personas intolerantes a la lactosa el consumo de leche¹⁰⁰.

La terapia de sustitución de la lactasa sería apropiada sólo en el individuo con intolerancia a la leche y que es verdaderamente un malabsorbente de lactosa, mientras que no debería indicarse en aquellos malabsorbedores que habitualmente no experimentan malestar con sus ingestas normales de leche y productos derivados.

La disminución de la tasa de vaciamiento gástrico por aumento del contenido graso y/o de la densidad total calórica de la comida con lactosa puede reducir los síntomas de intolerancia. Por ejemplo, el consumir leche entera y no desnatada o beber leche en las comidas en lugar de en ayunas puede facilitar un aumento del tiempo de contacto del sustrato y el enzima, haciéndose mas digerible ^{46,124}.

Los síntomas de intolerancia a la lactosa después de una enteritis se resuelven normalmente entre una y dos semanas, y la restricción de alimentos que contengan lactosa durante este tiempo, en lugar de la sustitución de la enzima, puede ser suficiente. Algunos pacientes con IL pueden tolerar el yogur debido a una digestión intraintestinal de la lactosa por los organismos del yogur siendo ésta otra alternativa a la sustitución de la enzima en estos pacientes. En pocos pacientes se desarrollan síntomas tras la ingestión de leche, a pesar de tener resultados normales en los test de aire exhalado con lactosa. En parte, esto puede ser causado por sensibilidad a las proteínas lácteas más que por una intolerancia a la lactosa o una dificultad en la toma de muestras de hidrógeno exhalado ¹²³.

En la leche sin lactosa, la cantidad de la albumina disminuye con mayor rapidez que con la leche normal, el contenido en lisina es inferior, y cuando se calienta mucho el polvo de leche durante su fabricación o la conservación ha sido muy húmeda o muy caliente los aminoácidos no son aprovechables. Esto, unido a su mejor precio y carencia de otros muchos componentes dietéticos básicos para el hombre, hacen que si bien ésta fue la

forma inicial de enfocar el tratamiento en niños con IL y aún hoy en día es la más extendida, se hayan desarrollado otras formas de tratar este déficit enzimático. Además, la importancia de la lactosa en la dieta es tal que en 1976 se legisló la necesidad imprescindible de que todo alimento lácteo que desease ser considerado como "fórmula adaptada" tenía que contener en su fórmula como único hidrato de carbono añadido la "lactosa" .

Durante años las enzimas pancreáticas se han venido utilizando como un aditivo directo en las comidas para realizar la hidrólisis de grasas dietéticas, proteínas y almidones en individuos con insuficiencia pancreática. Se nos puede plantear el símil con la posibilidad de añadir beta-galactosidasas a la hora de comer como "terapia de sustitución enzimática" para aquellas personas que no absorbieran la lactosa y que presentasen una deficiente actividad intestinal de lactasa. Pero existen diferencias entre ambos supuestos, puesto que mientras las enzimas pancreáticas funcionan normalmente dispersas en el quimo del intestino y son relativamente resistentes a la proteólisis, por lo que pueden administrarse por vía oral, la resistencia de las beta-galactosidasas microbianas a las condiciones del estómago y del intestino delgado y la hidrólisis intraluminal in vivo de la lactosa producida sigue siendo desconocida ^{124,125}.

Actualmente es posible administrar la leche adicionada previamente con lactasa, que produce la hidrólisis in vitro y permite administrar galactosa como producto de la hidrólisis junto con la glucosa. Se



dispone de cuatro preparados de lactasa: grageas, cápsulas, tabletas masticables y gotas. Este último consiste en una solución glicerinada de beta-galactosidasa producida por levaduras de *Kluyveromyces lactis* que se puede añadir a cualquier tipo de leche (tres gotas por cada 250 mililitros) e hidrolizar el 70-90 % de la lactosa durante un periodo de 24 horas en el refrigerador. Tanto las formas líquidas como las tabletas de la enzima disminuyen la excreción de hidrógeno en el aliento y controlan los síntomas ⁸⁶.

La inconveniencia y premeditación involucradas en el pretratamiento de la leche con beta-galactosidasa presentaba, sin embargo, ciertas desventajas y limitaciones en su uso, entre las que podemos contar con¹⁰⁰ :

* La necesidad de requerir al menos entre 12 y 24 horas de incubación para llevar a cabo una hidrólisis efectiva de la lactosa.

* Que es útil sólo para la leche que se consume en casa o que se lleva fuera desde casa.

* Que proporciona un sabor sensiblemente más dulce a la leche que algunos consumidores encuentran algo desagradable ^{123,124}.

Para superar estas limitaciones, los avances de la tecnología alimentaria han proporcionado ciertas beta-galactosidasas solubles y de grado alimentario obtenidas a partir de levaduras y hongos que se añaden directamente a la leche a la hora de comer como una forma de "terapia de sustitución de la enzima" para

individuos con deficiencia de lactasa y hoy están disponibles un número importante de preparaciones enzimáticas a partir de diferentes organismos microbianos que, si bien aún no están comercializadas en nuestro país, han evidenciado una reducción de los síntomas de intolerancia a la leche en individuos malabsorbentes de lactosa ^{100,123,124}.

Entre los múltiples enzimas obtenidos están las derivadas del hongo *Aspergillus oryzae* (Lactrase, Kremers Urban Company, Milwaukee) y las del *Kluyveromyces lactis* (Lactaid) utilizada por nosotros ¹²³.

La ventaja teórica de aquella enzima sobre la segunda es su supuesta estabilidad en un rango de pH más amplio (4,0 a 8,0), su estabilidad a altas temperaturas y su, por consiguiente, mayor eficacia para hidrolizar lactosa inmediatamente antes de la ingestión de la leche¹²³.

La adición de tres cápsulas de Lactrase (375 mg) justo antes de la ingestión de leche entera ha resultado ser efectiva en la disminución de la intensidad, de la frecuencia de los síntomas clínicos, y de la producción de hidrógeno exhalado en pacientes pediátricos con intolerancia a la lactosa, y en el aumento de la glucosa en sangre tras la curva de lactosa, si bien los resultados del tratamiento "in vivo" no fueron tan positivos como tras preincubación de la leche "in vitro".

Además no se han descrito efectos colaterales atribuibles a la medicación, ni siquiera en los

pacientes más jóvenes, a quienes se les administraron dosis de enzima más elevadas.

Se sugiere sólidamente que el efecto de la adición de beta- galactosidasa a la leche a la hora de comer es verdaderamente enzimático, mas no específico y también se ha observado que calentando la leche adicionada con enzima a 70° C se elimina la efectiva reducción en la excreción de H₂ exhalado por los malabsorbentes de lactosa ¹⁰⁰.

Recientemente se ha prestado atención al yogur con cultivos vivos activos, que se asocian con una disminución en la producción de hidrogeno en el aliento y una mejora de la tolerancia digestiva. La lactasa de los microorganismos vivos del yogur se libera in vivo y contribuye a la digestión de la lactosa en el tracto intestinal. La noción de que la adición de enzimas exógenas a la leche tendría efecto durante el trayecto intestinal ha sido recientemente reafirmada por la demostración de autodigestión de la lactosa en el yogur por Kolars y cols. Ellos mostraron que una lactasa bacteriológica liberada de los organismos de un cultivo de yogur por su fractura en el estómago podría ayudar en la digestión de la lactosa intrínseca del yogur comercial y no pasteurizado ^{86,125}.

En algunos pacientes se ha descrito una reducción de los trastornos intestinales (dolores abdominales, trastornos del tránsito, náuseas...) como consecuencia de la ingestión de antibióticos y el consumo simultáneo de leches fermentadas conteniendo Bifidobacterias, si bien el uso de la leche dulce acidófila que contiene

microorganismos productores de lactasa han ofrecido resultados conflictivos en los estudios de tolerancia a la lactosa.

El de las bifidobacterias es un género bacteriano muy abundante en el intestino de los humanos y de varias especies animales, desempeña unas funciones específicas de síntesis vitamínica y de utilización del nitrógeno del amonio.

Las bifidobacterias son bacterias que no soportan el oxígeno. Sin embargo, a veces pueden crecer en un medio líquido, incluso en presencia de aire, si éste contiene vitamina C o cisteína.

Se conoce de forma probada que las bacterias ácido-lácticas del yogur, los lactobacillus bulgaricus, inhiben la putrefacción intestinal debida a las "bacterias perjudiciales" y evitan la producción y consiguiente absorción de sustancias dañinas.

Se ha dicho que es mejor alimentar al niño con leche materna, puesto que es sabido que el recién nacido adquiere factores de defensa contra la infección a través de la leche de la madre y que la proporción de bifidobacterias en la flora intestinal de un niño alimentado con pecho es muy superior a la del niño alimentado a biberón. Esto último hace que desde hace algunos años estas bifidobacterias estén siendo añadidas en grandes cantidades a algunos productos lácteos fermentados. De este modo se ha podido observar que no sólo no los alteran, puesto que en los procesos de fabricación y almacenaje se mantienen todas sus

características nutritivas y organolépticas, sino que los enriquecen al conservar y mejorar la flora bacteriana intestinal, a la que estas bacterias llegan casi en su totalidad y con sus capacidades inalteradas. Así pues, ejerce una acción beneficiosa para el mantenimiento de esta flora, y pueden evitar o paliar las habituales diarreas estivales.

1.7.- LA MINERALIZACION OSEA. FACTORES QUE INFLUYEN.

1.7.1.- ESTRUCTURA OSEA.

El tejido óseo presenta tres componentes fundamentales: un componente celular (2 %), una matriz orgánica (33%) de la cual de un 90 a un 95 % es fibra colágena tipo I y una sustancia fundamental que es el reservorio de los diferentes minerales, aunque su proporción es solamente del 65% ^{1,126,127}.

El componente mineral está formado preferentemente por los cationes calcio y magnesio, así como por el anión fosfato, que precipitan en forma de hidroxapatita, pero también existen otros iones, sobre todo en las capas superficiales, como el sodio, potasio, carbonato, flúor, cloro y citrato ¹²⁸.

El sistema esquelético tiene tanto funciones bioquímicas como metabólicas, y su rigidez y dureza responden a las necesidades del cuerpo para mantener su estructura, proteger los tejidos blandos, proveer de una red para el soporte de la médula ósea hematológica y transmitir las fuerzas de concentración muscular de una parte a otra del cuerpo.

Las células que forman el hueso son osteoblastos, osteocitos y osteoclastos, y la unidad funcional del tejido óseo es la llamada osteona que está constituida por un número variable de osteocitos formando un sincitio funcional con las conexiones establecidas entre sus expansiones citoplasmáticas.



Hay dos clases o tipos de hueso: el hueso cortical, que constituye el 80% del esqueleto y que se encuentra en el esqueleto apendicular (zonas distales de extremidades inferiores y superiores), y el hueso trabecular que se encuentra en el esqueleto axial (supone el 70-90% de los cuerpos vertebrales), en la región intertrocantérea femoral (50%) y en la región radio-distal (25%) ^{129,130}.

1.7.2.-METABOLISMO OSEO.

El hueso nunca está metabólicamente en reposo, se remodela constantemente. De los dos tipos el hueso cortical es menos activo que el trabecular. Así, mientras que éste último se remodela en un 40% anualmente, el primero sólo lo hace en un 10% ^{126,130}.

En estudios in vitro se ha comprobado que la formación de cristales de hidroxapatita se desarrolla a concentraciones de calcio y fósforo similares a los de un ultrafiltrado plasmático, reajustándose el depósito mineral a lo largo de las líneas de tensión mecánica.

El grado de cristalización aumenta con la edad y la maduración, al igual que el cociente calcio/fósforo. Existe un límite de la concentración de los iones calcio y fósforo en el líquido extracelular, por debajo del cual no puede ocurrir la mineralización; sin embargo, si esta concentración es excesiva, se forma una fase mineral en áreas donde normalmente no se encuentran.

Además del calcio, muchos otros factores intervienen en el metabolismo y mineralización óseos, de

forma que toda alteración debida a un exceso o deficit de cualquiera de estos factores dará lugar a un proceso patológico ¹³¹.

1.7.3. FACTORES QUE REGULAN LA OSIFICACION DEL ESQUELETO. ^{132,133}

* EL CALCIO.- El calcio y el fósforo son indispensables para el desarrollo y el mantenimiento de un esqueleto normal, e intervienen en gran número de procesos metabólicos. En los líquidos biológicos va generalmente unido a las proteínas (45%) y como calcio complejo (10%), por lo que la fracción metabólicamente activa o iónica corresponde al 45%.

Es bien conocido como en el feto la acreción de calcio y fósforo tiene un caracter exponencial desde la semana 24 hasta el final de la gestación, momento en que el organismo comenzará a depender exclusivamente del aporte exógeno y absorción intestinal. El pico máximo de acreción se sitúa alrededor de las 36 semanas y supone 117 mgrs/kg y día para el calcio y 74 mgrs/Kg/día para el fósforo. Ello hace que en el momento del nacimiento a término existan 128 grs de calcio y 16 de fósforo. Estas cifras irán creciendo a lo largo de los 30 primeros años de vida donde se alcanzan cifras de 1.3 kgrs (98%) del esqueleto y 0.7 respectivamente (80% del esqueleto y 9% del músculo) ¹³⁴.

La ingesta de calcio también decrece con la edad, empezando este descenso a la edad de veinte años aproximadamente. Este hecho parece asociarse a una disminución de la capacidad del intestino para absorber

el calcio disponible ¹³⁴.

En el intestino el calcio tiene dos mecanismos de absorción, uno activo, que se localiza en el duodeno, es saturable y que depende del status de vitamina D, y otro mecanismo pasivo en forma ionizada, que opera a lo largo de todo el intestino delgado y que es independiente de la vitamina D. Este último mecanismo tiene interés por que se deteriora mucho con las dietas especiales, tales como la ausencia de lactosa, lo cual puede tener implicaciones serias. El colon que normalmente no absorbe calcio, sí que lo hace en el caso de que existan resecciones de delgado ¹³⁴.

Las vías de eliminación del calcio del organismo son la vía digestiva, el sudor y la secreción láctea, aunque la más importante es a través del riñón.

Los niveles plasmáticos del calcio iónico no es constante si no que presenta un ritmo a lo largo del día, elevándose a las 18 horas para caer posteriormente a las 22 y presentar un nuevo pico a las 6 horas.

Para mantener la homeostasis del calcio existe un mecanismo de intercambio de los diferentes compartimentos digestivo, renal y óseo. Los factores que contribuyen a esta regulación son múltiples: la vitamina D, la parathormona, la calcitonina y estrógenos, actuando sobre dichos órganos dianas ¹²⁶.

El aporte de calcio en la dieta se relaciona directamente con el balance cálcico que, a su vez, está relacionado con la velocidad de pérdida ósea. Algunos

autores han demostrado una menor ingesta de calcio en individuos osteopóroticos y en otro estudio un bajo aporte de calcio se asoció a una incidencia elevada de fractura de cadera.

* FOSFORO.- El fósforo es un elemento esencial del hueso y de todos los tejidos e interviene, de alguna forma, en casi todos los procesos metabólicos. Una concentración adecuada de fosfato sérico es fundamental para mantener una mineralización normal ¹³⁶.

La cantidad total del fósforo adulto es aproximadamente de 1 kg, del cual alrededor del 85 % se localiza en el esqueleto. La absorción intestinal del fósforo es independiente de la del calcio, y a diferencia de éste se une a las proteínas plasmáticas sólo en un 12 %.

La fosforemia, al contrario de la calcemia, varía con la edad; es mayor en los niños y tiende a aumentar en la mujer después de la menopausia. Queda modificada por el ayuno y por los aportes alimentarios, y también experimenta variaciones nictamerales ^{126,137,138}.

Comparaciones fotoeléctricas de radiografías revelan modificaciones apreciables de densidad después de un período de inanición de pocos días, durante afecciones breves y en las variaciones de ejercicio o reposo en cama.

* MAGNESIO.- El magnesio en el hueso no es una parte integral de la lámina cristalina de hidroxapatita, sino que parece localizarse en la

superficie del cristal. Sin embargo, solamente una fracción menor del magnesio en el hueso es libremente intercambiable con el magnesio extracelular. La concentración de magnesio en el hueso trabecular es más alta que en el hueso cortical ^{136,139}.

Los factores que influyen en la absorción de magnesio son múltiples y no totalmente conocidos. Los más estudiados han sido el contenido de magnesio y calcio en la dieta, la vitamina D y sus metabolitos y la parathormona (PTH).

Las relaciones existentes entre la absorción de calcio y la de magnesio son complejas. Parece existir una relación inversa entre ambas, lo cual sugeriría la existencia de un mecanismo de transporte común para ambos iones ¹³⁹.

El exceso de magnesio afecta a la génesis de tejido óseo, alterando la cristalización de la apatita y potenciando la calcificación de los tejidos blandos. El elevado contenido óseo de magnesio en la insuficiencia renal crónica hace sospechar que este ión puede ser responsable, en parte, de la osteodistrofia renal ¹³⁹.

* NITROGENO.- Una dieta elevada en nitrógeno da lugar a un aumento de la excreción renal de calcio ¹³⁵.

* ZINC.- El zinc de la dieta parece ser necesario para la maduración y mineralización ósea. Las deficiencias durante la gestación y la lactancia se asocian con una mineralización disminuida y una maduración esquelética retardada en la descendencia ¹⁴⁰.

* ALUMINIO.- Los pacientes que reciben tratamiento dietético con fórmulas, elementales o semielementales, sometidas a múltiples y complejos procesos industriales o bien reciben una nutrición parenteral total, presentan una enfermedad metabólica ósea, posiblemente debido a los altos valores de contaminación con aluminio en los líquidos parenterales. El aluminio no sólo se acumula en el enrejillado cristalino, sino que también puede inhibir la liberación de PTH de las paratiroides ^{136,141}.

* FLUOR.- Se ha observado que el flúor administrado aisladamente causa trastornos óseos; así se sabe que la ingestión prolongada de flúor se traduce en una retención de este elemento en el esqueleto, y que existe una liberación constante de flúor a partir del hueso en los procesos de remodelación ósea. De forma experimental, se ha podido comprobar que la asociación de fluoruro sódico, calcio y vitamina D provoca un aumento de la aposición ósea y una disminución del número de fracturas ^{135,142}.

* PARATHORMONA.- La hormona paratiroidea es un polipéptido compuesto por una única cadena de 84 aminoácidos, y su secreción está en función de la concentración de calcio iónico en el ambiente extracelular.

Aumenta la reabsorción ósea movilizand o el calcio y el fósforo óseo; disminuye la concentración de fosfato en suero a través de sus efectos renales; sobre el intestino no se ha podido demostrar un efecto directo de la PTH, aunque la estimulación por la PTH de la formación a nivel renal de 1,25- (OH)₂ D₃ hace aumentar

la absorción intestinal de calcio ^{126,137,143}.

* VITAMINA D.- La primera vitamina que se descubrió fue la vitamina D₂ o calciferol, en 1931; actualmente se sabe que deriva de un esteroide vegetal y tiene acción hormonal más que vitamínica ^{137,144}.

Las hormonas sexuales pueden afectar al metabolismo de la vitamina D. Sus niveles se elevan con el aumento de estrógenos. También se ha observado dicho aumento de actividad con la prolactina, hormona del crecimiento, insulina y calcitonina. Por el contrario, al aumentar el fósforo de la dieta, aumenta la 24,25 (OH)₂ D₃ poco activa y disminuye la 1,25 (OH)₂ D₃ ^{145,146}.

Algunos factores, como los antiepilépticos, los barbitúricos y las difenilhidantoinas, activan los sistemas responsables de la degradación de la vitamina D ^{136,147}.

Aunque todavía no se han descifrado los mecanismos exactos por los que realiza sus funciones, ahora se cree que el calcitriol actúa como factor de trans-acción sobre los elementos sensibles localizados a contracorriente que controlan la transcripción de varios genes.

El efecto más importante del 1,25 (OH)₂ D₃ es un aumento del paso de calcio de la luz intestinal hacia las células duodenales y yeyunales a través de su borde en cepillo. En el riñón disminuye la calciuria y fosfaturia mientras que aumenta su reabsorción tubular. En el hueso moviliza el calcio y el fósforo de la matriz

promoviendo la mineralización ósea ^{137,148}.

La hipovitaminosis D da lugar a alteraciones y defectos en la mineralización del esqueleto (raquitismo en el niño y osteomalacia en el adulto ¹⁴⁸.

Los factores que afectan a la vitamina D son :

- Edad gestacional: los niños prematuros tienen una alta incidencia de problemas en la homeostasis del calcio como evidencias clínicas de raquitismo. La alta incidencia de osteopenia (desmineralización ósea con o sin signos de raquitismo) se relaciona actualmente con deficiencias en el abatecimiento en calcio y fósforo más que como consecuencia de defectos en el metabolismo de la vitamina D ¹³⁶.

- Período neonatal: en el nacimiento hay un correlación entre los niveles séricos de la madre y los niveles significativamente más bajos en el primero ¹³⁶.

- Influencias maternas: el estado de la vitamina D materna puede tener una influencia importante en el del lactante. Las correlaciones en suero de la vitamina D de la madre y el lactante se encuentran desde los 4 días a las 6 semanas de edad. A partir de las 8 semanas de vida se encuentran más relacionadas con la exposición solar y es independiente del estado materno ¹³⁶.

- Dieta del lactante: ninguna diferencia en el 1,25 (OH)₂ D ha sido observada entre niños alimentados con fórmula y los alimentados con lactancia materna. Se ha encontrado decrecimiento de BMC en niños alimentados al

pecho no suplementados con vitamina D, comparados con los que sí se suplementaban o estaban tomando fórmula ¹³⁶.

- Infancia y adolescencia: las concentraciones plasmáticas se incrementan durante el primer año de vida en correlación con el incremento de la exposición ultravioleta ¹³⁶.

- Raza y pigmentación de la piel: la transmisión de la radiación a través de la piel está relacionada con la pigmentación, por lo que el color de la piel influye en el estado de la vitamina D, pero sólo cuando la exposición de la piel a la radiación ultravioleta está limitada ¹³⁶.

- Sexo: los varones tienen más riesgo de desarrollar deficiencias de vitamina D y raquitismo que las hembras. El contenido mineral óseo (BMC) en los varones es más alto en comparación con las mujeres. La causa de la diferencia no está clara, aunque parece probable su relación con la mayor tasa corporal de los varones ¹³⁶.

- Factores digestivos individuales : las gastrectomías y los "by-pass" gastroentéricos pueden producir una deficiencia de vitamina D, porque esta vitamina es liposoluble y se pierde en las heces, dando lugar a una malabsorción de calcio ¹³⁵.

-Factores ambientales: del estado socioeconómico van a depender otros factores asociados como una dieta nutricional pobre, ejercicio físico, color de la piel, carencia suplementaria de vitamina D o carencia a la

exposición ultravioleta. La localización geográfica, situación climatológica, y las estaciones van a influir también en la exposición a la radiación ultravioleta debido al papel importante de la luz solar en activar a nivel de la piel los precursores de vitamina D¹⁴³.

* CALCITONINA.- El descubrimiento de la calcitonina (CT) se debe a Copp, en 1.961. Se trata de una hormona polipeptídica de 32 aminoácidos producida en el tiroides. Su secreción aumenta durante el embarazo y la lactancia y sus niveles parecen ser inferiores en las mujeres que en los varones^{143,149-151}.

Su acción sobre la calcemia es mucho más rápida que la de la PTH. En el hueso tiene una acción antagónica a la PTH, disminuye la liberación de calcio y fósforo. En diversas situaciones de estrés (crecimiento, embarazo, lactancia, tras la comida), la calcitonina protege al esqueleto ejerciendo un efecto inhibitorio directo sobre los osteoclastos que afecta tanto a su actividad como a su número. También regula la actividad de los osteoblastos, y por tanto, la formación ósea. Algunos autores indican que su efecto principal sobre la mineralización es regular la captación de fosfato por parte de las células óseas, dando lugar la combinación de fosfato y calcio a la precipitación de la hidroxapatita. En el riñón desempeña un papel poco importante, estando implicada en cierta medida en la excreción de electrolitos y no parece que tenga ningún efecto directo sobre la absorción intestinal de estos elementos^{152,153}.

* ESTROGENOS.- Los principales estrógenos que

tienen efecto sobre el hueso son el estradiol, la estrona y el estriol. Sus niveles varían con la edad, el sexo, el estado de pubertad, los días del ciclo menstrual, el embarazo y la menopausia ¹⁵⁴.

Disminuyen la actividad osteoclástica y aumentan la osteoblástica, aumentan los niveles de calcitonina y la actividad de la 1 alfa-hidrolasa y, consecuentemente, los niveles de 1,25 (OH)₂ D₃. Ante la ausencia de estrógenos el hueso parece ser especialmente vulnerable a la pérdida ósea mediada por la PTH ^{145,146,151}.

* OSTEOCALCINA.- La osteocalcina, también llamada "bone gla protein" (BGP), es una proteína vitamina K dependiente sintetizada por los osteoblastos. Es la más abundante de las proteínas óseas no colágenas, y se considera como un marcador biológico del remodelamiento óseo, aunque su exacto papel en el mismo no esté claramente definido ¹⁵⁵.

En el momento actual conocemos dos de sus funciones en relación con el metabolismo óseo : una acción estimuladora de la resorción y un papel regulador de la mineralización, impidiendo el exceso de la misma; esto último es especialmente importante durante la fase de crecimiento y desarrollo, aunque también se ha demostrado que participa en otras funciones como una actividad quimiotáctica de los macrófagos precursores de osteoclastos ¹⁵⁶.

El principal factor que estimula la síntesis de BGP es el 1,25 (OH)₂ D₃. Los corticoides y la paratohormona (PTH) no tienen in vitro efecto sobre la producción

basal de BGP, pero ambos antagonizan el efecto estimulador de la $1,25 (OH)_2 D_3$ ¹⁵⁶.

La BGP como marcador biológico de formación ósea presenta niveles séricos bajos durante el embarazo y elevados en el feto y durante la etapa de crecimiento infantil, cosa lógica en un momento en que las necesidades del feto son prioritarias pero, al mismo tiempo, estos niveles bajos de BGP junto con la hipercalcitoninemia impiden la resorción excesiva y protegen el esqueleto materno. En el período fetal y fase de crecimiento, los elevados niveles de BGP, fruto de la predominante formación ósea, parecen ejercer a nivel hístico en un hueso aún no formado un efecto inhibitorio sobre la mineralización excesiva para permitir el crecimiento óseo normal; los también elevados niveles de calcitonina en estos períodos actúan frenando la resorción. No se han hallado diferencias significativas respecto al sexo ^{155,156}.

La utilidad de la determinación sérica de BGP como medida aislada no aporta beneficios en el estudio de la osteoporosis, pero su valor predictivo de las lesiones histológicas fue superior al de otros parámetros más comunmente empleados como son la fosfatasa alcalina, la PTH y la hidroxiprolinuria; esto lo hace ser un método prometedor para el estudio y seguimiento de las enfermedades metabólicas óseas y útil en la valoración periódica mientras el paciente está en tratamiento, ya que sus cambios nos proporcionan una idea bastante clara del efecto de la terapia empleada sobre la formación y remodelamiento óseo ¹⁵⁶.

* OTRAS HORMONAS.- A grandes rasgos podemos indicar que la tiroxina aumenta la formación de osteoclastos, los glucocorticoides la disminuyen, la hormona del crecimiento aumenta tanto las actividades osteoclásticas como osteoblásticas, y se ha comprobado que la densidad mineral ósea es menor en niños con diabetes "mellitus" insulino dependientes ¹⁵⁷.

* OTROS FACTORES.- Existen otros factores también significativos que van a influir en una disminución de la masa ósea del esqueleto:

- Osteoporosis hereditaria: osteogénesis imperfecta.

- Osteoporosis idiopática: tipo juvenil.

- Otros aspectos genéticos que se han relacionado con la masa ósea al final del desarrollo son diversos rasgos constitucionales, como el pelo rubio, los ojos claros y la tez pálida, que se asocian a una menor masa ósea ¹⁵⁸.

- El hábito corporal (la obesidad parece proteger contra la osteoporosis).

- Sexo: el pico de masa ósea es mayor y la prevalencia de osteoporosis menor en los varones que en las mujeres.

- El grupo étnico: en los indios americanos y los negros africanos la prevalencia de osteoporosis es baja y tienen un pico considerablemente mayor de masa ósea

que los europeos y los blancos americanos; además, los de raza amarilla tienen menor masa ósea que los de raza blanca.

- Los factores mecánicos ejercen una influencia fundamental en la homeostasis ósea. El estímulo mecánico del hueso puede convertirse en una señal eléctrica (efecto piezoeléctrico), y el voltaje de ésta es proporcional al grado de estímulo y la densidad ósea. El efecto de esta corriente se traduce en la orientación de las fibras colágenas y en la actividad de los osteoblastos. La pérdida ósea que aparece con la inmovilización prolongada sugiere que el ejercicio físico podría ayudar a prevenir la osteoporosis. La densidad ósea, al menos a nivel cortical, es más elevada en atletas que en sus equivalentes no atléticos, y se ha comunicado un aumento en el calcio corporal total y en el contenido mineral óseo vertebral tras el ejercicio moderado en pacientes con osteoporosis posmenopáusica.

- la dieta: Una dieta con alto contenido proteico como, es la dieta de los países occidentales, provoca la producción de gran cantidad de residuos ácidos y una discreta acidosis crónica expresada en la práctica por un pH urinario más ácido de los individuos, provocando un aumento de la reabsorción ósea.

Las carnes, principal fuente de proteínas de nuestro medio occidental, contienen una gran cantidad de fosfatos que, por diferentes razones, ya sea quelando el calcio intestinal y contribuyendo a la disminución de la absorción del mismo, ya por incrementar los niveles de fosfato en plasma y estimulando así la parathormona y la

destrucción ósea, pueden contribuir al desarrollo de una mayor pérdida de masa ósea.

Una dieta con gran contenido de filatos y oxalatos presentes en ciertos vegetales puede condicionar una disminución de la absorción intestinal de calcio, al igual que el consumo elevado de café, ya que la cafeína produce un incremento de la eliminación urinaria de calcio, así como de la secreción intestinal del mismo.

- La ingravidez produce una importante reducción de la masa ósea, habiéndose calculado una tasa del 1% de pérdida de masa ósea semanal en la inmovilización total.

- Se ha observado que los hombres y mujeres osteoporóticos fuman más que las personas no osteoporóticas.

- Los alcohólicos crónicos tienen una mayor incidencia de fracturas en parte porque tienen una masa ósea reducida.

- Enfermedades crónicas: acidosis, mieloma, linfomas.

- Causadas por medicamentos: heparina. Los antidepresivos y los diuréticos no tiazídicos pueden contribuir a un mayor desarrollo de osteopenia. Los primeros por disminuir la actividad física de los individuos y los últimos al provocar hipercalciuria y un balance negativo de calcio.

- Las terapéuticas agresivas : diálisis,

irradiaciones, etc.

1.7.4.- EVOLUCION DE LA MASA OSEA.

La masa ósea y su propiedad estrechamente relacionada, la robustez del hueso, a cualquier edad es el resultado de dos variables: la cantidad de hueso acumulado durante el crecimiento y la subsecuente proporción de hueso perdido.

En el humano, la masa ósea aumenta durante la infancia, la adolescencia y el comienzo de la vida adulta, alcanzando el máximo a la edad de 25-30 años para los huesos de composición fundamentalmente trabecular (vértebra) y a la edad de 35-40 años para los huesos de composición predominantemente cortical (fémur, radio). Se calcula un 90% de acumulación de la masa ósea hasta los 20 años y el 10% adicional entre los 20 y los 35 años, alcanzándose el valor máximo en esta edad, el cual permanece estable hasta la década de los 40, en que ya empieza a disminuir.

Durante el estirón puberal se forma alrededor del 45 % de la masa periesquelética, lo que supone un depósito de mineral de alrededor de 1.2 g de peso seco/día, produciéndose las mayores ganancias en la primera etapa (de 10 a 14 años en chicas y de 12 a 16 años en chicos), por lo que los requerimientos nutricionales de los jóvenes vendrían influenciados por el estirón puberal, período intensamente anabólico, con un marcado incremento en las actividades hormonales y crecimiento acelerado, lo que conduce a numerosos cambios físicos que caracterizan a la adolescencia¹⁵⁹.

La pérdida ósea con el paso de los años es un fenómeno universal y el patrón de pérdida no está definido con precisión. Tal vez sea constante, tal vez sea rápida al principio y lenta al final, y tal vez sea irregular, con fases de mayor rapidez de pérdida que otras. Se ha descrito una pérdida progresiva de, aproximadamente, un 1% desde el máximo y está más acelerada (3-8%) en los primeros años de la menopausia. Además, deben considerarse los continuos cambios que ocurren en los distintos sitios del organismo en función de la edad ^{15a}.

Es evidente que un insuficiente acúmulo de masa esquelética durante la juventud posibilita una mayor incidencia de fracturas en fases posteriores de la vida. El valor de masa ósea alcanzado por cada individuo (pico de masa ósea) va a ser un hecho variable dependiendo de diversos factores (herencia, raza, sexo, etc). Una variación genéticamente condicionada en el pico de masa ósea puede explicar la diferente tendencia de osteoporosis en algunas familias y la diferente masa ósea entre hombres y mujeres.

Entre las alteraciones que pueden darse en la mineralización ósea destacamos los referidos en la TABLA IV.

TABLA IV : ALTERACIONES EN LA MINERALIZACION OSEA EN NIÑOS*
I. POR AUMENTO DE LA MINERALIZACION DEL HUESO.
<u>1.1. Intoxicación por fluor, fósforo....</u>
<u>1.2. Osteomieloesclerosis.</u>
<u>1.3. Osteopetrosis.</u>
<u>1.4. Endocrinas :</u>
Hipoparatiroidismo.
Hipersecreción de calcitonina?

NOTA : (*) Referencias ^{135,158-160,163}

TABLA IV : (CONTINUACION)

II. DISMINUCION DE LA MINERALIZACION DEL HUESO:

2.1. OSTEOPOROSIS :

Idiopáticas
Involutivas
Parainflamatorias y neurorreflejas
Neoplásicas
Osteoporosis transitoria.
Síndromes de malabsorción.
Enfermedades renales crónicas.
Enfermedad hepatobiliar crónica.
Acidosis metabólica crónica.
Diabetes tipo I.
Síndrome de Cushing.
Enfermedades hereditarias.
 Osteogenesis imperfecta.
 Hipofosfatasa.
 Homocistinuria.
 Síndrome de Riley-Day.
 Síndrome de Menkes.
 Síndrome de Ehrlers-Danlos.
 Intolerancia a proteínas lisinúrica
Fibrosis quística.
Síndrome de Down.
Leucemias.
Regímenes farmacológicos prolongados.
 Hormonas tiroideas. Glucocorticoides.
 Inmunodepresores. Anticonvulsivantes.
Hipogonadismo.
 Síndrome de Klinefelter.
 Síndrome de Turner.
Inmovilización.
Artritis reumatoide juvenil.
Hiperparatiroidismo.
Hipertiroidismo.
Deficiencia de Vitamina C.
Escoliosis idiopática.
Enfermedad celíaca.
Lupus eritematoso sistémico.
Enfermedad inflamatoria intestinal.
Nutrición parenteral total.
Anorexia nerviosa.
Amenorrea en atletas (mujeres).
Talasemia.
Ingestión crónica de etanol.
Retraso constitucional en el crecimiento

2.2. Osteomalacia.

2.3. Osteitis fibrosa.

1.8.- INFLUENCIA DE LA LACTOSA Y POLIMEROS DE
HIDRATOS DE CARBONO EN EL METABOLISMO P-CA Y
MINERALIZACION OSEA.

Puesto que el período neonatal es crítico para la nutrición en la infancia, es necesario tener datos actuales sobre la ingesta de calcio, fósforo y magnesio para estar seguros de una completa alimentación de los niños durante el primer mes de postparto. Las concentraciones medias de estos elementos son mayores en la leche primera de transición, con un incremento uniforme de los contenidos elementales en la leche de las madres cuya lactancia se estabiliza, y decreciendo significativamente conforme la lactancia progresa. No se han encontrado relaciones significativas entre la toma de suplementos en la dieta materna y la concentración de estos elementos en la leche ¹⁶⁵.

En el recién nacido a término las necesidades cálcicas se pueden cifrar en lo que aporta la leche de la madre, pero como el calcio de las fórmulas se absorbe en menor proporción, el Codex Alimentarius recomienda una ingesta de calcio hasta 300 mg/día en el primer semestre y de hasta 600 en el segundo semestre. Ello equivaldría a unos 60 mg de calcio por Kg de peso y día. Cualquier fórmula, incluso las más antiguas, proporciona estas cantidades suficientes; por ello, a diferencia del pretérmino, el recién nacido a término no suele tener problemas con las fórmulas lácteas actuales. Los casos de raquitismo debido a déficit de calcio dietético van a suceder siempre por utilización de fórmulas sin lactosa o con proteínas de soja, puesto que aunque la ingesta de minerales contenidos en estas leches es

adecuada, su absorción segura no lo es tanto ¹³⁴.

Cuando analizamos el contenido de vitamina D en la leche materna, las cifras obtenidas son mucho más bajas que las que aportan las fórmulas y, desde luego, incapaces de aportar las 400 UI al día que se recomiendan hasta que el lactante tome un litro o más de leche, cosa que difícilmente hace antes de los 6-8 meses. Esta es la razón por la cual si no se suplementa aparecerá el raquitismo sutil, problema importante y creciente del mundo desarrollado ¹³⁴.

El calcio de la leche materna se absorbe bien y adecuadamente si la cantidad de vitamina D es suficiente, pero existen dudas sobre la ingesta del calcio contenido en las fórmulas infantiles especiales destinadas a este grupo de mayor edad. En estudios sobre el contenido mineral de los huesos y la homeostasis mineral en recién nacidos a término alimentados con leche materna (300 mg/l de calcio), con fórmula de leche de vaca estándar (440 mg/l de calcio) o con una fórmula de soja (600 mg/l de calcio) los resultados obtenidos indican que los tres tipos de alimentación proporcionan una mineralización ósea comparable a indicadores normales de homeostasis mineral ¹⁶⁶.

En contraste con éstos trabajos están los hallazgos de Ziegler y Fomon, que observaron como la absorción neta de calcio era superior en niños alimentados con leche que contenían lactosa respecto a los que tomaban fórmulas obtenidas de aceites de maiz ¹⁶⁷.

No existen estudios comparativos de estas

características en edades superiores a estos primeros años de la vida en niños que hayan seguido tratamiento dietético con fórmulas sin lactosa.

El recién nacido a término posee unos 302 g. de calcio y 179 g de fósforo. El esqueleto adulto posee 1000 g. de calcio y 600 g. de fósforo, lo que implica que el individuo debe retener alrededor de 700 g. de calcio y más de 300 g. de fósforo durante todo el periodo de crecimiento, y especialmente en la lactancia, cuando el niño duplica su estatura y triplica su peso al nacimiento ¹⁶⁸.

A partir del quinto mes de vida, los requerimientos de calcio y fósforo se ven incrementados (en 200 mg/día) como consecuencia del aumento de la velocidad de crecimiento, que obliga a una mineralización rápida del nuevo tejido óseo formado. Esta es la razón por la que las leches de continuación deben contener mayores aportes de calcio y fósforo, al tiempo que resulta necesario que se vigile su biodisponibilidad, aportando lactosa como carbohidrato mayoritario que forma complejos solubles de lactosa-calcio de fácil absorción¹⁶⁸.

Se ha demostrado a nivel experimental y en niños la influencia positiva de la lactosa en la absorción neta de calcio, magnesio, manganeso, cobre y zinc, elementos que intervienen todos en la mineralización ósea, de donde parece deducirse la influencia del contenido de lactosa en la dieta en la obtención de una adecuada masa ósea. La absorción intestinal de hierro no parece estar mediada por la presencia de lactosa ^{169,170}.

Esta influencia queda demostrada en los resultados de numerosos estudios que pueden ser resumidos como sigue ¹⁶⁹:

- La absorción intestinal de calcio es mayor cuando la lactosa está presente en el "lumen" intestinal que cuando está ausente.

- Otros azúcares como la glucosa, la galactosa, la xilosa y la sacarosa aumentan también la absorción de calcio, si bien normalmente en un grado menor que lo hace la lactosa. Tanto es así que algunos autores sugieren que el efecto de la absorción de calcio por la lactosa es debido a los productos de la hidrólisis de la misma ¹⁷¹.

- El efecto de la lactosa sobre la absorción de minerales es independiente de la acción de la vitamina D.

- La lactosa aumenta también la absorción de magnesio, estroncio, bario, radio, manganeso, cobalto, zinc, plomo y hierro.

- El incremento de la absorción de calcio en presencia de la lactosa es responsable de un incremento neto del equilibrio del calcio.

- Se ha detectado un descenso en la absorción del calcio en malabsorbedores de lactosa que consumían leche intacta ¹⁷⁰.

- Se ha demostrado que la osteoporosis está en

relación con el déficit de lactasa; así quedó demostrado en la experiencia de Newcomer y cols., en que observó que la malabsorción de lactosa demostrada mediante el TH2E era significativamente mayor en mujeres menopáusicas osteoporóticas que en mujeres controles. Por otra parte, los hallazgos de los estudios realizados en poblaciones deficitarias de lactasa parecen contradecir estos hallazgos ^{135,172}.

- Ha quedado demostrado que los sujetos que no toleran los productos derivados de la leche adoptan voluntariamente una dieta con bajo contenido en lactosa. Horowitz y cols., en un estudio de absorción de lactosa y calcio en mujeres menopáusicas osteoporóticas y controles, observaron que, si bien la absorción y balance de calcio era similar en ambos grupos, existía una gran diferencia estadísticamente significativa ($p < 0.025$) entre ambas poblaciones con respecto al volumen de leche que consumían cada uno de ellos ^{171,173}.

De todo lo anterior se deduce que el coste adicional de proveer de leche baja en lactosa o libre de lactosa, no sólo está justificado porque produzca una clínica significativamente más suave sino porque a estos efectos sobre la mejoría clínica y el crecimiento, habría también que demostrar su efecto sobre la absorción y utilización de otros nutrientes, lo cual puede producir lo que recientemente se ha venido a denominar el "hambre oculta", ocasionada por la falta de micronutrientes como las vitaminas que paradójicamente afecta también a personas que no presentan necesariamente ningún signo de desnutrición ^{170,174}.

1.9. METODOS NO INVASIVOS PARA LA DETERMINACION DE LA MASA OSEA.

La osteoporosis puede definirse como un trastorno en el que los huesos no son capaces de mantener la tensión del esqueleto; por eso, al mínimo esfuerzo puede producirse la fractura pero es posible que la frecuencia de fracturas, no sea una buena indicación del grado de trastorno óseo.

En la osteoporosis, la proporción entre elementos minerales y orgánicos es normal, lo que la distingue de la osteomalacia, en la que esta proporción ha disminuido y el tipo de alteración ósea es un exceso de actividad osteoide. La osteoporosis se desarrolla casi invariablemente en primer lugar si la causa de alteración ósea es una falta de calcio o de vitamina D, y aparece a continuación osteomalacia únicamente cuando el nivel de calcio en suero desciende por debajo de lo normal. Por esta razón, la etiología se determina con mayor seguridad midiendo la masa ósea mediante métodos densitométricos y radiológicos o determinaciones del espesor de la corteza ósea.

La fuerza esquelética de soporte tiene una relación con su contenido mineral, que a su vez es un indicador muy útil para poder estimar el contenido total de calcio (y fosfato) corporal. El estudio del CMO se ha generalizado al asumirse que su disminución define el estado de osteoporosis ya sea total o parcial, y éste es el principal factor que conduce al riesgo de fractura en la osteoporosis, habiéndose implantado como término necesario para el diagnóstico preciso y seguimiento de

esta enfermedad ¹⁷⁵.

La mayoría de las enfermedades del hueso afectan al hueso trabecular en mayor grado que al hueso cortical por tener más alto su "turnover" celular. Por ello, las fracturas tienden a efectuarse en sitios que contienen relativamente mucho hueso trabecular, como es la columna vertebral, tercio proximal de húmero, pelvis, etc ¹⁶¹.

La distribución de estos dos tipos en los diversos sectores del esqueleto es de gran importancia en la interpretación de los resultados con las diferentes técnicas que determinan el CMO, puesto que unos cambios en el total del CMO trabecular pueden ser un indicador más sensible de enfermedades metabólicas precoces que los cambios en el CMO del hueso cortical. Además, las mediciones de CMO en el esqueleto apendicular han mostrado estar poco correlacionadas con las mediciones en el esqueleto axial ^{129,130,161}.

En relación con la medida del CMO, actualmente disponemos de una instrumentación adecuada que nos permite medir de forma precisa, práctica y segura la masa ósea en los pacientes mediante métodos reproducibles y no invasivos.

En cuanto a las determinaciones bioquímicas (las concentraciones séricas de calcio y fosfato inorgánico, excreción urinaria de calcio en 24 horas, fosfatasa alcalina sérica, etc.) son demasiado insensibles para resultar adecuadas como prueba de detección sistemática.

En la actualidad hay una gran variedad de métodos

disponibles para la determinación de la masa ósea. Por su alta precisión y reproductibilidad, así como por el escaso peligro de exposición a la radiación, han sido recomendados por el American College of Physicians como métodos para el estudio de la osteopenia todos los que se citan en la TABLA V.

TABLA V: METODOS PARA EVALUAR EL CONTENIDO MINERAL OSEO. (*)
1.- Estimación del calcio total del esqueleto:
<ul style="list-style-type: none"> - Análisis de activación neutrónica (cuerpo entero) - Densitometría fotónica dual (cuerpo entero)
2.- Estimación del contenido mineral óseo en sectores determinados:
<ul style="list-style-type: none"> - Radiológicos: <ul style="list-style-type: none"> . Índice de biconcavidad . Índice de Singh . Índice de Smith . Índice de Hosman en columna lumbar . Tomografía axial computerizada . Radiogrametría metacarpiana . Tomografía computerizada cuantitativa: <ul style="list-style-type: none"> .. Simple energía .. Doble energía . Fotodensitometría radiográfica
<ul style="list-style-type: none"> - Ultrasonografico : <ul style="list-style-type: none"> . Ecografía
<ul style="list-style-type: none"> - Gammagráficos: <ul style="list-style-type: none"> . Gammagrafía ósea . Análisis de activación de neutrones . Absorciometría fotónica: <ul style="list-style-type: none"> . Simple energía . Doble energía
<ul style="list-style-type: none"> - Análisis de dispersión de radiación Compton
<ul style="list-style-type: none"> - Histológico: <ul style="list-style-type: none"> . Histomorfometría en biopsia ósea

NOTA (*) REFERENCIAS 158,161,162,164

1.9.1. LA RADIOGRAFIA (Rx).

Tiene un valor limitado, ya que debe perderse más de un 30 % de masa ósea para que sea reconocible. Su análisis se encuentra sometido a varios factores, entre ellos a la subjetividad del que realiza la lectura ¹⁶¹.

1.9.2. RADIOGRAMETRIA METACARPIANA (RG).

En una radiografía anteroposterior de la mano; se mide el espesor del córtex del metacarpo u otros huesos tubulares, calculándose índices derivados del volumen de hueso cortical.

Es una técnica fácil de realizar, de bajo costo, aplicable especialmente a estudios longitudinales y que mide exclusivamente hueso cortical. Su coeficiente de precisión alcanza el 90 %. Emite radiaciones en tejido local superior a 100 mRem ¹⁷⁶.

Al no valorar el hueso trabecular, que es el hueso afectado con mayor intensidad en las enfermedades metabólicas, esta técnica no se aconseja para el diagnóstico individual de la osteopenia.

1.9.3. ANALISIS DE ACTIVACION NEUTRONICA (AAN).

Consiste en un método para la medición del calcio total en el organismo utilizando una fuente de neutrones de alta energía para activar el calcio 48 a calcio 49. El consiguiente descenso a calcio 48 puede ser medido por un contador de radiación gamma, y así se ofrece una medida del calcio total del cuerpo, que en más del 98% es óseo. El calcio es una fracción constante

del mineral óseo, y por ello puede ser interpretado directamente como un indicador de masa ósea en ausencia de calcificación ectópica.

Aunque también puede medirse en una región ósea determinada (columna, manos, etc.), no es recomendable por problemas de uniformidad y especificidad de la radiación ¹⁷⁷.

Los problemas fundamentales de esta técnica son: su elevado coste y dosis de radiación entre 300 y 500 mRem.

1.9.4.-FOTODENSITOMETRIA RADIOGRAFICA

Esta técnica usa un film radiográfico estándar como indicador de fotoabsorción por el hueso midiendo la densidad óptica de esa imagen e indirectamente el CMO. Está limitada a áreas de pequeño recubrimiento de tejido blando (menos de 5 cm), en particular la mano y el antebrazo; es en estas zonas en donde, al haber poco hueso trabecular, la exactitud es más bien pobre (5-15%).

Algunos de estos métodos, como la fotodensitometría radiográfica, los análisis de activación neutrónica y técnicas de dispersión de radiación Compton, se han desarrollado en laboratorios técnicos y probablemente no lleguen a ser métodos utilizables en la rutina clínica ¹⁶¹.

1.9.5.- ABSORCIOMETRIA FOTONICA SIMPLE (SPA).

La historia de la absorciometría fotónica comienza

en 1963, cuando Cameron y Sorensen, utilizando I^{125} y Am^{241} proponen el uso de esta técnica para la medición "in vivo" de la masa ósea en el esqueleto apendicular, basándose para esto en el cálculo de la atenuación que experimenta un haz de radiación de baja energía al atravesar una estructura ósea ^{161,178}.

El principio del método consiste en que la masa mineral presente del hueso es directamente proporcional a la cantidad de energía fotónica absorbida por el hueso. Con este método se puede medir el CMO de huesos largos periféricos, siendo un método bastante preciso (3-5%), fiable (96-99%), no invasivo, inocuo con dosis de exposición mínima (2-5 mRem), así como económico y sencillo de realizar .

Su mayor problema estriba en que en los huesos donde es aplicable esta técnica, fundamentalmente cúbito y radio, son huesos esencialmente corticales. Diversos intentos para aplicar dicho método en áreas trabeculares no han dado buenos resultados, siendo entonces mucho menos precisa la técnica. Este hecho trae como consecuencia la falta de correlación entre la pérdida real de masa ósea y la disminución del CMO medido por este método.

1.9.6.- ABSORCIOMETRIA FOTONICA DUAL (DPA).

Algunas de las limitaciones de fotoabsorciometría simple son evitadas haciendo las mediciones usando un radioisótopo que emita fotones en dos diferentes niveles de energía.

Es otro método de alta precisión (3 %) y fiabilidad (94- 96 %), desarrollado para medir el CMO de las vértebras lumbares y cuello de fémur, siendo capaz de corregir el efecto que las capas de grasa, tejidos blandos y aire situados alrededor del hueso, pueden originar en la lectura ¹⁷⁹.

Su irradiación en tejido local es de 5-15 mRem. El tiempo empleado en la exploración es de 20 a 40 minutos. Por su alto poder de precisión, el DPA se utiliza tanto para el seguimiento como en el estudio de la afectación ósea de diversas enfermedades que pueden afectar al hueso ¹⁸⁰.

Representa un avance sobre el resto de los métodos debido a su bajo costo de mantenimiento, el mínimo error de precisión, la alta reproducibilidad, y baja radiación, además de la posibilidad de efectuar lecturas de columna vertebral en posición lateral y en un plazo de diez minutos realizar una absorciometría total corporal con gran precisión (0.5-1.5 %).

Aún siendo un método desarrollado recientemente, la Dual- Fotoabsorciometría ha tenido ya múltiples aplicaciones en estudios realizados en adultos, como por ej., para confirmar la pérdida ósea a nivel de vértebra en pacientes encamados con hernia discal, en pacientes osteoporóticos para estudios de fracturas vertebrales y para seguimiento de terapia en este tipo de enfermos, en estudios de osteoporosis en mujeres postmenopáusicas, en pacientes con osteomalacia hipofosfatasémica como complicación de Neurofibromatosis Von Recklinghausen, para estudio de los cambios diferenciales en la densidad

mineral ósea del esqueleto con la edad, etc 136.

1.9.7. TOMOGRAFIA AXIAL COMPUTARIZADA (TAC).

La utilización del TAC permite la evaluación densitométrica de hueso trabecular puro a nivel del centro del cuerpo vertebral; además, es la única técnica que permite determinar densidad real (grs/cm³), ya que en el resto de técnicas se obtienen valores de densidad ósea referidos al área (grs/cm²).

En relación a la reproductibilidad, el coeficiente de variación está entre el 1-3 % para los de energía simple y 2-5 % en los de doble energía. Su exactitud varía entre el 8 % para los de energía simple y 2-4 % en los de doble energía, debido al contenido graso de la médula ósea, que suele incrementarse con la edad, y a la variabilidad del osteoide ^{161,181}.

Su exactitud en la cadera es menor que el DPA, lo que añadido a la alta dosis de radiación que recibe el paciente, entre 200-250 mRem en la TAC simple y 200-600 en la de doble energía hacen que su uso clínico práctico no se haya generalizado ¹⁷⁵.

1.9.8.- ULTRASONIDOS.

La aplicación de ultrasonidos proporciona también una buena información de la estructura ósea, puesto que aquéllos resultan atenuados por los huesos y su velocidad en este tejido está relacionada con su densidad y estructura.

Los dos campos principales de su investigación son el empleo de la atenuación de ultrasonidos de banda ancha (AUA) y la determinación de su velocidad aparente (VAU) en el hueso.

En la técnica AUA se efectúan mediciones de la atenuación de una emisión corta de ultrasonidos a través del calcáneo, hueso predominantemente trabecular. Las cifras medias de AUA en pacientes osteoporóticos son generalmente inferiores a las de individuos sanos, y existe un trabajo preliminar sobre la posible utilización de la AUA para la predicción del riesgo de fracturas de cadera ¹⁸⁰.

Estas técnicas con ultrasonidos evitan la exposición a las radiaciones ionizantes, brindan la posibilidad de obtener valores relacionados con la estructura ósea y son más baratas que la mayoría de las técnicas de radiación a dosis bajas; sin embargo, todavía no son utilizables para medir las principales localizaciones de las fracturas (columna, fémur proximal y muñeca). Incluso para las determinaciones sobre el calcáneo, se ha de mejorar la precisión si se desea medir sus variaciones. Así pues, aunque las técnicas ultrasónicas no sean todavía lo bastante precisas ni versátiles como para seguir la respuesta esquelética al tratamiento, su utilización como medio de detección sistemática merece una seria consideración ¹⁸².

1.9.9.- DENSITOMETRIA RADIOLOGICA DIGITAL CUANTITATIVA (QDR).

Es una técnica que utiliza rayos X de doble

energía y aunque las indicaciones y sus aplicaciones prácticas son las mismas que la DPA, introduce, sin embargo, algunas innovaciones. Su reproductibilidad es del 99 % y el error de precisión no llega al 1%. Por otra parte, acorta el tiempo de exploración, que en la QDR es de 6-7 minutos, lo que es de gran importancia en Pediatría por el menor tiempo que el niño debe permanecer inmóvil ¹⁸⁰.

La fuente utilizada no es radiactiva, sino que utiliza un tubo de rayos X como fuente de energía, consiguiendo unos picos fotoeléctricos más homogéneos y estables). La dosis de radiación al paciente es la mitad que con el DPA de 2-5 mRem ^{182,183}.

La QDR ofrece ventajas significativas sobre la DPA desde el punto de vista de precisión, dosis de radiación, calidad de imagen y tiempo de examen. También es alternativa al SPA en las determinaciones de la densidad ósea en el esqueleto apendicular, como demuestran varios autores; además, la QDR es capaz de corregir el efecto que las capas de grasa, tejidos blandos y aire situados alrededor del hueso pueden originar en la lectura ¹⁸⁴.

La QDR suministra un nuevo método de medida de la composición corporal, lo que es compatible con su aplicación en estudios de investigación y probablemente también en estudios clínicos tales como :

- Comparación del CMO de pacientes con osteoporosis con los valores controles.

- Cálculo del umbral de fractura : el umbral de fractura se define arbitrariamente como el valor del CMO por debajo del cual se encuentran el 90% de los pacientes con una o más fracturas de aplastamiento. Es independiente del sexo y de la edad, y su mayor utilidad reside en los sujetos menores de 60 años, a partir de los cuales existe mayor solapamiento entre los sujetos normales y osteoporóticos.

- Riesgo y predicción de fractura.

- Aplicación en el estudio de enfermedades metabólicas óseas (hiperparatiroidismo, hipercorticismo, hipertiroidismo, hiperprolactinemia, etc.) ¹⁸⁴.

- Aquellas situaciones o enfermedades que se asocian a una pérdida de masa ósea : las hepatopatías crónicas, la insuficiencia renal crónica (que puede ocasionar un hiperparatiroidismo secundario) y los síndromes de malabsorción intestinal (entre los que destacan la celiaquía y la fibrosis quística) ¹⁸⁵.

- También se puede utilizar para la medida del CMO del cuerpo total.

- Aquellas situaciones patológicas derivadas de la utilización terapéutica de fármacos. En el adulto se han descrito muchos de ellos como causantes de osteopenia secundaria, aunque en pediatría creemos que de todos ellos únicamente cabría destacar los corticoides y los anticonvulsivantes.

- Para el estudio de diversas patologías

constitucionales que pueden asociarse a cambios de la masa ósea, como el síndrome de Down o la osteogénesis imperfecta ¹⁸⁵.

INCONVENIENTES DE LA TECNICA.

La interpretación de la exploración con QDR es difícil o imposible ante la existencia de objetos metálicos en la columna, medios de contraste, y la distribución no homogénea del contenido mineral (enfermedad de Paget en la columna, metástasis óseas, aplastamientos vertebrales), en pacientes con osteopenia severa, estrechamiento del espacio discal intervertebral, artritis degenerativa, "osteofitos", ligamentos óseo calcificados o la aparición de calcificaciones en la aorta u osteoartritis con gran componente hipertrófico y escoliosis, especialmente cuando estas anomalías oscurecen los espacios intervertebrales y/o márgenes vertebrales laterales, por ello, en los individuos mayores de 65 años es necesario obtener previamente una Rx de columna ¹⁸⁶.

Otra posibilidad es realizar en estos individuos una medición del CMO en el cuello del fémur ¹⁸⁴.

Como conclusión, y para describir en pocas palabras las ventajas de la densitometría dual, diremos que es la técnica actual menos invasiva, puesto que somete al paciente a una baja dosis de radiación, y que tiene una mayor resolución ¹⁶¹.

1.10.- EL DENSITOMETRO OSEO HOLOGIC ODR-1.000.

Esta es una técnica de densitometría dual que usa la Radiografía Digital Cuantitativa para medir rápida y fielmente la densidad mineral ósea (BMD) en gramos de hidroxapatita de calcio por centímetro cuadrado ¹⁸².

Una cuestión que a menudo es motivo de preocupación cuando se realizan exploraciones en niños con técnicas que utilizan radiaciones es la dosis de radiación a la que el paciente es sometido. A fin de conocer la dosis de una exploración densitométrica en pediatría, se han realizado estudios mediante controles dosimétricos con simuladores. El densitómetro usa rayos X de dos niveles de energía diferentes, de 70 KVp y 140 KVp \pm 5 % para la imagen y medida del contenido mineral óseo de la espina lumbar (L2-L4) o fémur, y en todas las condiciones la dosis de entrada al paciente es de 2mRem - 5 mRem (0.02-0.05 mSV) y oscila entre 0,25 y 0,50 uSv en las gónadas. Estas cifras son inferiores al 0,1% del límite para lo que denomina "miembros del público" y son muy inferiores, por ejemplo, a 1/10 de la dosis de radiación de una radiografía de tórax practicada en un recién nacido ¹⁸⁵.

La calibración inicial del densitómetro es realizada cada día por un personal cualificado que toma como referencia un "phantom" (desarrollado por Dr. del Río) que consiste en un recipiente de metacrilato en cuyo fondo hay 5 cubos de dimensiones semejantes a una vértebra lumbar y que contiene 4 concentraciones distintas de hidroxapatita (K_2HPO_4). Como simulador de tejido blando se utilizaba agua, llenándose el

recipiente hasta un nivel prefijado. El scan de control de calidad de la espina del fantoma era el Hologic X - Caliber QDR-1 Anthropomorphic Spine Phantom, suministrado por Hologic. Los resultados de este scan deberán ser registrados y el dibujo del mismo imprimido en la base de datos de control de calidad, que por un lado nos permite verificar que el densitómetro funciona apropiadamente antes de ser utilizado en los niños, y por otro intercambiar resultados que permitan establecer relaciones entre los valores obtenidos por distintos instrumentos, además de estandarizar su sistemática.

La elección del lugar para la cuantificación del CMO está determinado por tres necesidades:

1º.- La medida de referencia debe estar cerca del hueso, pero no atenuado por mineral óseo.

2º.- El hueso debe ser tan largo como sea posible y contener suficiente cantidad de masa ósea trabecular.

3º.- El hueso debe estar libre de otros huesos que perturben el paso del haz.

Todo esto hace que la columna lumbar (con una composición de 65% de hueso trabecular y 35% de cortical) sea en la actualidad el territorio de elección inicial para el estudio de un paciente osteoporótico o con sospecha de padecerla.

Los factores que pueden influir en la calidad de la evaluación densitométrica, si bien siempre actúan

conjuntamente, para su mejor análisis se pueden dividir en factores dependientes de la instrumentación de medida, del explorador y del sujeto explorado.

*** FACTORES DEPENDIENTES DE LA INSTRUMENTACION DE MEDIDA :** la fuente de Rx, los componentes mecanico-electrónicos y el software de cada aparato. Los primeros sólo influirían en caso de desajuste o avería.

La influencia del software de proceso de datos se incluye en el sistema de calibración y algoritmos de determinación de los márgenes de hueso. Las pequeñas variaciones encontradas en diferentes aparatos Hologic-1000 son esperanzadoras para las investigaciones que impliquen a varios centros, por que se pueden comparar e intercambiar sus resultados; aún así es recomendable que cada país, región o ámbito de influencia de los centros que realizan estudios densitométricos cuenten con sus propios valores de referencia ^{185,187}.

*** FACTORES DEPENDIENTES DEL EXPLORADOR:** la adecuada colocación del paciente y la comprobación y ajuste manual de las zonas óseas de análisis por parte del explorador son fundamentales, hechos éstos que refuerzan la necesidad de establecer normas de realización estándar para poder llegar a resultados comparables entre diferentes grupos de trabajo.

*** FACTORES DEPENDIENTES DEL SUJETO A EXPLORAR:** trastornos degenerativos artrósicos, calcificaciones interpuestas, heterogeneidad de los tejido blandos e, incluso, la propia existencia del arco vertebral

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
I.- INTRODUCCION

posterior. Estos factores, dependientes de cada sujeto a explorar, son probablemente los más importantes, imprevisibles y difíciles de controlar y explorar ¹⁶².

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Y OBJETIVOS

II.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS

La lactosa es un disacárido de gran importancia en la alimentación humana destacando su participación como agente facilitador en la absorción de calcio, fósforo, magnesio y otros oligoelementos básicos para una adecuada mineralización ósea. Este proceso es fundamental en los primeros años de la vida, cuando la masa ósea se desarrolla y aumenta, hasta adquirir su pico máximo para posteriormente empezar a disminuir^{5,9,10,11,134,168} .

Esto pone de manifiesto la importancia de alcanzar un adecuado desarrollo del esqueleto durante los primeros años de la vida que podría proteger de la osteoporosis del adulto. El periodo de almacenamiento mineral óseo llega según diferentes autores hasta los 20-35 años siendo durante la infancia más intenso este proceso ^{187,188}

La malabsorción intestinal de la lactosa es una patología muy frecuente en Pediatría aunque su diagnóstico no siempre es fácil de realizar por precisar la disponibilidad de un procedimiento sofisticado lo cual conduce a prescribir de forma empírica dietas carenciales excluyendo este nutriente en algunas ocasiones.

Actualmente disponemos de un procedimiento inocuo, fácil, cómodo, fiable y no invasivo que es el test de hidrógeno espirado, para realizar el diagnóstico de la malabsorción intestinal de los carbohidratos en general, y de la lactosa en

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
II.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA Y OBJETIVOS

particular. Además existe una alternativa terapéutica que facilita el tratamiento de estos enfermos sin excluir este disacárido de la dieta, evitando los perjuicios económicos y nutricionales que ello puede conllevar.

También es posible estudiar el contenido mineral óseo mediante una técnica no invasiva, fiable y de costo aceptable con el fin de valorar las alteraciones que se pueden producir en la masa ósea de los niños que presenta una historia clínica con dieta exenta de lactosa y enjuiciar las ventajas que puede aportar la administración sustitutiva de lactasa en el tratamiento de estos enfermos. A partir de estos datos plantearemos el siguiente **OBJETIVO** :

Establecer si existe alguna diferencia en la densidad mineral ósea en niños intolerantes a la lactosa respecto a un grupo control sano establecido previamente y como se modificaría esta masa ósea según que la pauta dietética seguida en el último año por estos niños afectos incluyera o no lactosa.

MATERIAL Y METODOS

III.- MATERIAL Y METODOS

3.1.- SUJETOS

El presente trabajo es un estudio prospectivo realizado entre mayo de 1.990 y Enero de 1.993, ambos inclusive, de 98 niños de edades comprendidas entre 1 y 14 años.

A esta población hay que añadir 282 niños con edades comprendidas entre 2 y 14 años que se encuentran descritos en otro trabajo de nuestro departamento ¹⁸⁴.

La población objeto del estudio fue dividida en dos núcleos : un grupo de control (A) y un grupo de niños afectados por la patología a estudiar (B). La distribución por años, grupo y sexo aparece en la FIGURA 1.

3.1.1.- GRUPO CONTROL (Grupo A) :

Está compuesto por 291 niños, 147 hombres y 144 mujeres (FIGURAS 2 y 3), con una edad media de 7,8 años y una desviación standar (D.S) de 3,59 años que acudieron a las consultas externas de Pediatría del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla.

CRITERIOS DE INCLUSION :

* Que su motivo de consulta no estuviera relacionado con enfermedades en las que pudiera estar comprometida la mineralización ósea.

* No presentar antecedentes personales de

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
III.- MATERIAL Y METODOS

malabsorción intestinal ni raquitismo carencial, enfermedad hepática, renal o endocrinológica ni ningún otro donde pudiera estar alterado el metabolismo calcio-fósforo.

* No debían haber tomado al menos 1 año antes del estudio vitamina D ni ningún otro medicamento que pudiera interferir el metabolismo fosfocálcico, incluidos los anticonvulsivos, corticoides, tuberculostáticos, vitamina D u otras vitaminas o minerales.

* No presentar signos clínicos de raquitismo.

CRITERIOS DE EXCLUSION :

* No colaboración o autorización familiar o del niño.

* No cumplir alguno de los criterios de inclusión.

Como hemos referido estos niños controles con edades entre 2 y 14 años se encuentran descritos en otro trabajo¹⁸⁴ y los de edades comprendidas entre 1 y 2 años han sido estudiados por nosotros como sujetos controles previa autorización informada de la familia y aparecen referidos de forma individualizada en la TABLA VI.

3.1.2.- GRUPO DE PACIENTES INTOLERANTES A LA LACTOSA

(Grupo B) :

Está compuesto por 89 enfermos, 46 hombres y 43 mujeres (FIGURAS 3 y 4), procedentes de las Consultas

Externas de Gastroenterología pediátrica del Hospital Universitario Virgen Macarena de Sevilla con una edad media (\pm D.S.) de 3.83 ± 3.03 años y cuya descripción individualizada aparece detallada en la TABLA VII.

CRITERIOS DE INCLUSION :

* Historia clínica compatible con intolerancia a la lactosa en el momento del diagnóstico.

* Todos los pacientes tenían un TH2E patológico. En este dato se basaba el diagnóstico de malabsorción de lactosa; un paciente incluido tenía dieta exenta de lactosa por estar afecto de galactosemia, en este niño por motivos obvios no se realizó el TH2E. Además del TH2E estos niños podían tener otras pruebas que confirmaran o añadieran otros diagnósticos.

* Que su motivo de consulta no estuviera relacionado con otras enfermedades en las que pudiera estar comprometida la mineralización ósea.

* No presentar antecedentes personales de raquitismo carencial, enfermedad hepática, renal o endocrinológica ni ningún otro proceso donde pudiera estar alterado el metabolismo calcio-fósforo.

* No haber tomado al menos 1 año antes del estudio vitamina D ni ningún otro medicamento que pudiera interferir el metabolismo fosfocálcico.

* No presentar signos clínicos de raquitismo.

CRITERIOS DE EXCLUSION :

* No colaboración o autorización familiar o del

niño.

* No cumplir alguno de los criterios de inclusión.

Este grupo a su vez se ha dividido en tres subgrupos B1, B2 y B3 (TABLA VII) en función de la inclusión o no de lactosa en su alimentación durante el último año :

B1.-- Formado por 37 niños (20 niños y 17 niñas, Figuras 3 y 4) con una edad media (\pm D.S.) de 3.6 ± 2.59 años, que han hecho tratamiento dietético con alimentación exenta de lactosa : fórmulas adaptadas sin lactosa (LSL) en niños pequeños y en los mayores exclusión rigurosa de la leche y derivados de la dieta por un período superior o igual a un año.

B2.-- Esta formado por 24 niños (11 niños y 13 niñas), el cual a su vez y siguiendo el mismo criterio se ha dividido en dos subgrupos :

B2.A.- Lo forman 15 niños (8 niños y 7 niñas, FIGURAS 3 y 4) con una edad media (\pm D.S.) de 7.19 ± 3.46 años que estaban tomando leche de vaca (LV) lactasa comercial (KERULAC, Artu Biologicals N.V.) durante un periodo de tiempo superior al año.

B2.B.- Lo forman 9 niños (3 niños y 6 niñas, FIGURAS 3 y 4) con una edad media (\pm D.S.) de 5.61 ± 3.03 años que estaban tomando LV y derivados con adición previa de lactasa (K) durante un periodo de tiempo superior a los 6 meses y con anterioridad LSL por un periodo superior a otros 6 meses.

B3.- Está formado por un grupo de 28 niños (15

varones y 13 hembras, FIGURAS 3 y 4) que si bien están siendo seguidos y estudiados en la Sección, su colaboración ha sido parcial por lo que no ha practicado la totalidad del protocolo común a los anteriores (sin realización de densitometría ósea) y se les pueden considerar abandonos del presente estudio.

El criterio seguido para incluir a los pacientes en uno u otro grupo aunque inicialmente se pretendía establecer una tabla de número aleatorios posteriormente los pacientes se han reclasificado según el tratamiento dietético seguido y no el recomendado inicialmente lo cual pudiera introducir un sesgo a los grupos en función de las posibilidades económicas o a nivel cultural o accesibilidad familiar al nuevo producto.

3.2.- METODO

En todos los niños, tanto en los del grupo control como en los del grupo patológico, se cumplimentó el siguiente protocolo, previa autorización de los padres:

3.2.1. - Anamnesis: (TABLAS VII y VIII)

- . Filiación.
- . Procedencia: Rural o Urbana.
- . Edad (mayor de 1 años y menor de 14 años).
- . Motivos de consulta iniciales.
- . Alimentación seguida desde el nacimiento.
- . Cantidad de leche que toma al día.
- . Costo aproximado de leche al día.
- . TH2E con LV (Curva inicial).
- . TH2E con LV adicionada con K (Curva inicial).
- . Otras pruebas realizadas.

. Otros diagnósticos concomitantes.

3.2.2.- Examen físico: (TABLA VII)

- . Sexo : Hombre, mujer
- . Peso (en kg)
- . Talla (en cm) en bipedestación, determinada en un peso tallímetro marca Atlántida Año Sayol.
- . Examen físico general con especial referencia a signos clínicos de deficiencia de vitamina D o déficit motor, sobre todo en lo referente a la deambulacion.

3.2.3.- Cálculo de superficie corporal :

Ha sido calculada según la siguiente fórmula¹⁸⁹

- . De 1 a 5 kg; m² = 0,05 * Kg + 0,05
- . De 6 a 10 kg; m² = 0,04 * kg + 0,10
- . De 11 a 20 kg; m² = 0,03 * kg + 0,20
- . Más de 20 kg; m² = 0,02 * kg + 0,40

3.2.4.- El test del hidrógeno espirado (TH2E) :

La prueba del TH2E se realizó tras una noche en ayunas y recogiendo muestras del aire espirado antes, y a intervalos de 60 minutos durante 6 horas tras la administración de la fórmula láctea habitual, bien en cantidad similar a la que usualmente ingerían en una toma en los menores de 2 años o una toma de 250 ml en niños con edades entre 2 y 6 años o bien de 300 ml en los mayores de 6 años.

No se les permitió dormir durante la realización de la prueba en prevención de posibles falsos positivos.

Se consideró positivo dicho test si el incremento de hidrógeno espirado tras la toma de leche era superior a 10 ppm sobre la determinación basal, valorándose asimismo la reaparición de los síntomas.

Para iniciar tratamiento con lactasa comercial, al menos en todos los casos del grupo B2 se le repitió el TH2E con un mínimo de 24 horas de la primera prueba y con la prohibición de incluir en la dieta productos con lactosa, se repitió la misma en cada uno de ellos con igual cantidad de leche a la que se había adicionado previamente lactasa comercial (Kerulac) a razón de 12 gotas por litro, e incubado a -4°C durante 24 horas, normalizándose los valores de la misma. Se consideró normalización del TH2E el obtener en los resultados de este segundo test cifras inferiores a 10 ppm o entre 10 y 20 ppm si las diferencias respecto a la primera prueba eran superiores a 30 ppm en las determinaciones patológicas.

Fueron criterios de exclusión para la realización del TH2E :

- el uso previo de enemas de limpieza o laxantes.
- toma de alimento en las 12 horas previas de ayuno.
- enfermedades que cursan con alteraciones en la motilidad intestinal (hipotiroidismo, diabetes, fiebre elevada, etc).
- dormir durante las 6 horas de realización del test.
- fumar.
- uso de medicación y especialmente antibióticos durante la semana previa a la realización del test.

- alteraciones que cursen con hipo-hiperventilación pulmonar (crisi asmática, acidosis metabólica, sedación,...)

3.2.5.- Densitometría Osea :

A todos los niños de los grupos A, B1 y B2 se les practicó Dual-fotoabsorciometría mediante el densitómetro óseo Hologic QDR-1000 X-ray (FIGURA 5)¹⁹⁰ que usa la Radiografía Digital Cuantitativa para medir rápida y fielmente el contenido mineral óseo en gramos de hidroxapatita de calcio por centímetro cuadrado referentes a las vértebras L2, L3 y L4 (en proyección postero-anterior), de la cual obtenemos además los siguientes datos por vertebra y en total :(FIGURA 6)

AREA (área total, expresada en cm^2)

BMC (contenido mineral óseo total, expresado en grs)

BMD (densidad mineral ósea total, expresada en grs/cm^2).

Para realizar las medidas de la densidad del mineral óseo se tiende al niño confortablemente sobre la mesa del densitómetro y se posiciona el brazo del scan sobre el área de interés. El brazo se mueve fácilmente y la posición correcta de comienzo del estudio es determinada con la ayuda de un láser.

La fuente y el detector, los cuales son controlados por el computador, son movidos a través del área de interés en forma de serpentín. El Haz de rayos X es colimado finalmente de modo que solamente un fino haz pasa a través del niño (FIGURA 6). Cuando el haz de

rayos X es detectado, éste contiene información acerca de las características de los rayos X absorbidos por el niño y por los materiales de calibración de cada una de las dos energías de excitación. El convertidor digitaliza esta información y los envía al computador para su análisis y almacenamiento. El detector está conectado mecánicamente a la fuente de rayos-X, de este modo permanece siempre encima de la misma.

Antes de comenzar debemos asegurarnos siempre de que no hay objetos metálicos eliminables en el área de interés, tales como cierres, cinturones, joyas, etc. Tener al niño tendido en posición supina sobre la mesa del densitómetro con la cabeza del paciente en el extremo derecho de la mesa. Levantar las piernas sobre el cojín suministrado por Hologic, elevando las piernas para ayudar a permanecer la columna paralela a la mesa. El ángulo de las piernas del niño, del fémur a la rodilla, deberá ser aproximadamente de 45° (FIGURA 7). En los niños pequeños se puede omitir la elevación de las piernas, al no haber superposición de vértebras que puedan interferir en los resultados.

Cuando tendemos el cuerpo del niño lo hacemos derecho en relación al eje longitudinal de la mesa, asegurándonos de que éste esté confortable y que sus manos estén fuera del área de estudio. Hay que advertir a los niños y a las madres de que no debe moverse durante el scan.

Comprobamos que el campo de exploración cubra la espina lumbar totalmente. Entonces se centra el indicador de luz láser sobre el ombligo del niño

aproximadamente 1-2 pulgadas por debajo del nivel de la cresta ilíaca anterior. El brazo del densitómetro tiene un movimiento suficientemente grande, por lo que en la mayoría de los casos, no será necesario mover al niño para centrarlo. El scan comenzará automáticamente desde el punto central e irá hacia la cabeza del paciente. El punto de comienzo apropiado es la mitad de L5 debiendo ser visible una pequeña cantidad de pelvis en el ángulo inferior de la imagen, si esto no es así el punto de comienzo es muy probable que esté demasiado alto, la exploración se deberá detener y el punto de comienzo se ajustará más bajo. El área estudiada deberá de ser entre L1-L4, aunque analizaremos sólo desde L2 a L4 ¹⁹⁰.

Los resultados se obtienen a partir del tratamiento informático de los datos obtenidos. Para valorar la masa ósea en la columna lumbar se identifican y separan, en primer lugar, los espacios intervertebrales en un histograma (operación muy dificultosa cuando existen cambios degenerativos importantes). El resultado final se expresa en grs/cm², que traduce la densidad mineral ósea.

Se ha adoptado valorar el promedio obtenido en las vertebrae L2, L3 y L4 y es posible excluir, si es necesario, el valor de alguna de ellas¹⁶².

3.2.6.- SEDACION :

En los niños pequeños del grupo B poco colaboradores para la realización de la densitometría fue preciso la sedación con Hidrato de Cloral de fabricación en la farmacia del Hospital, empleándose a

una dosis sedativa de 10 mgrs/Kgr de peso pudiéndose repetir la misma dosis cada 15-20 minutos hasta un máximo tres ocasiones.

Previamente se les había solicitado a las madres que lo trajeran algo somnoliento para que se quedaran dormidos durante la prueba.

3.2.7.- PROCESO DE DATOS :

Una vez realizada todas las exploraciones descritas se procedió al archivo informático de todos los datos obtenidos mediante un programa de gestión de base de datos "Dbase III-plus" en un Ordenador Personal "Amstrad PC3286". A partir de este archivo se comenzó el análisis de los datos referidos en dicho programa y mediante la exportación de la información en él retenida a otros paquetes informáticos de tipo estadístico "Kwishtat" (V.2.0) y "SPSS/PC+" (Statistical Package for Social Science) , de representación gráfica "Haward Grafics"(V.3.0) y de tratamiento de textos "Word Perfect" (v.5.1.).

3.2.8.- ESTUDIO DE LAS FORMULAS LACTEAS CONSUMIDAS.

COMPARACION.

Hemos realizado un estudio descriptivo económico-cualitativo de las fórmulas lácteas empleadas en nuestro trabajo. Para ello hemos revisado el precio y composición de todas las fórmulas lácteas tal como aparecen reflejados en los respectivos envases. Estos precios se han tomado como dato de última referencia los presentes al 30 de Marzo de 1.993.

Los cálculos realizados para las fórmulas lácteas partiendo de las consideraciones y recomendaciones de cada casa comercial en cada caso concreto, suponiendo una medida rasa y sin comprimir como el valor de cada cacito y que una vez reconstituida con la adición de agua proporcionan 30 cc de suspensión láctea, las diferencias existentes radican en las diferentes preparaciones comerciales (grs de polvo en cada envase y cada medida).

Los cálculos utilizados para los que consumían leche de vaca entera adicionada con lactasa comercial fueron los siguientes :

Tras una media aritmética de 10 marcas comerciales de leches de vaca enteras se concluyó que el precio venta al público de ésta sería de unas 85 ± 15 ptas.

Un envase de lactasa comercial de los utilizados (Kerulac, lactasa de Artu Biologicals N.V.) contiene 10 grs equivalentes a 7 cc de suspensión comprobados por nosotros. Procedimos al cálculo del número de gotas que se obtenían de un envase resultando que debido a su viscosidad un frasco contenía una media de 105 gotas (15 gotas / cc).

Como las indicaciones recomendadas para su utilización eran de 12 gotas de preparado por litro de leche, con un envase se podrían preparar 8.75 litros de leche.

Si una unidad comercial de lactasa cuesta 3.816 ptas y los 8.75 litros de leche una media de 744 ptas

(4.560 ptas en total), como conclusión obtendríamos que un litro de leche de vaca adicionada con lactasa comercial vale (precio de venta al público) unas 521 ptas aproximadamente.

3.2.9.- METODO ESTADISTICO :

- Inicialmente se ha realizado un estudio descriptivo simple de los datos, calculando la media, la desviación típica, valor máximo y mínimo de cada una de las variables cuantitativas y las frecuencias absolutas y relativas de las variables cualitativas.

- Para ver la forma de distribución de dos muestras y su asociación hemos utilizado la prueba de Chi-Cuadrado, mostrando su valor, los grados de libertad y el valor de "p" asociado a los mismos.

- Para calcular la correlación entre dos variables hemos utilizado la regresión lineal por el método de mínimos cuadrados, en los casos en que dio significativa la prueba de Spearman. Se han mostrado las ecuaciones de las rectas, su coeficiente de correlación "r", de determinación "r²", el valor de la "t" de Student y el nivel de significación estadística "p".

- Para la comparación entre más de dos variables se ha utilizado la prueba de regresión múltiple mediante el método de Stepwise que toma las variables independientes una a una en orden de su mayor significación estadística, especificando su coeficiente de regresión y los coeficientes de la ecuación de regresión con sus errores estándar.

- Al comparar las medias de dos grupos hemos utilizado la t-Student de comparaciones múltiples o para datos apareados según el caso concreto con su significación.

- Para la comparación simultánea de más de dos variables se ha aplicado el test de Kruskal-Wallis de análisis de la varianza para grupos independientes (que utilizan la distribución de la F de Snedecor) por su mayor potencia estadística que otros test para las comparaciones dos a dos, siendo más insensible a las desviaciones de la normalidad.

- Una vez comprobada la existencia de diferencias estadísticas, con el test anterior, entre las variables se aplicó el test de Newman-Keuls de comparaciones múltiples dos a dos con su significación.

- Para la comparación simultánea de dos variables con uno más niveles en cada una se ha aplicado el test de ANOVA de análisis de la varianza para grupos independientes.

- Una vez comprobada la existencia de diferencias estadísticas, con el test anterior, entre las variables se han aplicado el test de Bartlett-Box para la comparación de grupos dentro de un mismo nivel de una variable y el test de Scheffe cuando los grupos son de tamaño desigual, siendo uno de ellos pequeño.

- En los casos de comparación de tres variables con dos de ellas condicionadas a una tercera, covarianza, se ha aplicado el test de ANOVA para análisis de la

TABLA VI : DESCRIPCION DEL GRUPO CONTROL DE 1 A 2 AÑOS

Núm	Edad	Sexo	Medio	Peso	Altura	Sup. Corp.	CMO	AREA OSEA	BMD
1	1.08	F	R	9.6	75.5	0.48	8.700	3.430	0.394
2	1.00	F	U	8.5	74.0	0.44	8.370	3.410	0.408
3	1.67	F	U	9.5	81.0	0.48	12.750	5.720	0.449
4	1.58	F	R	12.0	83.0	0.56	10.760	4.480	0.417
5	1.25	T	U	11.8	82.0	0.53	10.480	4.030	0.384
6	1.42	T	R	10.6	79.0	0.51	10.950	4.420	0.404
7	1.25	T	R	9.1	77.0	0.46	8.800	2.820	0.320
8	1.25	T	U	9.9	76.5	0.50	9.700	3.140	0.324
9	1.08	T	R	9.7	78.0	0.49	9.790	3.980	0.407

NOTAS PARA INTERPRETACION DE LAS TABLAS :

H : HOMBRE

U : URBANO

BMD : DENSIDAD MINERAL OSEA

M : MUJER

R : RURAL

SUP CORP : SUPERFICIE CORPORAL

LA EDAD ESTA EXPRESADA EN AÑOS.

EL PESO ESTA EXPRESADO EN KGRS.

LA ALTURA EN METROS

LA SUPERFICIE CORPORAL EN m²

LA DENSIDAD MINERAL OSEA EN GRS DE HIDROXIAPATITA POR cm²

varianza que utiliza la distribución de la F de Snedecor, eliminando la influencia de la variable condicionada sobre la independiente.

3.3.- TABLAS :

NOTAS PARA INTERPRETACION DE LAS TABLAS :

H : HOMBRE

U : URBANO

M : MUJER

R : RURAL

LA EDAD ESTA EXPRESADA EN AÑOS.

EL PESO ESTA EXPRESADO EN KGRS.

LA ALTURA EN METROS

SUP CORP : SUPERFICIE CORPORAL EN m²

BMD : DENSIDAD MINERAL OSEA EN GRS DE HIDROXIAPATITA/cm²

CMO : CONTENIDO MINERAL OSEO

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
 III.- MATERIAL Y METODOS

TABLA VII : DESCRIPCION GRUPO INTOLERANTES A LACTOSA

Núm	Edad	Sexo	Grupo	Medio	Peso	Altura	Sup Corp	BMD
1	8.33	M	5	R	22.5	112.5	0.84	
2	3.17	H	3	U	14.0	93.0	0.62	0.510
3	9.42	H	3	U	29.0	138.0	0.98	0.571
4	3.50	H	5	U	14.0	92.0	0.62	
5	3.92	H	1	U	13.0	94.5	0.59	0.359
6	9.42	M	5	R	33.5	121.0	1.07	
7	7.42	M	3	U	27.0	126.5	0.94	0.659
8	5.33	M	1	U	18.5	106.0	0.75	0.550
9	3.58	H	5	R	15.0	98.0	0.65	
10	12.17	H	3	U	34.5	148.0	1.09	0.629
11	12.83	M	3	U	34.0	147.0	1.08	0.823
12	11.92	M	4	U	46.0	161.0	1.32	0.901
13	1.58	M	5	R	11.5	82.5	0.54	
14	4.25	M	4	U	14.5	99.0	0.63	0.477
15	3.92	M	3	R	12.0	93.0	0.56	0.499
16	2.42	M	3	U	13.0	88.0	0.59	0.477
17	6.17	H	1	R	20.0	110.0	0.80	0.581
18	2.50	M	5	U	12.5	88.0	0.57	

NOTA : LAS ABREVIATURAS EMPLEADAS SE ESPECIFICAN AL FINAL



Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
 III.- MATERIAL Y METODOS

TABLA VII (CONTINUACION):

Núm	Edad	Sexo	Grupo	Medio	Peso	Altura	Sup Corp	BMD
19	2.42	H	5	U	14.5	90.5	0.63	
20	1.17	M	5	U	7.8	74.0	0.41	
21	2.33	M	1	R	12.0	90.0	0.56	0.483
22	3.17	H	5	R	13.0	80.7	0.59	
23	3.25	H	1	U	14.5	98.0	0.64	0.492
24	2.50	M	5	U	13.2	88.5	0.60	
25	2.25	M	1	U	11.5	86.0	0.55	0.466
26	1.58	M	5	U	8.5	76.5	0.44	
27	6.67	H	3	R	17.0	117.0	0.71	0.633
28	3.92	H	1	U	18.5	101.0	0.75	0.457
29	1.33	H	5	U	8.5	74.5	0.44	
30	7.33	H	4	U	27.0	127.0	0.94	0.590
31	6.00	H	5	R	24.0	126.0	0.88	
32	13.58	H	1	U	42.5	161.0	1.25	0.770
33	3.00	H	5	R	13.5	93.0	0.60	
34	11.08	M	3	U	50.0	158.0	1.40	0.850
35	6.17	H	5	U	20.0	112.5	0.80	
36	10.00	M	5	R	34.0	132.6	1.08	

NOTA : LAS ABREVIATURAS EMPLEADAS SE ESPECIFICAN AL FINAL

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
 III.- MATERIAL Y METODOS

TABLA VII (CONTINUACION) :

Núm	Edad	Sexo	Grupo	Medio	Peso	Altura	Sup Corp	BMD
37	2.25	M	5	R	16.2	98.5	0.69	
38	5.00	H	1	R	16.0	104.5	0.68	0.558
39	2.83	H	3	R	13.0	95.0	0.59	0.505
40	7.25	M	4	R	26.0	120.0	0.92	0.547
41	2.17	H	1	U	14.5	91.0	0.63	0.512
42	5.92	H	3	R	17.0	114.0	0.71	0.527
43	2.33	M	1	R	11.9	86.0	0.56	0.411
44	1.58	H	1	U	11.0	82.0	0.53	0.440
45	1.50	H	1	R	11.5	81.0	0.54	0.362
46	3.00	M	1	U	11.1	68.0	0.53	0.417
47	1.75	H	5	R	12.0	84.0	0.56	
48	2.75	H	4	R	11.5	93.0	0.54	0.363
49	5.92	H	1	R	17.0	110.5	0.71	0.553
50	1.00	M	1	R	11.0	58.0	0.53	0.304
51	1.58	M	1	R	10.0	75.0	0.50	0.379
52	9.83	H	3	U	29.0	130.0	0.98	0.690
53	3.92	M	1	U	14.5	98.0	0.63	0.579
54	2.17	M	1	U	13.5	88.5	0.60	0.470

NOTA : LAS ABREVIATURAS EMPLEADAS SE ESPECIFICAN AL FINAL

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
 III.- MATERIAL Y METODOS

TABLA VII (CONTINUACION) :

Núm	Edad	Sexo	Grupo	Medio	Peso	Altura	Sup Corp	BMD
55	1.58	M	1	R	10.0	78.0	0.50	0.418
56	3.83	H	1	R	20.0	104.0	0.80	0.501
57	9.42	M	3	U	35.0	140.0	1.25	0.859
58	2.33	H	1	U	13.5	91.0	0.60	0.482
59	2.42	M	1	R	12.5	85.0	0.57	0.479
60	6.17	M	4	U	20.0	120.0	0.80	0.522
61	4.00	H	5	U	18.5	101.0	0.76	
62	5.58	M	4	R	21.5	109.0	0.83	0.586
63	5.00	H	5	R	17.0	102.5	0.71	
64	7.67	H	1	U	25.0	125.0	0.90	0.545
65	6.33	M	5	U	17.5	111.0	0.72	
66	6.58	H	5	U	26.5	116.5	0.93	
67	2.25	M	4	R	9.7	80.0	0.49	0.438
68	6.00	H	5	R	18.5	112.0	0.75	
69	7.08	H	5	U	21.0	112.0	0.82	
70	3.00	H	4	U	17.0	96.0	0.71	0.534
71	8.25	M	5	R	23.0	122.5	0.86	
72	2.92	H	5	U	12.5	90.0	0.57	

NOTA : LAS ABREVIATURAS EMPLEADAS SE ESPECIFICAN AL FINAL

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
 III.- MATERIAL Y METODOS

TABLA VII (CONTINUACION) :

Núm	Edad	Sexo	Grupo	Medio	Peso	Altura	Sup Corp	BMD
73	1.50	H	1	U	10.9	80.0	0.54	0.473
74	1.92	M	1	U	12.5	89.0	0.57	0.458
75	2.83	M	1	U	12.5	86.0	0.57	0.436
76	8.00	M	1	R	21.5	127.0	0.83	0.617
77	5.00	M	5	R	20.0	112.5	0.80	
78	4.50	H	3	R	15.0	102.0	0.65	0.574
79	4.58	M	1	U	15.0	110.0	0.65	0.484
80	1.25	H	1	R	8.3	77.5	0.43	0.392
81	2.50	H	1	U	11.5	86.0	0.54	0.379
82	2.17	M	1	U	10.0	82.5	0.50	0.345
83	3.50	H	1	U	13.5	92.0	0.60	0.426
84	8.42	H	1	U	24.0		0.88	0.542
85	1.08	M	1	U	10.0	75.0	0.50	0.392
86	5.50	H	1	U	18.5	107.0	0.75	0.541
87	6.25	M	3	U	13.7	103.0	0.61	0.576
88	2.08	H	1	U	13.5	95.0	0.60	0.522
89	3.08	M	5	U	17.0	100.0	0.71	

NOTAS PARA INTERPRETACION DE LAS TABLAS :

H : HOMBRE U : URBANO BMD : DENSIDAD MINERAL OSEA
 M : MUJER R : RURAL SUP CORP : SUPERFICIE CORPORAL
 LA EDAD ESTA EXPRESADA EN AÑOS.

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
 III.- MATERIAL Y METODOS

LA EDAD ESTA EXPRESADA EN AÑOS.
 EL PESO ESTA EXPRESADO EN KGRS.
 LA ALTURA EN METROS
 LA SUPERFICIE CORPORAL EN m²
 LA DENSIDAD MINERAL OSEA EN GRS DE HIDROXIAPATITA POR cm²

TABLA VIII : SINTOMAS, DIAGNOSTICOS Y RESULTADOS DEL TH2E				
NUMERO	SINTOMAS INICIALES	DIAGNOSTICO	TH2E-1	TH2E-2
1	DAR, DC, VOM	IL	P	N
2	DC, DIS	IL, LAMB, SPE	P	N
3	DAR, DIS	IL	P	N
4	DC	IL, SPE	P	N
5	DC, FM, ERIT	IL	P	N
6	DAR, DC, VOM	IL, HH, EP-I	P	N
7	DAR, DC, VOM	IL	P	N
8	DAR, DC, DIS, FLA	IL	P	N
9	DC, DIS, FLA, FM	IL, IG	P	N
10	DAR, DC	IL	P	N
11	DAR, DC, DIS, FM, VOM	IL	P	N
12	AN, DAR, DIS	IL, GA, RGE	P	N
13	DC, ERIT	IL	P	N
14	DIA, FM, FIEB, VOM	IL	P	N
15	DA, DC, FM	IL, IS	P	N
16	DC	IL	P	P

NOTA : LAS ABREVIATURAS EMPLEADAS SE ESPECIFICAN AL FINAL

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
 III.- MATERIAL Y METODOS

TABLA VIII (CONTINUACION) :

NUMERO	SINTOMAS INICIALES	DIAGNOSTICO	TH2E-1	TH2E-2
17	DIS, DIA, FM	IL, RGC	P	N
18	DAR, DC, ERIT	IL	P	N
19	DC, DIS, FLA	IL	P	N
20	AN, FM, VOM	IL	P	N
21	DC	IL, SPE	P	N
22	DC, FM	IL, APV, IS	P	P
23	DC	IL, SPE	P	N
24	DC, FLA, ERIT	IL	P	N
25	DC, EST	IL	P	N
26	CLP, FM	IL	P	N
27	DAR, FLA, FM	IL, IG	P	N
28	DAR, DC, DIS	IL, AALIM, IG	P	N
29	AN, DC	IL	P	N
30	DC, VOM, HIPOGLUCEMIA	IL, AM	P	N
31	DAR, DIA, VOM	IL	P	N
32	DC	IL, IG	P	N
33	DC	IL	P	N
34	DAR, DIS, EST	IL	P	N
35	DAR, DC, FLA	IL	P	N

NOTA : LAS ABREVIATURAS EMPLEADAS SE ESPECIFICAN AL FINAL

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
 III.- MATERIAL Y METODOS

TABLA VIII (CONTINUACION) :

NUMERO	SINTOMAS INICIALES	DIAGNOSTICO	TH2E-1	TH2E-2
36	DA, FLA, FM	IL	P	N
37	DAR, DERM, DIA, FM, VOM	IL	P	P
38	DC, VOM	IL, IG	P	N
39	DAR, DC, DISNEA	IL, BRONQ	P	N
40	DA, VOM	IL	P	N
41	DC	IL, APV	P	N
42	DIA, FM, VOM	IL, SPE	P	N
43	DC, VOM	IL	P	N
44	DC	IL	P	
45	BRONQ, DIA, VOM	IL	P	
46	DC	IL	P	N
47	FM, ERIT	IL	P	N
48	DC, FM	IL	P	N
49	FM	GALACTOSEMIA		
50	VOM	IL	P	
51	DC, FM	IL	P	
52	DAR	IL	P	
53	DC	IL	P	N
54	DC, ERIT	IL	P	
55	DC, ERIT	IL	P	N

NOTA : LAS ABREVIATURAS EMPLEADAS SE ESPECIFICAN AL FINAL

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
 III.- MATERIAL Y METODOS

TABLA VIII (CONTINUACION) :

NUMERO	SINTOMAS INICIALES	DIAGNOSTICO	TH2E-1	TH2E-2
56	DC	IL, AALIM	P	
57	DAR, DC	IL	P	N
58	AN, DC	IL	P	
59	DIA, FM, VOM	IL, IG	P	N
60	DAR, EST, VOM	IL	P	N
61	DIA, VOM	IL	P	N
62	DC, VOM	IL, AM, IS	P	N
63	DC	IL	P	P
64	DC, FLA, NAUS	IL, RGE	P	N
65	DAR, NAUS	IL	P	N
66	DAR, DC, ERIT	IL	P	N
67	DC	IL	P	N
68	CLP, DAR, VOM	IL, SPE	P	
69	DAR, DC	IL	P	N
70	DC, DER, ERIT	IL	P	N
71	DAR, DIA	IL, RGE, SPE	P	P
72	DAR, DC, FLA, VOM	IL, RGE, SPE	P	N
73	DC, FM, VOM	IL, APV, IG, RGE	P	N
74	DC, VOM	IL	P	N
75	DC, ERIT	IL	P	N

NOTA : LAS ABREVIATURAS EMPLEADAS SE ESPECIFICAN AL FINAL

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
 III.- MATERIAL Y METODOS

TABLA VIII (CONTINUACION) :

NUMERO	SINTOMAS INICIALES	DIAGNOSTICO	TH2E-1	TH2E-2
76	AN, DAR, FIEB	IL	P	N
77	DC	IL, IG, OXIU	P	N
78	DC, DIS, VOM	IL, AALIM, IG	P	N
79	DAR, SIC, VOM	IL	P	
80	DC	IL	P	
81	DAR, DC	IL	P	N
82	DC, FM, VOM	IL, RGE	P	
83	DA, DC, DIST, FM	IL, AALIM, APV	P	N
84	DA, DC, DIST, FM	IL, AALIM, APV	P	
85	DC, VOM	IL	P	
86	DIST, ERIT	IL, APV	P	
87	DC, FM	IL	P	N
88	DC	IL, APV, SPE	P	
89	DC, FLAT, ERIT	IL	P	N

ABREVIATURAS UTILIZADAS :

AALIM= Alergia alimentaria; AM= Alergia a medicamentos
 APV= Alergia a las proteínas de las vacunas
 AN= Anemia; BC= Bronquitis crónica
 BRONQ= Bronquitis aguda; CLP= Curva lactosa plana
 CXP= Curva xilosa plana; DER= Dermatitis (atopia, exantema)
 DIA= Diarrea de 2 semanas de evolución; DC= Diarrea crónica
 DIS= Distensión abdominal; DA= Dolor abdominal
 DAR= Dolor abdominal recidivante; ERIT= Eritema perianal
 EST= Estreñimiento; FIEB= Fiebre
 FM= Fallo medrar; FLA= Flatulencia
 GEA= Gastroenteritis aguda; IG= Intolerancia al gluten

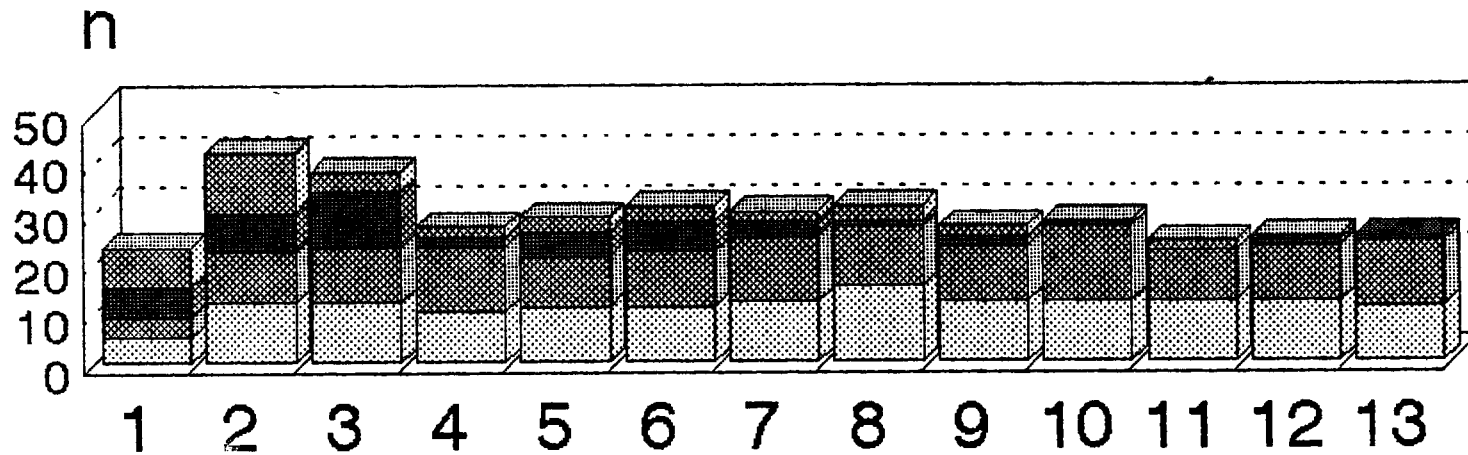
Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
III.- MATERIAL Y METODOS

IL= Intolerancia a la lactosa; LAMB= Lambliasis
NAUS= Nauseas; RGC= Reflejo gastrocólico;
RGE= Reflujo gastroesofágico; SPE= Síndrome de
postenteritis
TH2E-1= Test de Hidrógeno espirado con fórmula lactea o LV
TH2E-2= Test de Hidrógeno espirado con fórmula lactea o LV
adicionada con lactasa; VOM= Vómitos.
N = Normal; P = Patológico

3.4.- FIGURAS :

FIGURA 1:

MATERIAL Y METODOS : POBLACION DE ESTUDIO



M IL	8	12	4	2	3	3	2	3	2	1	2	1	0
H IL	6	8	11	2	5	6	3	1	2	0	0	1	1
M CONTROL	4	10	11	13	10	11	13	12	11	15	10	11	13
H CONTROL	5	12	12	10	11	11	12	15	12	12	12	12	11

H = Hombre, M = mujer
IL = Intolerante a lactosa

EDAD

FIGURA 2:

MATERIAL Y METODOS : POBLACION DE ESTUDIO/GRUPOS

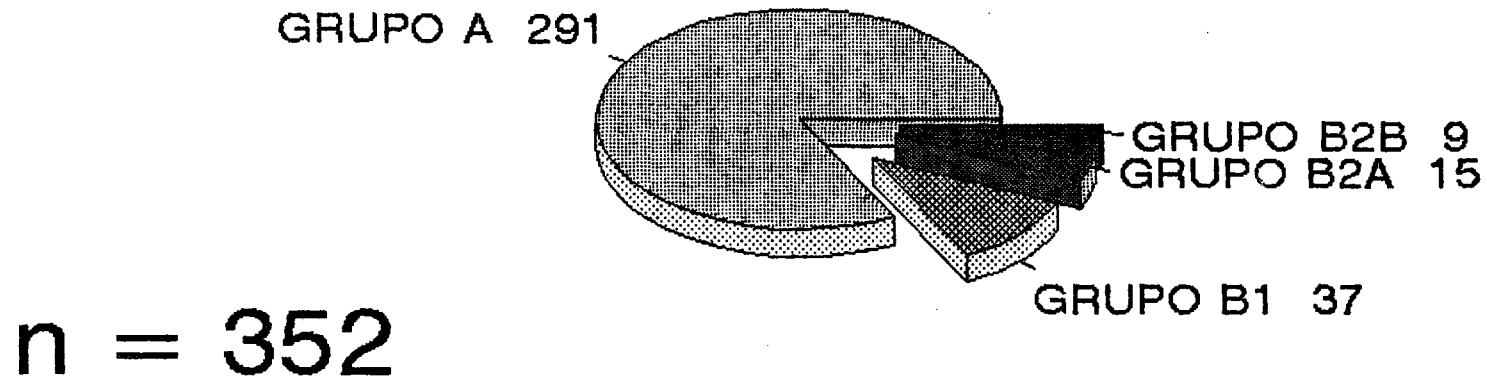
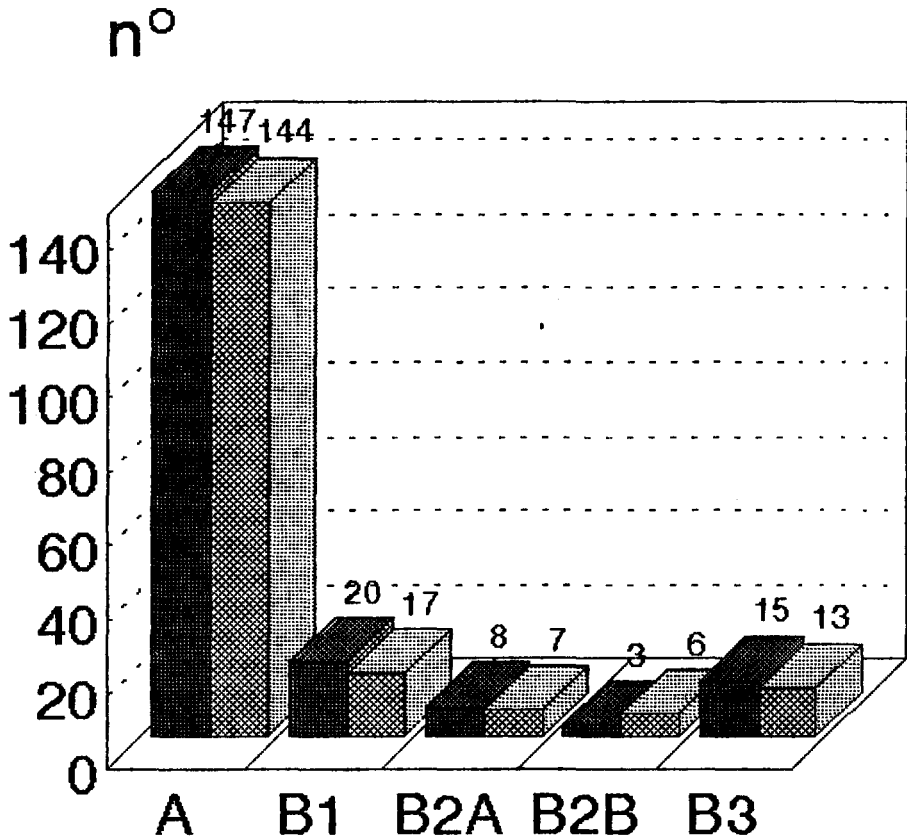


FIGURA 3:

**MATERIAL Y METODOS :
POBLACION DE ESTUDIO/SEXO**



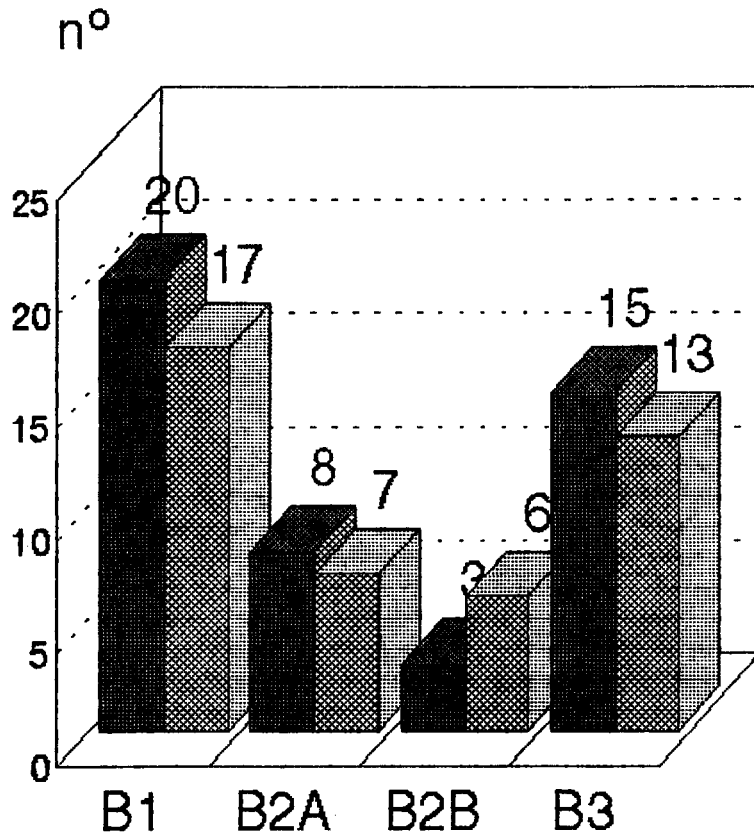
NIÑOS	147	20	8	3	15
NIÑAS	144	17	7	6	13

GRUPOS

n = 380

FIGURA 4:

**POBLACION DE ESTUDIO:
INTOLERANTES A LACTOSA**



NIÑOS	20	8	3	15
NIÑAS	17	7	6	13

GRUPOS

n = 89

FIGURA 5 : PRINCIPIO DE LA DETERMINACION DE LA DENSITOMETRIA OSEA :

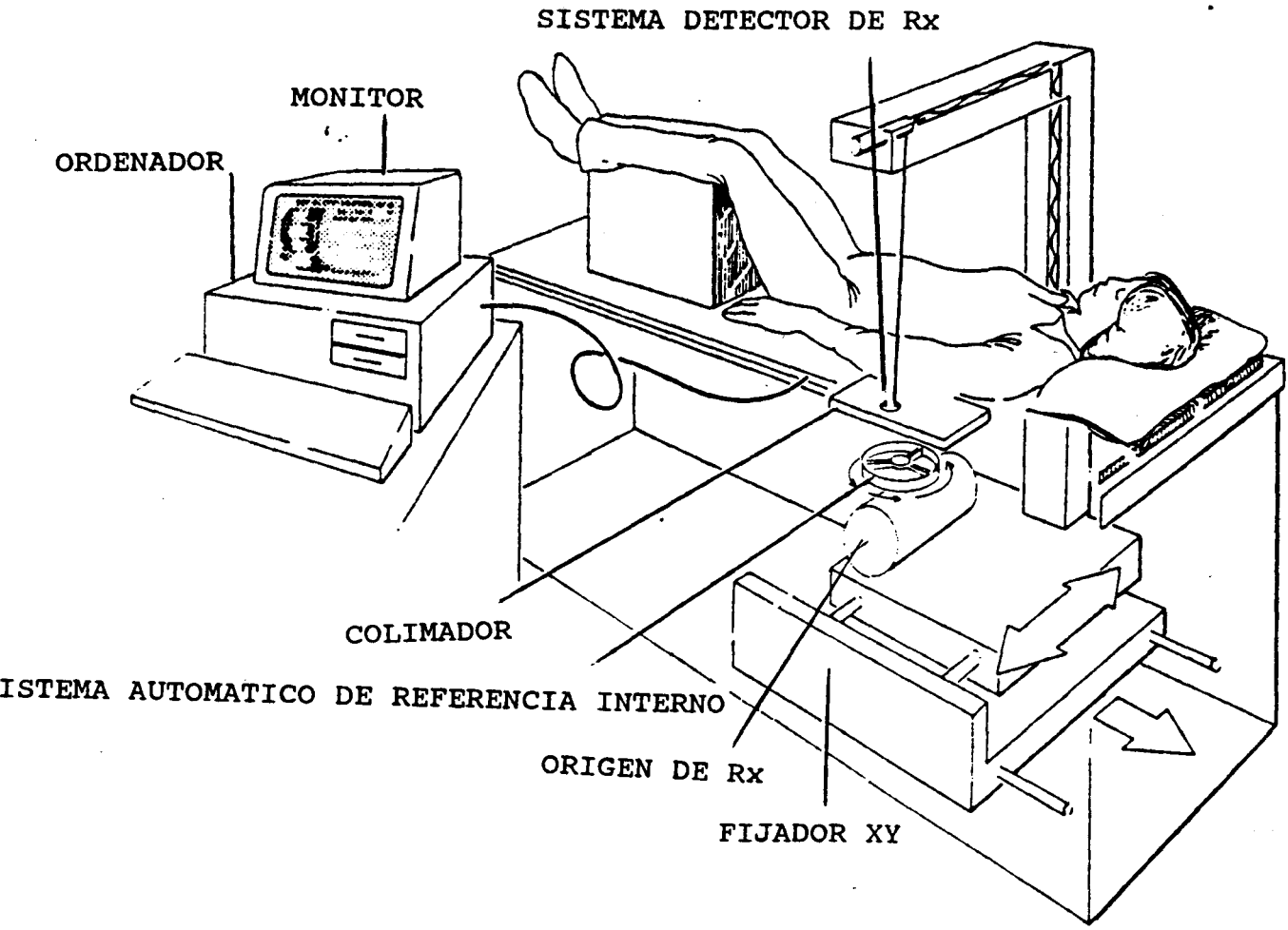
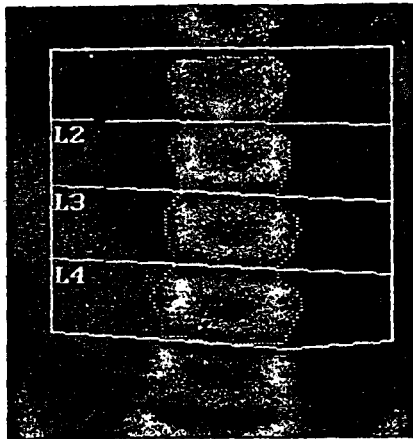


FIGURA 6 : DENSITOMETRIA OSEA ANORMAL DE UN PACIENTE ESTUDIADO

DEP. MEDICINA UNIVERSIDAD DE SEVILLA

k = 1.233 d0 = 118.4(1.000H)



24.Sep.1992 14:15 [88 x 84]
 Hologic QDR 1000 (S/N 362)
 Lumbar Spine V4.47

W09249204 Thu 24.Sep.1992 11:45

Name:
 Comment:
 I.D.: PED. 2 Sex: M
 S.S.#: - - Ethnic: C
 ZIPCode: 12 Height: 125.00 cm
 Scan Code: MA Weight: 25.00 kg
 BirthDate: 08.Jan.85 Age: 7
 Physician: VAZQUEZ

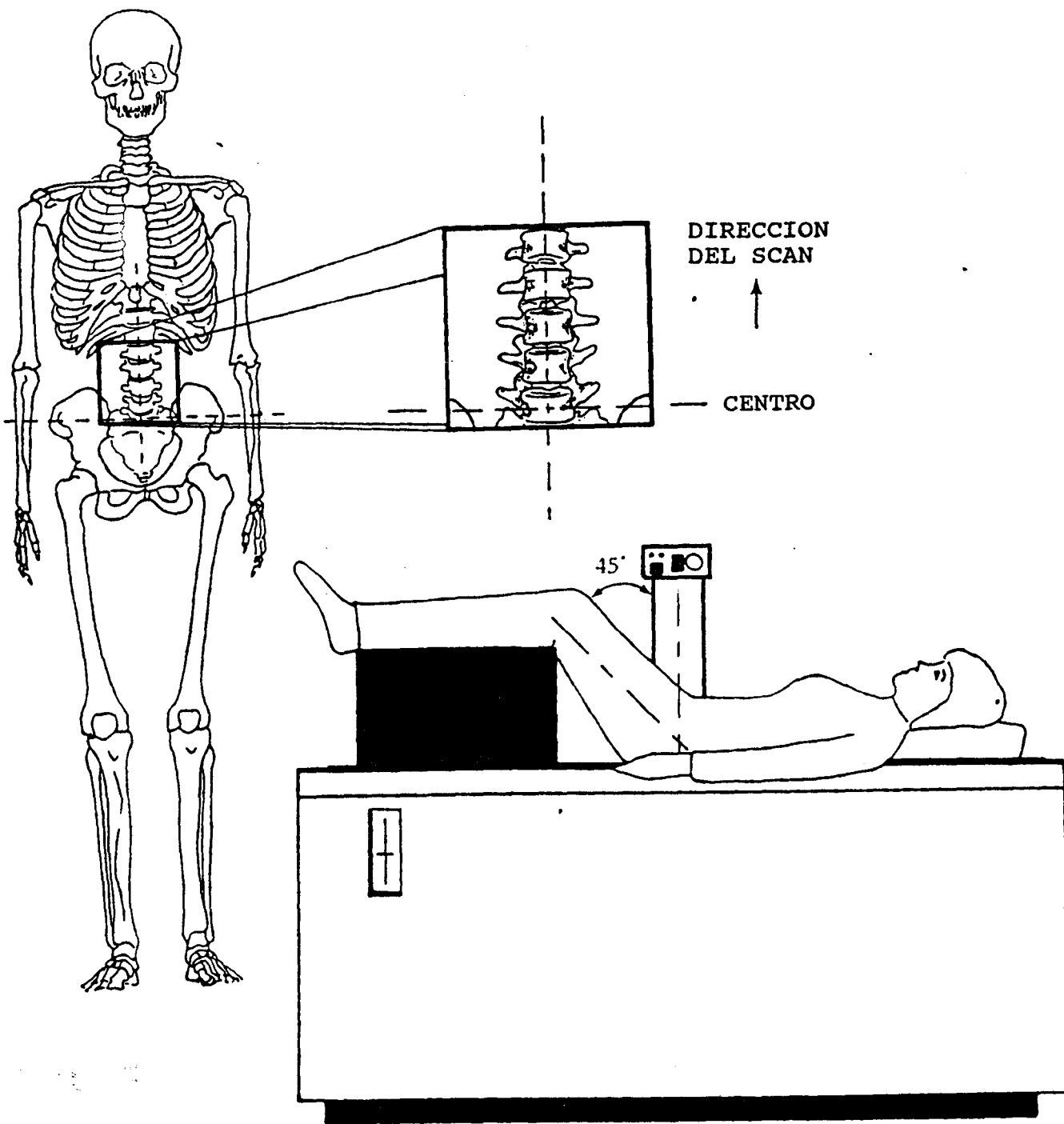
TOTAL BMD CV FOR L1 - L4 1.0%

C.F. 1.001 1.048 1.000

Region	Area (cm ²)	BMC (grams)	BMD (gms/cm ²)
L2	6.29	3.22	0.512
L3	6.89	3.88	0.563
L4	7.62	4.22	0.555
TOTAL	20.80	11.33	0.545


 HOLOGIC

FIGURA 7 : POSICION ANATOMICA DEL PACIENTE (COLUMNA)



RESULTADOS

IV. RESULTADOS

4.1.- DESCRIPTIVA :

4.1.1.- POBLACION DEL ESTUDIO. GRUPOS.

Hemos realizado un estudio de 380 niños con edades entre 1 y 14 años, con una media (\pm DS) de 6.95 ± 3.7 años. Esta población presenta una distribución por años y sexos tal como aparece en la FIGURA 1. Para su mejor interpretación se ha dividido cada periodo anual en 4 grupos según el sexo y según el grupo al que pertenezca : un grupo control (grupo A) que está compuesto por 291 individuos, 147 varones y 144 hembras y otro de pacientes formado por 46 niños y 43 niñas.

El grupo patológico (grupo B) que es el de mayor interés en nuestro trabajo lo forman 89 enfermos con una edad media (\pm DS) de 3.83 ± 3.03 años y está a su vez dividido en los grupos B1, B2 y B3 descritos en el apartado de material y métodos.

Si eliminamos este último grupo (B3) formado por los niños cuyo control y colaboración no ha sido del todo posible y por tanto no se le ha practicado la totalidad del protocolo común a los restantes y se les puede considerar por lo tanto abandonos al mismo (este grupo supone un 31 % respecto al total de los pacientes, FIGURA 8), nos encontramos con que el grupo fundamental de nuestro estudio está formado por los dos descritos inicialmente (B1 y B2) que está constituido por 31 varones y 30 hembras (FIGURA 9)

procedentes en un 36 % del medio rural y en un 64 % de un medio urbano (FIGURA 10).

La distribución por grupos y medio en estos últimos aparece detallada en la FIGURA 11.

4.1.2.- SINTOMAS INICIALES.

Del grupo patológico (Grupo B), los síntomas iniciales que presentaban estos niños y que justificaron su estudio se detallan en la TABLA VIII en cada uno de los 89 niños estudiados y su representación en orden de mayor a menor frecuencia se recogen en la FIGURA 12.

4.1.3.- DIAGNOSTICOS DEFINITIVOS

Al mismo tiempo en la TABLA VIII también se recogen los diagnósticos definitivos a los que se habían llegado en cada caso concreto, no sólo con la realización de las pruebas descritas en el presente trabajo si no que además se practicaron otras que la complementaban y/o confirmaban. Su representación porcentual aparece reflejada en la FIGURA 13, en donde se comprueba que en la mayoría de los casos el único diagnóstico que presentaban era el de IL y por tanto este trastorno digestivo sería pues la única causa responsable de cualquier alteración a nivel del metabolismo mineral óseo.

4.1.4.- ESTUDIO DE FORMULAS LACTEAS CONSUMIDAS.

Hemos realizado un estudio descriptivo y comparativo económico-cualitativo de las fórmulas lácteas empleadas en nuestro trabajo. Para ello hemos revisado el precio y composición de todas estas fórmulas tal como aparecen reflejados en los respectivos envases. Estos precios se han tomado como dato de última referencia los presentes al 30 de Marzo de 1.993.

Los cálculos realizados se han obtenido partiendo de las consideraciones y recomendaciones de cada casa comercial, en cada caso concreto, suponiendo una medida rasa y sin comprimir como el valor de cada cacito y que una vez reconstituida con la adición de agua se obtienen 30 cc de suspensión láctea. Las diferencias existentes entre estos preparados radican en las diferentes preparaciones comerciales (grs de polvo en cada envase y cada medida).

El analisis comparativo de las mismas se describen en la TABLA IX.

Posteriormente realizamos un estudio comparativo de la composición de dichas fórmulas en Calcio, fósforo y vitamina D obteniéndose como resultado que no existen diferencias significativas entre ellas o lo que es igual todas tienen un contenido standar de calcio, fósforo y vitamina D muy similares.

4.1.5.- RESULTADOS DE LAS DENSITOMETRIAS.

A todos los niños incluidos en nuestro estudio, excluyendo los abandonos, se les ha practicado densitometría ósea cuyos resultados en el grupo patológico aparecen descritos individualmente en las TABLAS VII Y X.

Se ha decidido a detallar repetidamente los valores de la BMD, puesto que este es el parámetro de mayor valor en la interpretación de un posible déficit de masa ósea y es objeto de nuestro estudio correlacionarlo con la edad y los parámetros antropométricos y además compararlo con los valores del TH2E.

4.1.6.- EMPLEO DE LA SEDACION FARMACOLOGICA.

Para la realización de la densitometría ósea a los niños del grupo B1 y B2 poco colaboradores, bien en razón de su corta edad bien por el rechazo o miedo a un "aparato" extraño fue preciso recurrir a la sedación farmacológica de los mismos mediante el empleo de Hidrato de cloral.

A los del grupo B3 no se les llegó a realizar por abandono del estudio antes de su obtención generalmente por no permanecer inmóvil el niño y no deseo de sedación por parte de la familia.

Del total de los 61 niños problemas a los que se le practicó densitometría se utilizó la sedación en 12 casos en 7 niños se administró una sólo dosis, 2 dosis fueron

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
 IV.- RESULTADOS

precisas en 3 ocasiones y a tan sólo 2 de niños fue necesario repetir la dosis inicial de sedación (10 mgrs/Kgr de peso), en 3 ocasiones. El mayor de los niños sedados tenía la edad de 3 años. (FIGURA 14)

4.1.7.- TABLAS Y FIGURAS :

TABLA IX : FORMULAS LACTEAS SIN LACTOSA UTILIZADAS								
FORMULA LACTEA	P.V.P. ENVASE	GRS ENVASE	GRS MEDIDA	LITROS ENVASE	P.V.P LITRO	MGRS Ca	Ca/P	VIT D
A	1.555	400	4,2	2,857	544,3	370	1,6	7,5
B	1.580	400	4,4	2,272	695,4	450	1,5	7,5
C	1.535	400	4,3	2,791	550	400	1,8	7,5
D	1.485	500	5	3,000	533,3	400	1,7	7,5
E	1.075	300	4,3	2,093	513,6	500	2	10
LV+K	3.186	10	12 g	8,75	521,1	?	?	?

ABREVIATURAS UTILIZADAS :

P.V.P. = Precio de venta al público;
 GRS = Gramos; Ca = Calcio; P = Fósforo;
 VIT D = Vitamina D.

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
 IV.- RESULTADOS

TABLA X: RESULTADOS DEL TH2E Y DE LA DENSITOMETRIA OSEA							
Num.	EDAD	GRUPO	INT-TH2E1	DIF-TH2E	AREA	BMC	BMD
1	8.33	5	10142.4	8821.2			
2	3.17	3	5107.2	1799.4	15.280	8.030	0.513
3	9.42	3	6934.8	6102.6	24.590	14.050	0.571
4	3.50	5	8106.0	7569.6			
5	3.92	1	8170.8	6789.0	14.120	5.070	0.359
6	9.42	5	4736.4	3649.8			
7	7.42	3	20848.8	19162.2	23.800	15.680	0.659
8	5.33	1	3653.4	3053.4	16.320	8.970	0.550
9	3.58	5	7450.2	6607.8			
10	2.17	3	8988.0	5991.0	29.750	18.730	0.629
11	2.83	3	10978.8	9630.6	29.320	24.130	0.823
12	1.92	4	4923.0	2757.6	39.830	35.880	0.901
13	1.58	5	9837.6	8813.4			
14	4.25	4	7667.4	6103.8	16.290	7.780	0.477
15	3.92	3	6897.6	6238.8	14.770	7.380	0.499
16	2.42	3	6417.6	1254.6	16.080	7.670	0.477
17	6.17	1	8581.8	6113.4	21.020	12.220	0.581
18	2.50	5	8456.4	6414.0			

(NOTA: LAS ABREVIATURAS EMPLEADAS SE ESPECIFICAN AL FINAL)

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
 IV.- RESULTADOS

TABLA X : (CONTINUACION)

Num.	EDAD	GRUPO	INT-TH2E1	DIF-TH2E	AREA	BMC	BMD
19	2.42	5	8268.0	6702.0			
20	1.17	5	9354.6	7610.4			
21	2.33	1	8581.8	7264.8	14.900	7.190	0.483
22	3.17	5	8461.8	1018.2			
23	3.25	1	8768.4	7578.6	16.540	8.130	0.492
24	2.50	5	9358.2	7372.2			
25	2.25	1	7734.6	7007.4	12.600	5.870	0.466
26	1.58	5	6532.8	5811.6			
27	6.67	3	11695.2	10366.2	17.670	11.190	0.633
28	3.92	1	11635.8	8573.4	15.140	6.920	0.457
29	1.33	5	3606.6	2885.4			
30	7.33	4	6265.2	5481.6	24.440	14.420	0.590
31	6.00	5	9063.6	7081.8			
32	3.58	1	1868.4	568.2	33.320	25.640	0.770
33	3.00	5	6588.0	5812.8			
34	1.08	3	5041.8	4294.8	31.960	27.160	0.850
35	6.17	5	4263.6	2458.2			
36	10.0	5	4379.4	2456.4			

(NOTA: LAS ABREVIATURAS EMPLEADAS SE ESPECIFICAN AL FINAL)

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
 IV.- RESULTADOS

TABLA X (CONTINUACION):

Num.	EDAD	GRUPO	INT-TH2E1	DIF-TH2E	AREA	BMC	BMD
37	2.25	5	4316.4	-603.0			
38	5.00	1	8457.0	6960.0	15.440	8.610	0.558
39	2.83	3	7911.0	6052.2	13.130	6.630	0.505
40	7.25	4	4981.0	4251.4	21.670	11.860	0.547
41	2.17	1	9783.0	9048.3	15.280	7.830	0.512
42	5.92	3	9124.8	7629.6	21.050	11.100	0.527
43	2.33	1	8936.4	7134.0	11.790	4.850	0.411
44	1.58	1	6168.6		11.510	5.060	0.440
45	1.50	1	4249.0		11.350	4.130	0.362
46	3.00	1	7866.0	3673.2	10.930	4.560	0.417
47	1.75	5	5949.0	4812.0			
48	2.75	4	6693.4	5437.2	13.160	4.780	0.363
49	5.92	1	-----	-----	18.940	10.480	0.553
50	1.00	1	7364.3		8.110	2.460	0.304
51	1.58	1	1868.4		9.810	3.720	0.379
52	9.83	3	1137.0		25.840	17.820	0.690
53	3.92	1	10444.8	6837.6	14.020	8.120	0.579
54	2.17	1	1997.8		11.510	5.410	0.470

(NOTA: LAS ABREVIATURAS EMPLEADAS SE ESPECIFICAN AL FINAL)

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
 IV.- RESULTADOS

TABLA X (CONTINUACION) :

Num.	EDAD	GRUPO	INT-TH2E1	DIF-TH2E	AREA	BMC	BMD
55	1.58	1	8758.8	7983.0	8.900	3.720	0.418
56	3.83	1	7349.2		18.500	9.270	0.501
57	9.42	3	6807.4	5315.6	27.110	23.300	0.859
58	2.33	1	3725.4		16.300	7.860	0.482
59	2.42	1	8395.8	7139.8	12.220	5.850	0.479
60	6.17	4	5751.8	4517.1	21.800	11.400	0.522
61	4.00	5	6417.6	5993.4			
62	5.58	4	8518.8	7609.8	16.320	9.560	0.586
63	5.00	5	9004.8	4699.2			
64	7.67	1	6721.2	3177.0	20.800	11.330	0.545
65	6.33	5	8046.6	7325.4			
66	6.58	5	6960.6	5694.0			
67	2.25	4	5883.0	5398.2	11.080	4.850	0.438
68	6.00	5	3218.2				
69	7.08	5	8282.4	7074.6			
70	3.00	4	3841.7	2374.6	14.800	7.910	0.534
71	8.25	5	8994.6	4065.0			
72	2.92	5	5273.4	4017.0			

(NOTA: LAS ABREVIATURAS EMPLEADAS SE ESPECIFICAN AL FINAL)

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
 IV.- RESULTADOS

TABLA X (CONTINUACION) :

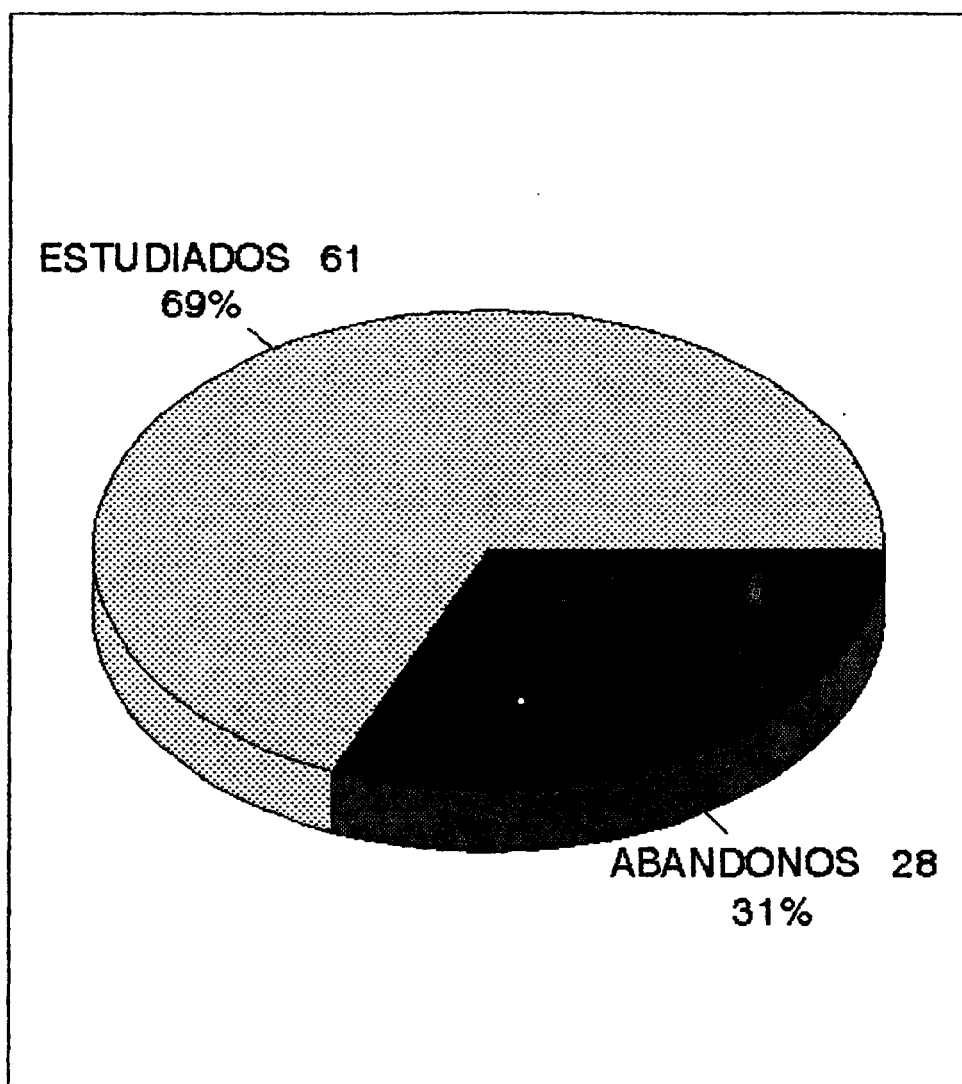
Num.	EDAD	GRUPO	INT-TH2E1	DIF-TH2E	AREA	BMC	BMD
73	1.50	1	9240.6	7917.0	11.440	5.400	0.473
74	1.92	1	7808.4	5949.6	12.640	5.800	0.458
75	2.83	1	9474.0	8276.4	11.870	5.180	0.436
76	8.00	1	9056.4	6187.8	22.020	13.600	0.617
77	5.00	5	4937.2	481.2			
78	4.50	3	8012.4	6500.1	17.360	9.970	0.574
79	4.58	1	1260.6		18.760	9.080	0.484
80	1.25	1	8399.4		8.860	3.480	0.392
81	2.50	1	8224.2	6234.6	14.100	5.350	0.379
82	2.17	1	7492.5	6260.4	9.990	3.450	0.345
83	3.50	1	6908.4	5350.8	13.260	5.650	0.426
84	8.42	1	2697.0		22.710	12.310	0.542
85	1.08	1	3687.2		8.610	3.370	0.392
86	5.50	1	2985.0		21.000	11.350	0.541
87	6.25	3	3927.0	2673.0	15.420	8.880	0.576
88	2.08	1	6321.3		14.560	7.600	0.522
89	3.08	5	9358.2	7258.8			

ABREVIATURAS UTILIZADAS :

INT-TH2E1 = Area por debajo de la curva del primer TH2E.
 DIF-TH2E = Diferencias entre las áreas por debajo de la curva de ambos TH2E.
 BMC = Contenido mineral óseo; BMD = Densidad mineral ósea

FIGURA 8:

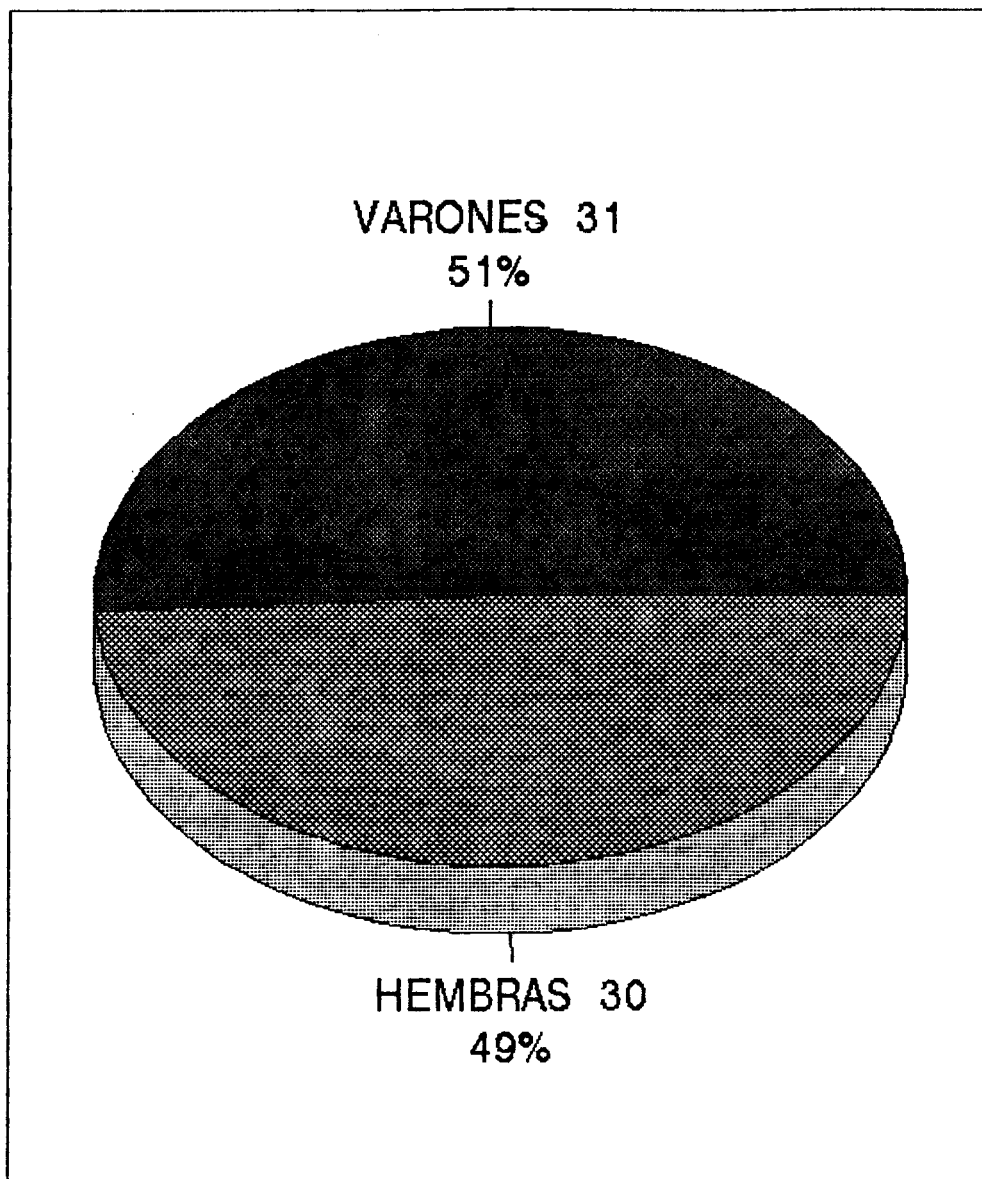
**POBLACION ESTUDIADA :
ABANDONOS**



$n = 89$

FIGURA 9:

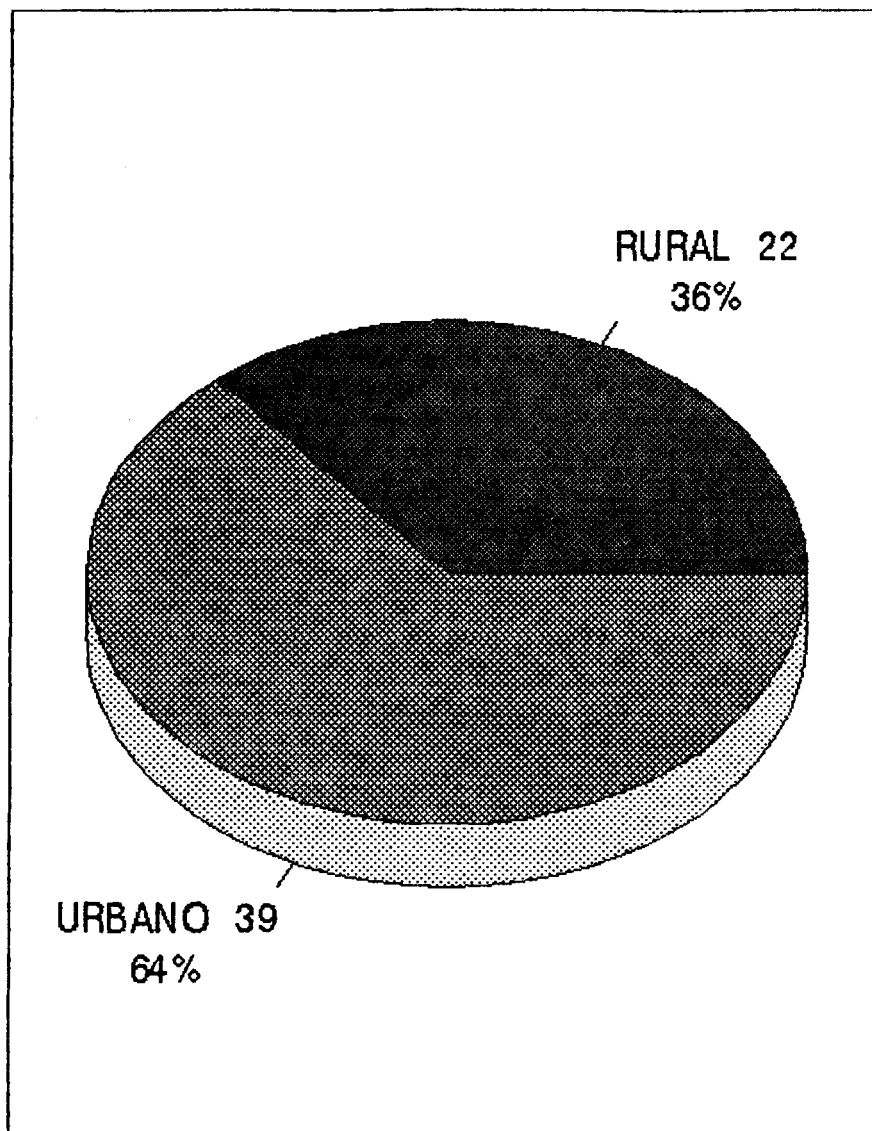
**POBLACION ESTUDIADA :
DISTRIBUCION POR SEXOS**



n = 61

FIGURA 10:

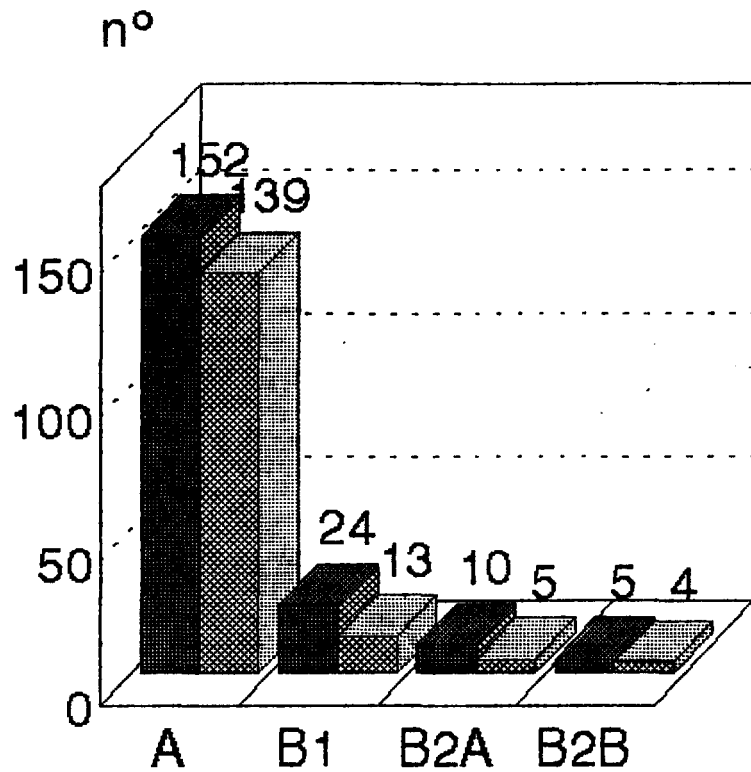
**POBLACION ESTUDIADA :
MEDIO DE PROCEDENCIA**



$n = 61$

FIGURA 11:

**MATERIAL Y METODOS :
POBLACION DE ESTUDIO/MEDIO**



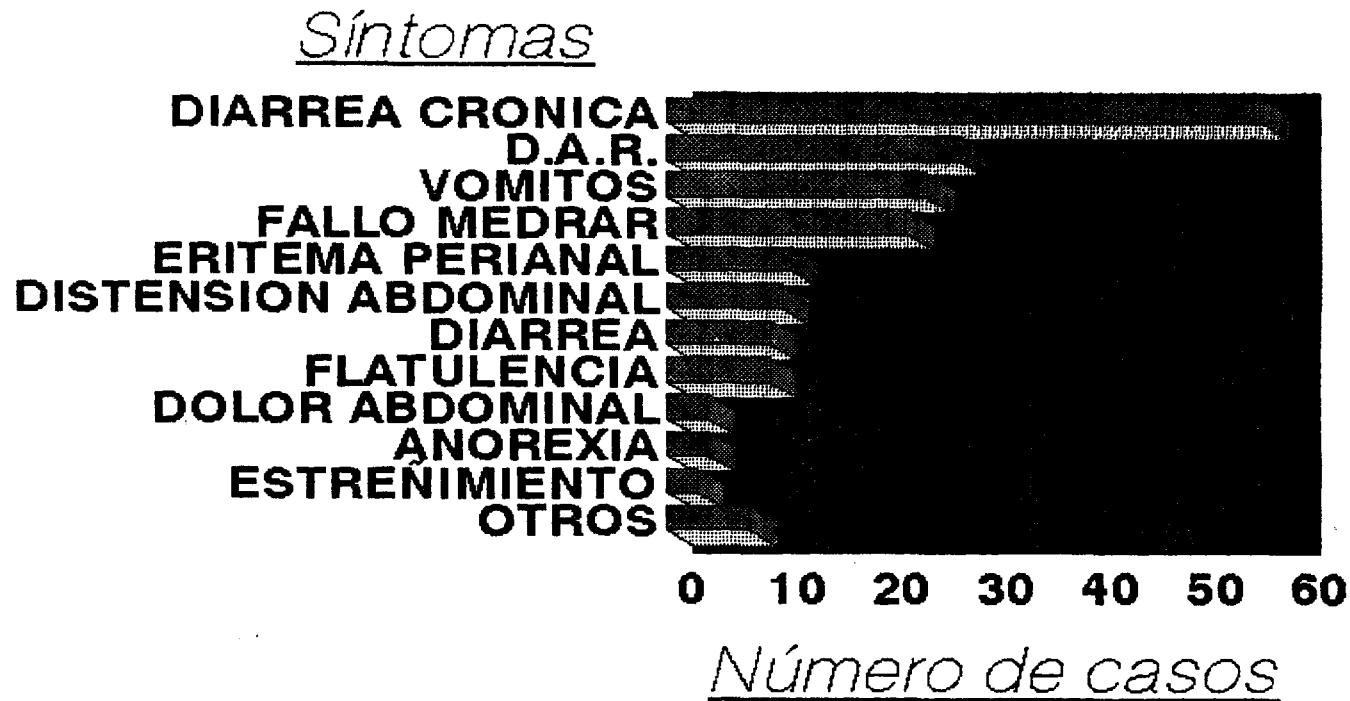
URBANO	■	152	24	10	5
RURAL	▨	139	13	5	4

GRUPOS

$n = 352$

FIGURA 12:

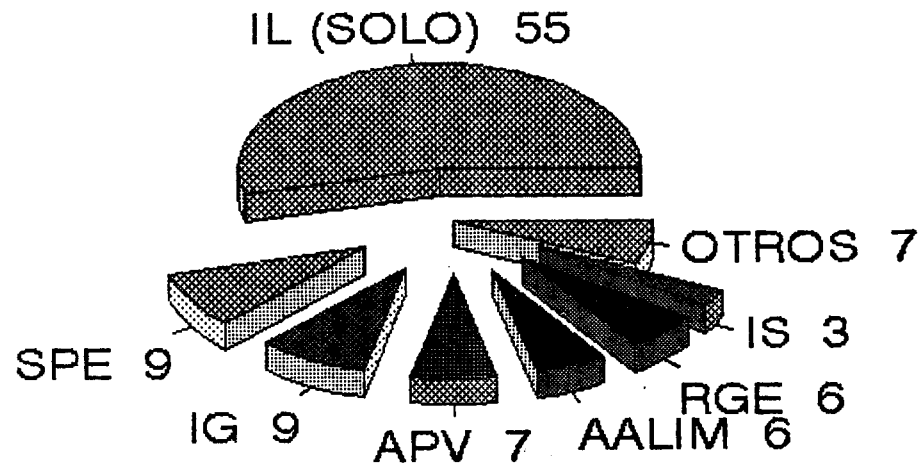
MOTIVOS DE CONSULTA INICIAL



n = 89

FIGURA 13 :

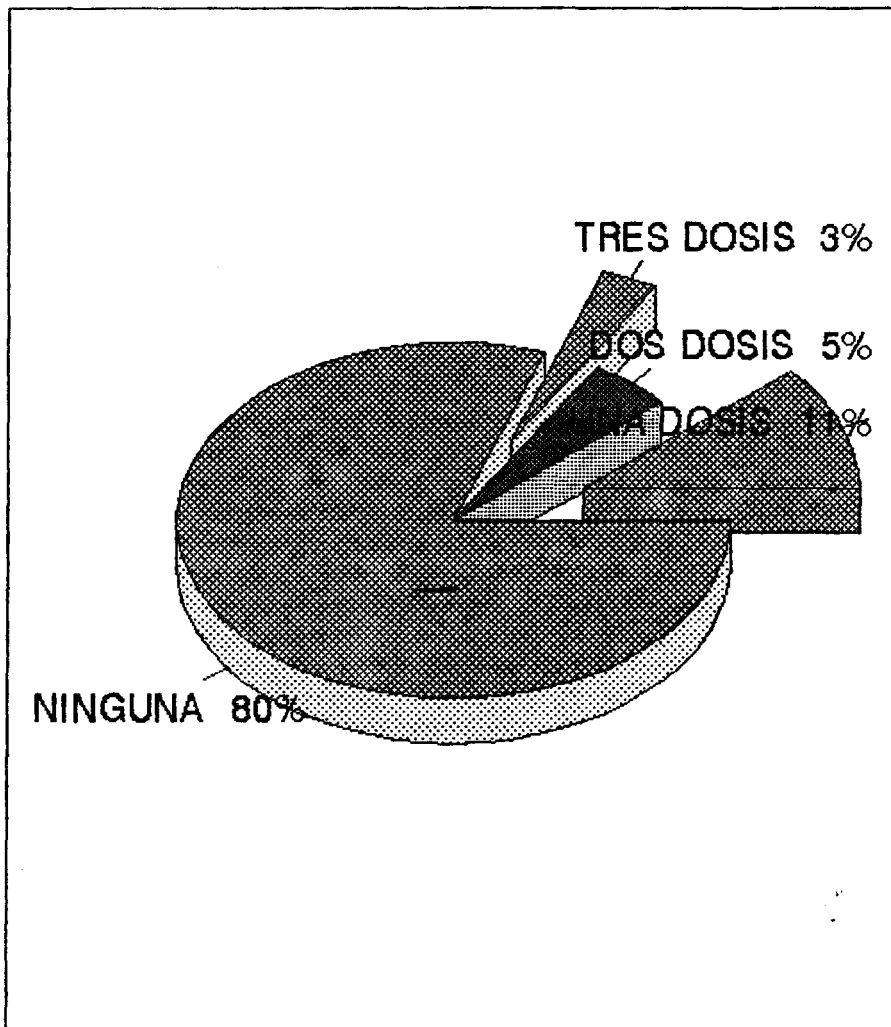
ENFERMOS : Distribución por diagnósticos



Frecuencia (n máx = 89)

FIGURA 14:

**POBLACION ESTUDIADA :
EMPLEO DE SEDACION**



n = 61

4.2.- ESTUDIOS COMPARATIVOS DENTRO DE UN MISMO

GRUPO :

4.2.1.- RESULTADOS DEL TH2E 1 Y 2 Y DIFERENCIAS ENTRE ELLOS.

En la FIGURA 15 se dibujan las curvas que unen los valores medios encontrados tras la realización del TH2E con la fórmula lactea habitual de los niños problemas (se supone la fórmula que ingería antes de entrar en el estudio) y tras la adición a la misma de lactasa comercial. Si bien gráficamente las diferencias entre ambos tests son claras estas diferencias resultan aún más evidentes cuando consideramos la curva del primer test con sus valores medios con su intervalo de confianza al 95 %, puesto que salvo para las determinaciones basales la curva del TH2E-2 se encuentra por debajo de las dos desviaciones típicas (-2 DS) de la primera curva (FIGURA 16).

Empleando el test de la t-student para datos apareados una vez que hemos demostrado inicialmente que éstos se ajustan a una distribución Normal (partiendo de la hipótesis que para aceptar que el error final sea menor al 5 % habría que exigir una $p < 0.007$). Se comprueba que existen diferencias estadísticamente significativas entre los valores obtenidos en ambas curvas a los mismos intervalos de tiempo con una $p < 0.001$ con excepción de los valores basales.

Posteriormente hemos repetido el estudio empleando la

t-Student para datos apareados aplicándola a las áreas bajo las dos curvas descritas en las determinaciones sucesivas del TH2E y se comprueba la existencia de una diferencia estadísticamente muy significativa ($p < 0.001$) como era de esperar y con unas diferencias en valores absolutos entre las áreas cubiertas por ambas curvas de $5.799,9 \pm 2.967$ partículas por millón (ppm) y por minuto.

4.2.2.- CORRELACIONES AREAS BAJO LA CURVA TH2E Y PUNTOS DE P.P.M. X HORAS.

Hemos construido un modelo de regresión múltiple entre el área bajo la curva (p.p.m. x minuto) como variable dependiente y cada uno de los valores en p.p.m. que tomaba el TH2E en cada una de las determinaciones realizadas (cada hora).

Se comprueba que no existe correlación lineal estadísticamente significativa entre el área y algunas de estas determinaciones exclusivamente y podemos concluir que no se puede ajustar dichos valores del área a una recta aunque no descartamos que sí pudiera explicarse mediante el ajuste a una curva.

En esta recta de regresión múltiple han influido todas las determinaciones en todos los tiempos ($p < 0.001$) con excepción de los valores obtenidos a nivel basal y a las 6 horas ($p = 0.058$ y $p = 0.55$ respectivamente) y en la segunda prueba del TH2E con la adición de lactasa comercial no ha influido las determinaciones a los 360 minutos ($p =$

0.29).

4.2.3.- CORRELACIONES SIMPLES BMD / EDAD, PESO, TALLA Y SUPERFICIE CORPORAL.

Hemos realizado estudios de correlación lineal en la población total y en cada uno de los posibles subgrupos realizados en función del sexo y el tipo de tratamiento dietético seguido por estos niños.

En todos ellos se comprobó la existencia de una correlación lineal directa muy significativa en la mayoría de los casos entre la BMD y la edad así como en el resto de los parámetros antropométricos registrados (peso, talla y superficie corporal) con un coeficiente de correlación de Pearsons estadísticamente significativo, tanto cuando se consideró toda la población estudiada, como en cada uno de los grupos en los que se ha dividido la población en estudio.

En la TABLA XI se detallan los coeficientes de correlación de Pearsons ("r"), el valor de la "t" de Studens así como la significación estadística de dicha correlación ("p").

En este modelo de regresión lineal lo que se pretende es demostrar como se ajusta la distribución a una recta de regresión y como de bueno es este modelo de variabilidad.

4.2.4.- CORRELACIONES BMD / TH2E1 Y DIFTH2E.

Hemos intentado establecer si hubiera algún tipo de relación entre las variable BMD con el área bajo la curva de los test de hidrógeno realizados y con la diferencia de las areas de los mismos en los mismos niños a los que se les hubiera realizado todo el estudio completo

Se concluye que se trata de variables totalmente independientes ($p = 0.796, 0.983$ y 0.91 respectivamente).

4.2.5.- REGRESIONES MULTIPLES DEL BMD EN CADA GRUPO.

Al realizar un modelo de regresión múltiple entre la variable dependiente BMD y las independientes edad, peso, talla y SC mediante un método de selección paso a paso (método de Stepwise), encontramos que para el grupo A o grupo control y en varones la primera variable seleccionada es la altura, la cual explica por sí sola el 72.32 % de la variabilidad de la BMD ($p < 0.0001$). Posteriormente se seleccionó la variable peso, la cual sumada a la anterior y de forma progresiva explicaba el 74,23 % de la variabilidad de la BMD ($p < 0.01$).

Una vez que estas dos variables habían formado parte de la ecuación de regresión las otras variables no resultaban significativas, es decir no aportaban más información en presencia de las anteriores y los valores de la BMD no se podían predecir más exactamente.

Empleando el mismo método y planteamiento se obtuvo la siguiente tabla de resultados finales (TABLA XII).

Se han considerado aquellas variables con significación estadística en la recta de regresión múltiple, en los casos de haber dos variables, se considera que la suma de esta a la anterior es la que explicaría el porcentaje respectivo de la variable dependiente (BMD).

Las demás variables que no aparecen se suponen que una vez conocidas las anteriores referidas su incorporación no aporta nada con significación estadística, considerándose el límite mínimo en el $p = 0.05$.

4.2.6.- TABLAS Y FIGURAS.

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
 IV.- RESULTADOS

TABLA XI : RECTAS DE REGRESION EN CADA GRUPO					
GRUPO	SEXO	RECTA	r	r2	p =
0		0.411+0.0282*E 0.384+0.0088*P 0.04 +0.0047*T	0.805 0.834 0.822	0.648 0.695 0.676	0.000 0.000 0.000
0	H	0.438+0.0228*E 0.410+0.0074*P 0.118+0.004 *T	0.811 0.840 0.850	0.658 0.706 0.723	0.000 0.000 0.000
0	M	0.387+0.0336*E 0.364+0.0099*P 0.033+0.0055*T	0.831 0.846 0.831	0.691 0.716 0.691	0.000 0.000 0.000
1		0.373+0.0282*E 0.296+0.0119*P 0.277+0.0022*T	0.817 0.834 0.584	0.667 0.678 0.341	0.000 0.000 0.000
1	H	0.385+0.0255*E 0.313+0.0107*P 0.352+0.0015*T	0.818 0.852 0.467	0.67 0.727 0.218	0.000 0.000 0.038
1	M	0.346+0.0371*E 0.177+0.0215*P 0.078+0.0043*T	0.832 0.839 0.867	0.662 0.704 0.715	0.000 0.000 0.000
2		0.366+0.0351*E 0.345+0.0111*P -0.0005+0.0051*T	0.843 0.884 0.861	0.71 0.782 0.742	0.000 0.000 0.000
2	H	0.438+0.0194*E 0.404+0.0075*P 0.216+0.0030*T	0.736 0.692 0.695	0.541 0.479 0.483	0.010 0.018 0.018
2	M	0.317+0.0451*E 0.338+0.0119*P -0.071+0.0059*T	0.936 0.931 0.94	0.876 0.866 0.883	0.000 0.000 0.000

(NOTAS AL FINAL DE LA TABLA)

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodriguez
 IV.- RESULTADOS

TABLA X (CONTIN.): RECTAS DE REGRESION EN CADA GRUPO					
GRUPO	SEXO	RECTA	r	r	p =
3		0.411+0.0298*E	0.800	0.640	0.000
		0.397+0.0097*P	0.861	0.742	0.000
		0.073+0.0046*T	0.836	0.698	0.000
3	H	0.481+0.0146*E	0.75	0.562	0.032
		0.47 +0.0052*P	0.667	0.444	0.071
		0.324+0.0022*T	0.672	0.452	0.068#
3	M	0.361+0.0415*E	0.937	0.879	0.002
		0.395+0.0107*P	0.925	0.855	0.003
		-0.035+0.0058*T	0.971	0.943	0.000
4		0.3+0.0448*E	0.909	0.826	0.001
		0.269+0.0131*P	0.96	0.921	0.000
		-0.079+0.0056*T	0.899	0.808	0.001
4	H	0.350+0.0332*E	0.725	0.526	0.484#
		0.245+0.0135*P	0.9	0.81	0.287#
		0.002+0.0047*T	0.746	0.557	0.464#
4	M	0.28 +0.0478*E	0.941	0.885	0.005
		0.285+0.0128*P	0.972	0.945	0.001
		-0.073+0.0057*T	0.926	0.857	0.008

NOTAS : "r" = coeficiente de correlación de Pearson.
 "r²" = coeficiente de determinación. El cual nos va a informar acerca de la variabilidad de la BMD explicada en cada caso concreto por cada variable independiente (E,P,T).

La variable dependiente en todos los casos siempre es BMD (densidad mineral ósea).

E = edad ; P = peso ; T = talla

= no significativo

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
 IV.- RESULTADOS

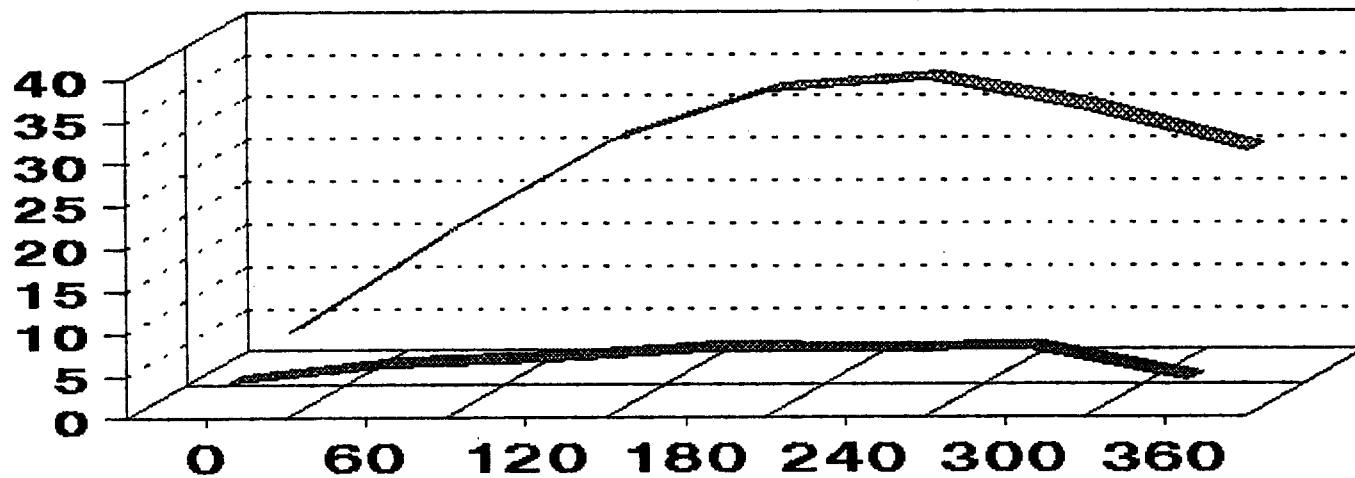
TABLA XI : ESTUDIO DE REGRESION MULTIPLE DE LA BMD					
GRUPO	SEXO	n	PARAMETRO	EXPLICACION %	P <
0	TOTAL	291	PESO	69.52	0.0001
			ALTURA	71.1	0.0005
0	H	147	ALTURA	72.32	0.0001
			PESO	74.24	0.005
0	M	144	PESO	71.61	0.0001
			EDAD	72.94	0.01
1	TOTAL	37	SUP.CORP.	70.01	0.0001
1	H	20	SUP.CORP.	73.37	0.0001
1	M	17	ALTURA	71.12	0.0001
2	TOTAL	24	SUP.CORP.	80.53	0.0001
2	H	11	EDAD	54.1	0.01
2	M	13	SUP.CORP.	88.61	0.0001
			EDAD	92.47	0.05
3	TOTAL	15	SUP.CORP.	79.51	0.0001
3	H	8	EDAD	56.19	0.05
3	M	7	ALTURA	94.34	0.0005
4	TOTAL	9	PESO	92.08	0.0001
4	H	3	?		N.S.
4	M	6	PESO	94.47	0.005

NOTAS : SUP.CORP = SUPERFICIE CORPORAL
 N.S. = NO SIGNIFICATIVO

FIGURA 15:

**RELACION DE VALORES MEDIOS DE H2
ESPIRADO TRAS INGESTA DE LECHE**

Valores medios de H2 espirado en p.p.m.



Tiempo en minutos

Ingesta de leche

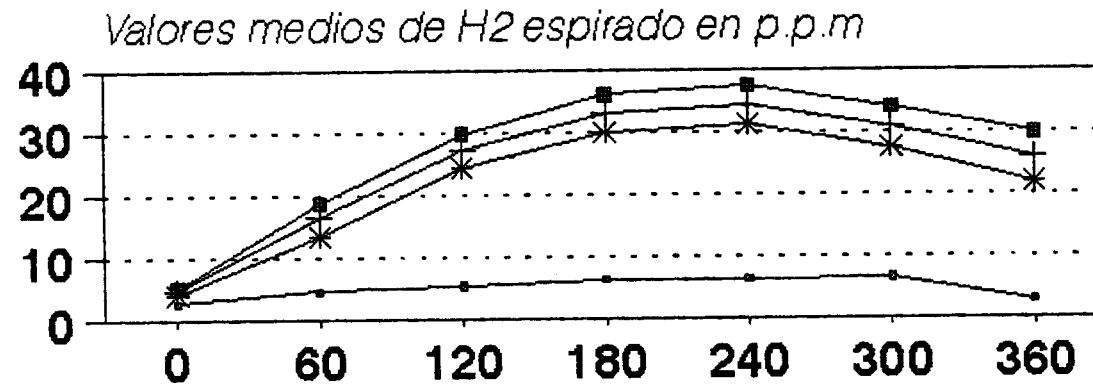
n = 72

■ Con lactasa

▨ Entera

FIGURA 16:

**RELACION DE VALORES MEDIOS DE H2
ESPIRADO TRAS INGESTA DE LECHE**



Con lactasa	←	2,74	4,59	5,33	6,41	6,39	6,54	2,9
Entera	+	4,6	16,56	27,13	33,1	34,42	30,84	25,96
- 2DS	*	4,11	13,46	24,39	30,02	31,23	27,53	21,99
+ 2DS	■	5,09	18,79	29,87	36,17	37,61	34,15	29,95

n = 72

Tiempo en minutos

4.3.- ESTUDIOS COMPARATIVOS ENTRE DIFERENTES GRUPOS :

4.3.1.- COMPARACION DE SEXO, MEDIO, EDAD, PESO, TALLA Y
SUPERFICIE CORPORAL DE CADA GRUPO :

Inicialmente hemos aplicado el Test de Kruskall-Wally para variables cuantitativas (edades, peso, talla, SC) para comprobar que si los grupos a comparar eran o no homogéneos respecto a sus medias.

Se aplicó el test de la Chi-cuadrado para la comparación de grupos independientes, para confirmar si los grupos establecidos "a priori" en el apartado de Material y Métodos eran homogéneos para las variables cualitativas (sexo y medio geográfico).

De los resultados de estos test se obtuvieron como conclusiones que no existían diferencias estadísticamente significativas en función del sexo y el grupo ni en función del medio y el grupo y que por tanto, nuestros grupos son homogéneos respecto al sexo y medio, pero no respecto a la edad y otras variables íntimamente relacionadas con ella como son el peso, la altura y la superficie corporal (TABLAS XIII, XIV y XV).

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
 IV.- RESULTADOS

TABLA XIII : POBLACION DE ESTUDIO POR GRUPO Y SEXO

GRUPO / SEXO	MUJERES	HOMBRES	TOTAL
CONTROL (A) %	144 40.9	147 41.8	291 82.7
IL (B) %	30 8.5	31 8.8	61 17.3
TOTAL %	174 49.4	178 50.6	352 100

TABLA XIV : TABLA DE CONTIGENCIA DE LA CHI-2 GRUPO/SEXO

GRUPO	SEXO	HOMBRE	MUJER	TOTAL
0	frecuencia	144	147	291
	fr esperada	13.8	147.2	
	% total	40.9	41.8	82.7
	% del grupo	49.5	50.5	
	% del sexo	82.8	88.6	
1	frecuencia	17	20	37
	fr esperada	18.3	18.7	
	% total	4.8	5.7	10.5
	% del grupo	45.9	54.1	
	% del sexo	9.8	11.2	
2	frecuencia	13	11	24
	fr esperada	11.9	12.1	
	% total	3.7	3.1	6.8
	% del grupo	54.2	45.8	
	% del sexo	7.5	6.2	
TOTAL	frecuencia	174	178	352
	%	49.4	50.6	100

CHI-CUADRADO = 0.40 con 2 grados de libertad
 p = 0.821. NIVEL NO SIGNIFICATIVO.

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
 IV.- RESULTADOS

TABLA XV : TABLA DE CONTIGENCIA DE LA CHI-2 GRUPO / MEDIO				
GRUPO	SEXO	URBANO	RURAL	TOTAL
0	frecuencia	152	139	291
	fr esperada	157.9	133.1	
	% total	43.2	39.5	82.7
	% del grupo	52.2	47.8	
	% del sexo	79.6	86.3	
1	frecuencia	24	13	37
	fr esperada	20.1	16.9	
	% total	6.8	3.7	10.5
	% del grupo	64.9	35.1	
	% del sexo	12.6	8.1	
2	frecuencia	15	9	24
	fr esperada	13.0	11.0	
	% total	4.3	2.6	6.8
	% del grupo	62.5	37.5	
	% del sexo	7.9	5.6	
TOTAL	frecuencia	191	161	352
	%	54.3	45.7	100

CHI-CUADRADO = 2.81 con 2 grados de libertad
 p = 0.246 NIVEL NO SIGNIFICATIVO.

Este mismo test se repitió posteriormente desdoblado el grupo B2 en los dos en los cuales los habíamos dividido anteriormente en el apartado de material volviéndose a confirmar los resultados referidos anteriormente cuando se les consideró en conjunto (TABLAS XVI y XVII).

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
 IV.- RESULTADOS

TABLA XVI : TABLA DE CONTIGENCIA DE LA CHI-2 GRUPO / SEXO				
GRUPO	SEXO	MUJER	HOMBRE	TOTAL
0	frecuencia	144	147	291
	fr esperada	143.2	147.8	
	% total	37.9	38.7	76.6
	% del grupo	49.5	50.5	
	% del sexo	77.0	76.2	
1	frecuencia	17	20	37
	fr esperada	18.2	18.8	
	% total	4.5	5.3	9.7
	% del grupo	45.9	54.1	
	% del sexo	9.1	10.4	
3	frecuencia	7	8	15
	fr esperada	7.4	7.6	
	% total	1.8	2.1	3.9
	% del grupo	46.7	53.3	
	% del sexo	3.7	4.1	
4	frecuencia	6	3	9
	fr esperada	4.4	4.6	
	% total	1.6	0.8	2.4
	% del grupo	66.7	33.3	
	% del sexo	3.2	1.6	
5	frecuencia	13	15	28
	fr esperada	13.8	14.2	
	% total	3.4	3.9	7.4
	% del grupo	46.4	53.6	
	% del sexo	7.0	7.8	
TOTAL	frecuencia	187	193	380
	%	49.2	50.8	100

CHI-CUADRADO = 1.39 con 4 grados de libertad
 p = 0.846 NIVEL NO SIGNIFICATIVO además los resultados no son válidos al haber dos grupos con frecuencia esperadas menor al 5 %.

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
 IV.- RESULTADOS

TABLA XVII: TABLA DE CONTIGENCIA DE LA CHI-2 GRUPO / MEDIO				
GRUPO	SEXO	URBANO	RURAL	TOTAL
0	frecuencia	152	139	291
	fr esperada	156.3	134.7	
	% total	40.4	37.0	77.4
	% del grupo	52.2	47.8	
	% del sexo	75.2	79.9	
1	frecuencia	24	13	37
	fr esperada	19.9	17.1	
	% total	6.4	3.5	9.8
	% del grupo	64.9	35.1	
	% del sexo	11.9	7.5	
3	frecuencia	10	5	15
	fr esperada	8.1	6.9	
	% total	2.7	1.3	4.0
	% del grupo	66.7	33.3	
	% del sexo	5.0	2.9	
4	frecuencia	5	4	9
	fr esperada	4.8	4.2	
	% total	1.3	1.1	2.4
	% del grupo	55.6	44.4	
	% del sexo	2.5	2.3	
5	frecuencia	11	13	24
	fr esperada	12.9	11.1	
	% total	2.9	3.5	6.4
	% del grupo	45.8	54.2	
	% del sexo	5.4	7.5	
TOTAL	frecuencia	202	174	376
	%	53.7	46.3	100

CHI-CUADRADO = 3.73 con 4 grados de libertad

p = 0.445 NIVEL NO SIGNIFICATIVO además los resultados no son



válidos al haber dos grupos con frecuencia esperadas menor al 5 %.

Hay 4 casos del grupo 5 en donde su procedencia al ser dudosa, así como su colaboración se han considerados como valores no validos.

4.3.2.- ESTUDIOS COMPARATIVOS DE LA BMD ENTRE GRUPOS:

4.3.2.1.- ESTUDIO COMPARATIVO DE LOS GRUPOS A Y B.

Aplicando el test de t-Student para datos independientes en las dos muestras, suponiendo que las variables siguen una distribución normal, se obtuvo la siguiente tabla de resultados:

TABLA XVIII : COMPARACION DE LA BMD GRUPO CONTROL E INTOLERANTES A LA LACTOSA.

POBLACION TOTAL	n	MEDIA	STD	p =
GRUPO CONTROL	291	0.631	0.126	0.000
GRUPO IL	61	0.523	0.126	

Aplicando a estos mismos grupos el test de anova de análisis de la varianza para grupos independientes, considerando la variable grupo como la varianza y la edad como covarianza los resultados son :

Efecto de la variable edad p = 0.000

Efecto de la variable grupo p = 0.057 (No

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
IV.- RESULTADOS

Significativo).

Se repitió el mismo test de anova de análisis de la varianza con el peso y altura como covarianzas, obteniéndose idénticos resultados : Las diferencias existentes entre los grupos era dependiente de la diferencias de peso y altura y no al hecho de pertenecer al grupo control o ser malabsorbedor de lactosa.

Se procedió a repetir el test considerando cada sexo como grupos independientes unos de otros. Los resultados aparecen descritos en las tablas siguientes:

TABLA XIX : COMPARACION DE LA BMD EN NIÑAS CONTROLES E INTOLERANTES A LA LACTOSA.

MUJERES	n	MEDIA	STD	p =
GRUPO CONTROL	144	0.648	0.145	0.000
GRUPO IL	30	0.530	0.153	

Aplicando la edad, peso y altura como covarianza se obtuvo las mismas conclusiones descritas en el grupo general : las diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de niñas eran debidos a las diferentes edades, pesos y tallas de las mismas.

TABLA XX: COMPARACION DE LA BMD EN NIÑOS CONTROLES E INTOLERANTES A LA LACTOSA.

HOMBRES	n	MEDIA	STD	p =
GRUPO CONTROL	147	0.614	0.101	0.000
GRUPO IL	31	0.517	0.095	

En los varones en cambio cuando se adoptó la edad

y el peso como covarianza persistían las diferencias entre los grupos establecidos ($p = 0.006$ y $p = 0.033$ respectivamente).

4.3.2.2.- ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LOS GRUPOS A-B1-B2.

Aplicando el test de Análisis de la Varianza para grupos independientes, considerando los grupos de estudio A (o grupo control), B1 (grupo de niños en tratamiento con dieta exenta de lactosa) y B2 (grupo de niños que consumen derivados lácteos previo tratamiento con lactasa) y queriendo comprobar si hay diferencias en la densidad de masa ósea (BMD) como parámetro de mineralización ósea más fiable entre los diferentes grupos establecidos obtenemos los siguientes resultados:

TABLA XXI: COMPARACION DE LA BMD ENTRE LOS GRUPOS

GRUPO	BMD MEDIA	S.D.	n
A	0.631	0.126	291
B1	0.475	0.089	37
B2	0.597	0.139	24

El test resulta estadísticamente muy significativo con un valor de "F = 26.37" ($p < 0.001$). (FIGURA 17)

Se aplicó el test de "Anova" para análisis de la covarianza, siendo la edad la covarianza, y en él se comprobó que existían diferencias entre los grupos con una $p = 0.026$.

Posteriormente y para confirmar la razón de estas diferencias entre las tres grupos aplicamos el Test de Newman-Keuls de Comparaciones Múltiples y obtenemos como

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
IV.- RESULTADOS

resultado que :

* Existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.005$) entre el BMD del Grupo A o grupo control y la BMD del Grupo B1 de niños con dietas exentas en lactosa.

* Existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre el BMD del Grupo B2 de niños en tratamiento con lactasa comercial y la BMD del grupo B1 de niños con dietas exentas en lactosa.

* No existen diferencias estadísticamente significativas entre el BMD del Grupo A o grupo control y la BMD del Grupo B2 de niños que consumen Kerulac (R).

Para profundizar en el estudio de la masa ósea en estos grupos se repitió este mismo procedimiento estadístico considerando el valor "SEXO" y comparando los varones de los grupos anteriores entre sí :

TABLA XXII: COMPARACION DE LA MASA OSEA EN NIÑOS

GRUPO	BMD MEDIA	S.D.	n
A	0.614	0.101	147
B1	0.494	0.094	20
B2	0.557	0.086	11

Se volvieron a confirmar los mismos resultados anteriores con, diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos con un valor de la "F" = 13.69 ($p < 0.001$), a expensas de las diferencias existentes entre los valores del BMD de los varones del

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
IV.- RESULTADOS

Grupo Control (A) respecto al del grupo B1 ($p < 0.05$)

Aplicando el mismo estudio con respecto a las mujeres los resultados que se obtuvieron fueron los siguientes :

TABLA XXIII: COMPARACION DE LA MASA OSEA EN NIÑAS

GRUPO	BMD MEDIA	S.D.	n
A	0.648	0.145	144
B1	0.452	0.080	17
B2	0.632	0.167	13

Se confirman idénticos resultados a los descritos para el grupo general sin distinción de sexos con un valor "F" = 14.46 ($p < 0.001$).

4.3.2.3.- ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LOS GRUPOS A-B1-B2A-B2B.

Para concretar aún más hasta que punto el consumo o no de lácteos y derivados habían influido en el valor final del BMD volvimos a repetir dicho estudio considerando ahora 4 grupos, resultando el B1A y B2B como consecuencia de la división del B2 descrito en el apartado de material.

Al comparar los grupos entre sí mediante el Análisis de la Varianza, cuyos valores de referencia son (FIGURA 18):

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
IV.- RESULTADOS

TABLA XXIV: COMPARACION DE LA BMD EN LOS DIFERENTES GRUPOS

GRUPO	BMD MEDIA	S.D.	n
A	0.631	0.126	291
B1	0.475	0.089	37
B2A	0.626	0.129	15
B2B	0.551	0.150	9

En el resultado del estudio se comprueba que para un valor de "F" = 18.32 existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.001$) entre estos grupos así definidos, posteriormente para comprobar qué grupos son los responsables de estas diferencias aplicamos a éstos el Test de Newman-Keuls de Comparaciones Múltiples obteniendo como resultados que:

* Se repite el resultado de que existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.005$) entre la BMD del Grupo A o grupo control y la BMD del Grupo B1 de niños con dietas exentas en lactosa.

* Existen diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre la BMD del Grupo B2A de niños en tratamiento con lactasa comercial durante un periodo de tiempo superior al año y la BMD del grupo B1 de niños con dietas exentas en lactosa.

* No existen diferencias estadísticamente significativas entre la BMD del Grupo A o grupo control y la BMD de los Grupos B2A y B2B ni tampoco entre el BMD del Grupo B2B y la BMD de los Grupos B2A ni B1.

Identicos resultados se obtuvieron cuando se

introdujo el sexo dentro del estudio comparativo.

Al igual que en el apartado anterior se aplicó el test de "Anova" para análisis de la covarianza, siendo la edad la covarianza, para descartar la influencia de la misma, y en él se comprobó que aún existían diferencias estadísticamente significativa entre los grupos ($p = 0.042$).

4.3.2.4.- ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE TODOS LOS GRUPOS PARA INTERVALOS DE EDAD :

Para concretar el estudio comparativo de la BMD en los diferentes grupos establecidos según el tratamiento dietético seguido con el objetivo de comprobar si existían diferencias estadísticamente significativas entre ellas, hemos realizado un análisis de la varianza de comparación múltiple de dos factores grupo y edad, considerando que el factor edad tiene 4 niveles, agrupando los valores de dicha variable en intervalos similares con un número de individuos suficiente como para establecer comparaciones entre ellos (1 a 4, 4 a 7, 7 a 9 y 9 a 14 años respectivamente) y el factor grupo con 3 niveles en función de la pertenencia a los grupos ya establecidos.

El análisis se describen en las TABLAS XXV

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
 IV.- RESULTADOS

TABLA XXV: COMPARACION DE LA BMD ENTRE LOS GRUPOS E INTERVALOS DE EDAD.

EDAD GRUPOS (años)		CONTROL A	IL + LSL B1	IL + LACTASA B2	p =
>= 1 < 4 AÑOS (n=88)	A	(54)			0.002
	B1	< 0.05	(27)		
	B2	NS	NS	(7)	
>= 4 < 7 AÑOS (n=79)	A	(66)			0.566
	B1	NS	(6)		
	B2	NS	NS	(7)	
>= 7 < 9 AÑOS (n=84)	A	(75)			0.141
	B1	NS	(3)		
	B2	NS	NS	(6)	
>= 9 < 14 AÑOS (n=101)	A	(96)			0.637
	B1	NS	(1)		
	B2	NS	NS	(4)	
n TOTAL (GRUPO)		291	37	24	0.010

NOTAS : Entre parentesis se incluye el valor de "n" en cada subgrupo.

NS = No significativo.

Hemos repetido el mismo análisis considerando ahora los cuatro grupos (TABLA XXVI):

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
IV.- RESULTADOS

TABLA XXVI: COMPARACION DE LA MASA OSEA EN INTERVALOS DE EDAD Y SEGUN TRATAMIENTO DIETETICO SEGUIDO.

EDAD GRUPOS (años)		CONTROL A	IL + LSL B1	IL + LACTASA		p =
				B2A	B2B	
>= 1 < 4 AÑOS (n=88)	A	(54)				0.004
	B1	< 0.05	(27)			
	B2A	NS	NS	(4)		
	B2B	NS	NS	NS	(3)	
>= 4 < 7 AÑOS (n=79)	A	(66)				0.381
	B1	NS	(6)			
	B2A	NS	NS	(4)		
	B2B	NS	NS	NS	(3)	
>= 7 < 9 AÑOS (n=84)	A	(75)				0.030
	B1	NS	(3)			
	B2A	NS	< 0.05	(4)		
	B2B	NS	NS	NS	(2)	
>= 9 < 14 AÑOS (n=101)	A	(96)				0.617
	B1	NS	(1)			
	B2A	NS	NS	(3)		
	B2B	NS	NS	NS	(1)	
n TOTAL (GRUPO)		291	37	15	9	0.010

NOTAS : Entre parentesis se incluye el valor de "n" en cada subgrupo.

NS = No significativo

4.3.2.5.- ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE LOS GRUPOS A Y B DE EDAD
 DE 1 A 4 AÑOS :

Hemos aplicado la t-Student para 2 grupos independientes considerando la muestra de la población control (Grupo A) e intolerante a la lactosa (Grupo B) formado por los niños de ambos grupos menores de 4 años, puesto que es el único intervalo de edad con número de casos suficiente y con significación estadística demostrada en el apartado anterior. Se suponen igualdad de varianzas.

Los resultados se describen en la TABLA XXVII y FIGURA 19:
 TABLA XXVII: COMPARACION DE LA BMD EN NIÑOS DE 1 A 4 AÑOS
 CONTROLES E INTOLERANTES A LA LACTOSA.

POBLACION TOTAL	n	MEDIA	STD
GRUPO CONTROL	54	0.497	0.072
GRUPO IL	34	0.446	0.062
p = 0.001			

Estos resultados son puesto de manifiesto de forma más evidente cuando describimos ambos grupos por una recta de regresión lineal representativa de los mismos en este intervalo de edad (FIGURA 20).

$$\text{BMD (Grupo A)} = 0.317 + 0.067 * \text{Edad} \quad "r" \text{ Pearson's} = 0.751$$

$$\text{BMD (Grupo B)} = 0.367 + 0.032 * \text{Edad} \quad "r" \text{ Pearson's} = 0.439$$

Aplicando el mismo test anterior para cada uno de los sexos (FIGURA 21). Los resultados se describen en las siguientes tablas:

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
IV.- RESULTADOS

TABLA XXVIII: COMPARACION DE LA BMD EN HOMBRES DE 1 A 4 AÑOS
CONTROLES E INTOLERANTES A LA LACTOSA.

VARONES	n	MEDIA	STD
GRUPO CONTROL	29	0.493	0.078
GRUPO IL	17	0.454	0.062
NO D.S.		p = 0.086	

TABLA XXIX: COMPARACION DE LA BMD EN MUJERES DE 1 A 4 AÑOS
CONTROLES E INTOLERANTES A LA LACTOSA.

MUJERES	n	MEDIA	STD
GRUPO CONTROL	25	0.501	0.065
GRUPO IL	17	0.438	0.064
		p = 0.004	

Posteriormente ampliamos el mismo estudio año a año (FIGURA 22):

TABLA XXX: COMPARACION DE LA BMD EN NIÑOS DE 1 A 2 AÑOS
CONTROLES E INTOLERANTES A LA LACTOSA.

DE 1 A 2 AÑOS	n	MEDIA	STD
GRUPO CONTROL	9	0.39	0.042
GRUPO IL	9	0.402	0.052

NO DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS

TABLA XXXI: COMPARACION DE LA BMD EN NIÑOS DE 2 A 3 AÑOS
CONTROLES E INTOLERANTES A LA LACTOSA.

DE 2 A 3 AÑOS	n	MEDIA	STD
GRUPO CONTROL	22	0.494	0.057
GRUPO IL	15	0.451	0.055

P < 0.05

TABLA XXXIII: COMPARACION DE LA BMD EN NIÑOS DE 3 A 4 AÑOS
CONTROLES E INTOLERANTES A LA LACTOSA.

DE 3 A 4 AÑOS	n	MEDIA	STD
GRUPO CONTROL	23	0.541	0.045
GRUPO IL	10	0.478	0.064

P < 0.005

**4.3.2.6.- ESTUDIO COMPARATIVO ENTRE TODOS LOS GRUPOS PARA
EIDADES DE 1 A 4 AÑOS :**

Hemos realizado un análisis de la varianza de dos factores : grupo y edad, considerando que el factor edad tiene 3 niveles (1 a 2, 2 a 3 y 3 a 4 años respectivamente) y la variable grupo tiene 4 niveles (grupos A, B1, B2A y B2B) con el objetivo de comprobar si existían diferencias estadísticamente significativas entre la BMD en los diferentes grupos y entre las diferentes edades año a año.

Inicialmente comprobamos que no existían diferencias estadísticamente significativas ($p < 0.05$) entre los diferentes grupos en función de la edad y que por lo tanto eran homogéneos y comparables los resultados que se obtuvieran de este estudio.

Posteriormente se hizo el estudio comparativo en su conjunto con la realización del análisis individual de un factor separado por cada uno de los niveles de la otra variable.

El análisis se describe en la siguiente tabla (TABLA XXXIII).

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
IV.- RESULTADOS

TABLA XXXIII : ANALISIS DE LA VARIANZA ENTRE GRUPOS Y EDAD

AÑOS/GRUPO	1 - 2 6.6 %	2 - 3 12.6%	3 - 4 9.5%	n X+DS	p =
A	9 .390+.042	22 .494+.057	23 .541+.045	54 .497+.072	0.001
B1	9 .402+.052	11 .453+.055	7 .462+.071	27 .438+.062	N.S.
B2A	0	2 .491+.020	2 .506+0.010	4 .498+.015	N.S.
B2B	0	2 .400+.053	1 .534	3 .445+.086	N.S.
n X+DS	18 .396+.047	36 .474+.058	33 .522+.058	88 .477+.072	0.001
p <	N.S.	0.01	0.005	0.004	0.048

En el presente estudio se analiza el 55.7 % (34 de 61 niños) de la población problema y el 25 % del total de la muestra del trabajo, lo cual nos demuestra la gran validez del mismo y su posible extrapolación de resultados al resto de las edades en caso de que estas tuvieran un número suficiente de casos.

Sólo se han considerado los menores de 4 años puesto que eran los únicos que nos permitían en razón al número de individuos por grupo y año un análisis de la varianza con significación estadística.

Como era de esperar se encontraron diferencias estadísticas entre la BMD de los diferentes grupos de edades con un valor MUY significativo ($p < 0.004$).

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
IV.- RESULTADOS

Posteriormente se comprobó la existencia de diferencias MUY significativas en la BMD de los diferentes grupos establecidos en razón a su tratamiento dietético ($p < 0.001$), por lo que se procedió al análisis individualizado de las interacciones de cada uno de los grupos respecto a los grupos de las otras variables obteniéndose las siguientes conclusiones :

- No existían interacciones entre el factor edad y grupo, es decir que el valor de uno de ellos no condicionaba el del otro, eran pues independientes.

- Las diferencias entre los grupos a las diferentes edades no significan que sean diferentes entre sí estos grupos.

- Para niños de 1 a 2 años, al haber 2 de 3 casillas vacías, no hay test de rango susceptible de emplearse para los grupos B2A y B2B.

- Empleando el test de Bartlett-Box se comprueba que no existen diferencias estadísticas entre los grupos A y B1 para las edades de 1 a 2 años.

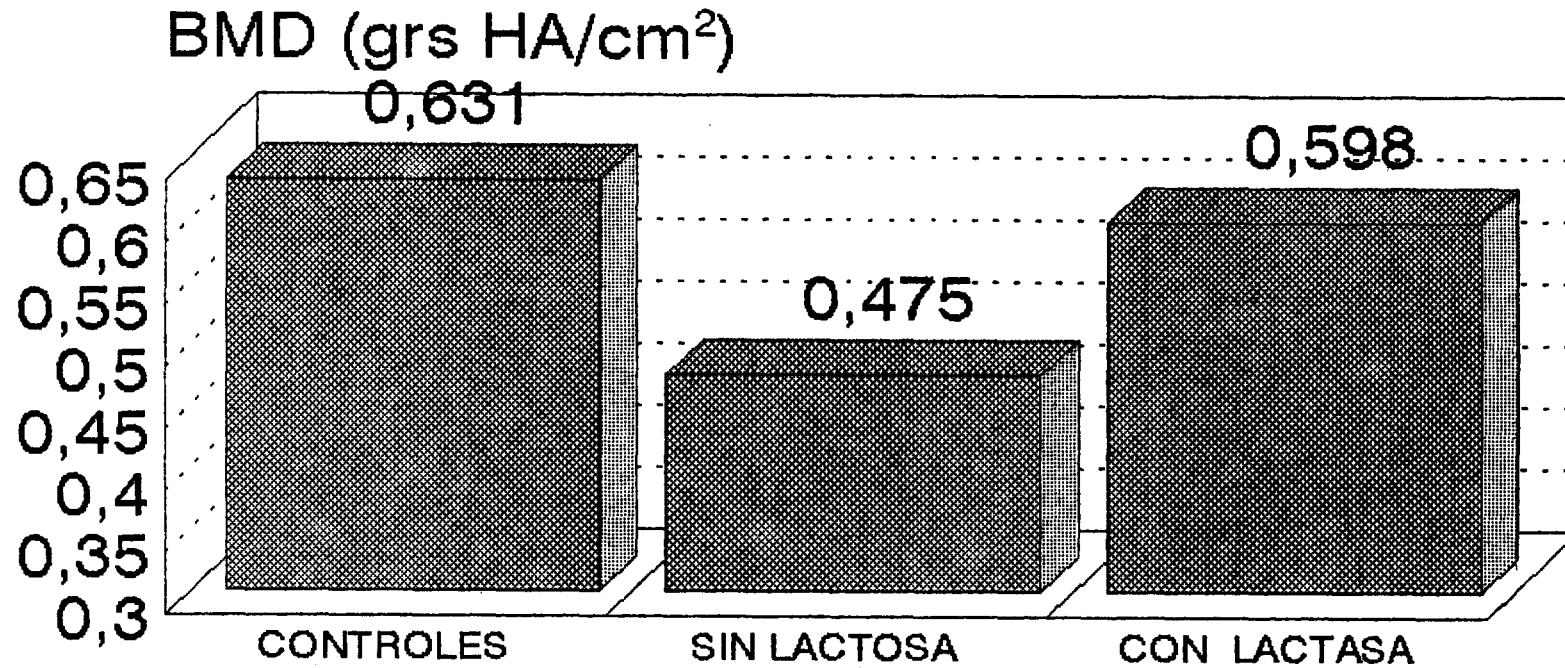
- Para edades de 2 a 3 años, se emplea el Test de Scheffe. Se comprueba que existen diferencias estadísticamente significativas entre estos grupos ($p < 0.01$). Posteriormente se compararon individualmente los grupos de forma pareada y concretamente esta diferencia era debida a la existencia de diferencias entre los grupos A y B1 y no existían entre los restantes ($p < 0.05$).

- Para edades de 3 a 4 años se vuelven a confirmar los mismos resultados y con la significación estadística indicada en la tabla.

4.3.3.- FIGURAS:

FIGURA 17:

**VALORES DE MASA OSEA EN NIÑOS CON IL (2)
MODIFICADOS TRAS DISTINTOS TRATAMIENTOS**



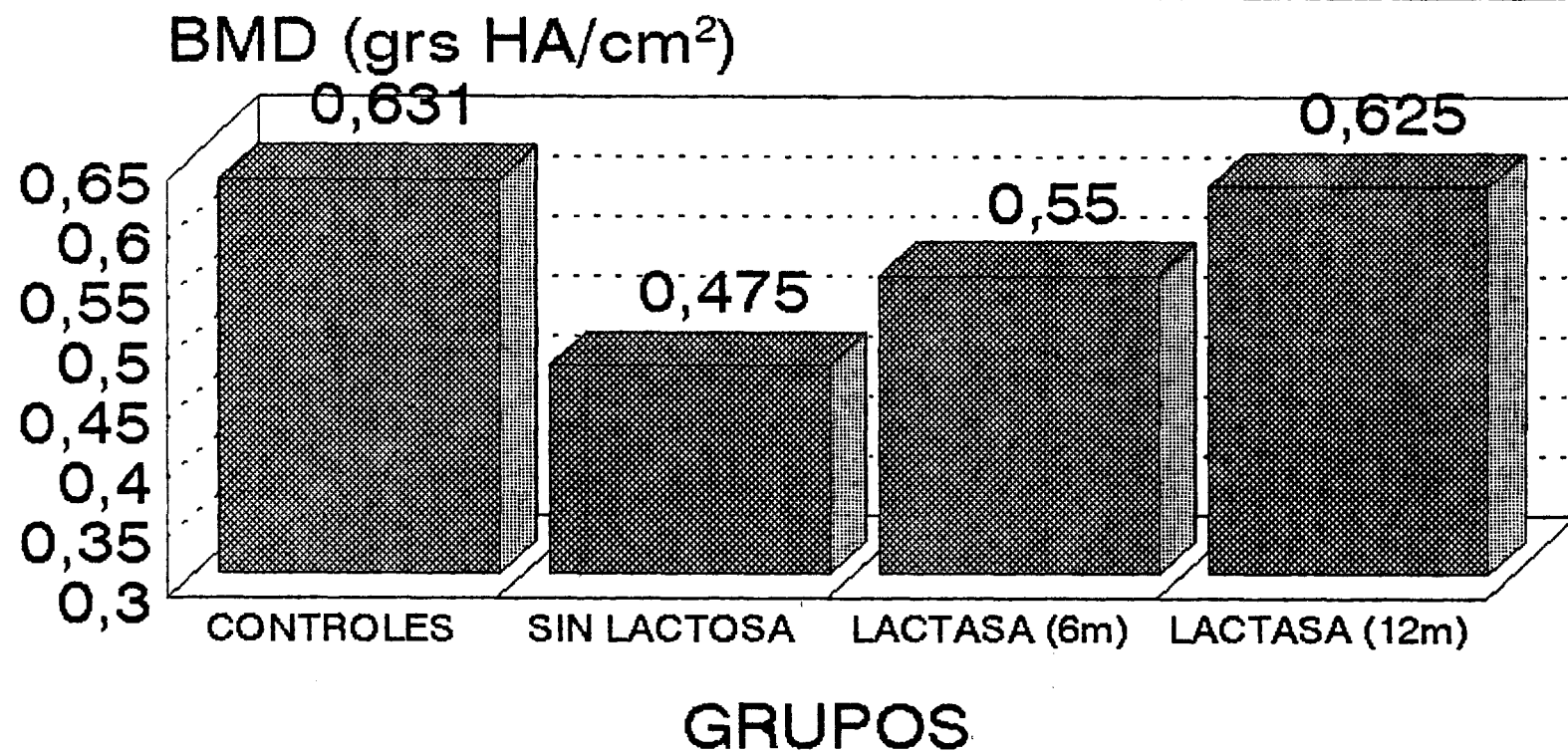
GRUPOS

IL (INTOLERANCIA A LA LACTOSA)

$p < 0.001$

FIGURA 18:

**VALORES DE MASA OSEA EN NIÑOS CON IL (1)
MODIFICADOS TRAS DISTINTOS TRATAMIENTOS**

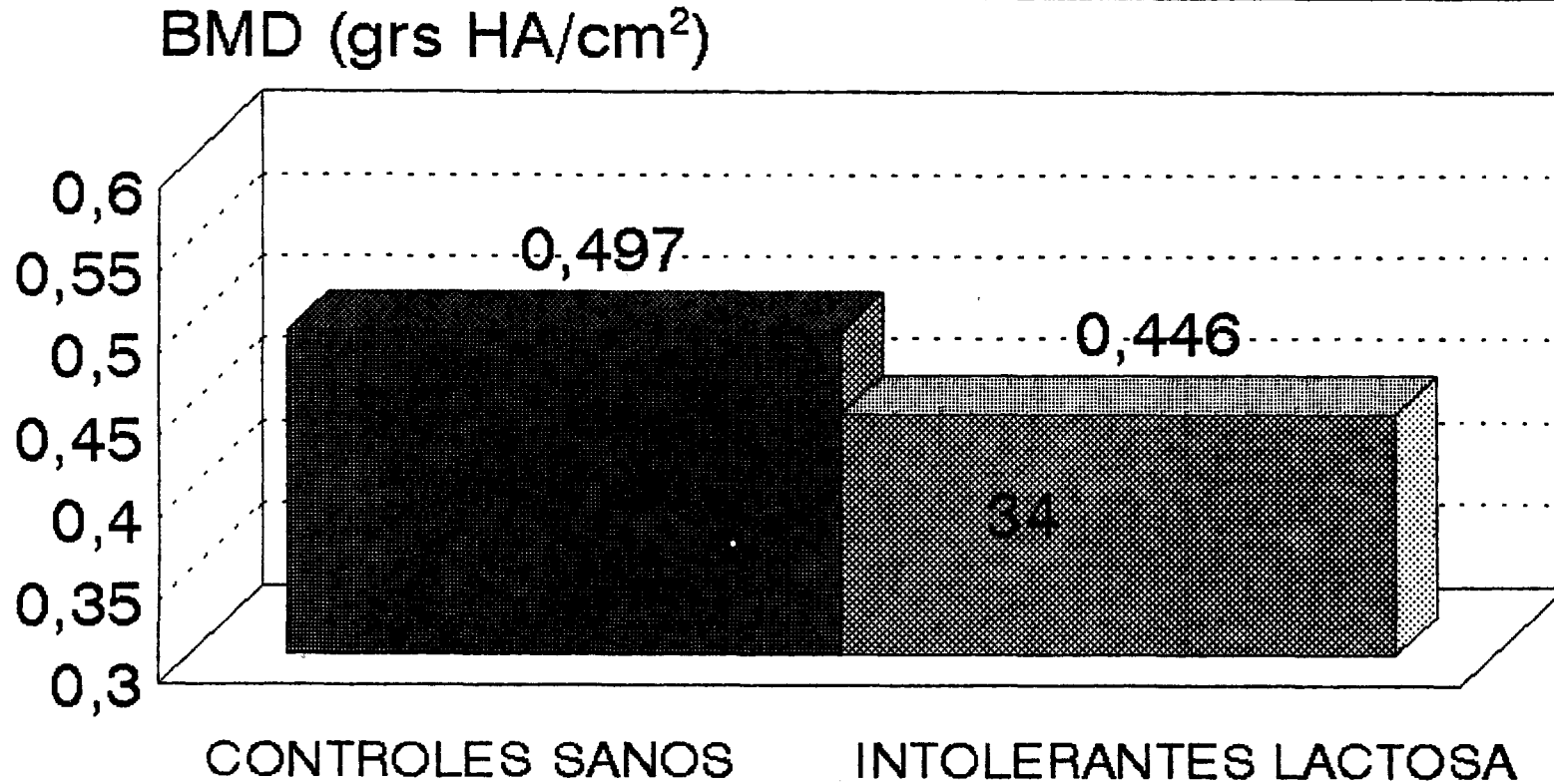


IL (INTOLERANCIA A LA LACTOSA)

$p < 0.001$

FIGURA 19:

VALORES DE MASA OSEA EN NIÑOS NORMALES Y CON INTOLERANCIA A LA LACTOSA (1-4 AÑOS)

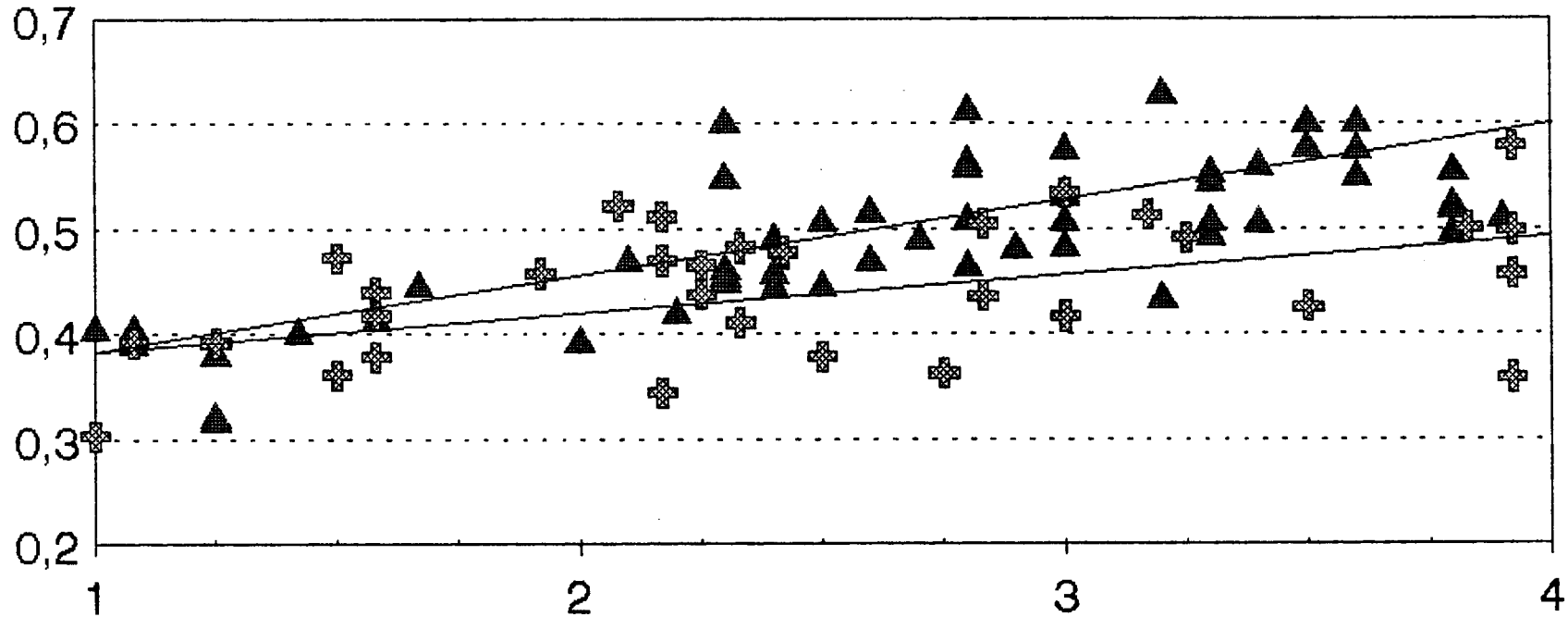


p = 0.001

FIGURA 20:

VALORES DE MASA OSEA EN NIÑOS NORMALES Y CON INTOLERANCIA A LA LACTOSA (1 - 4 AÑOS)

BMD (grs H.A./cm²)



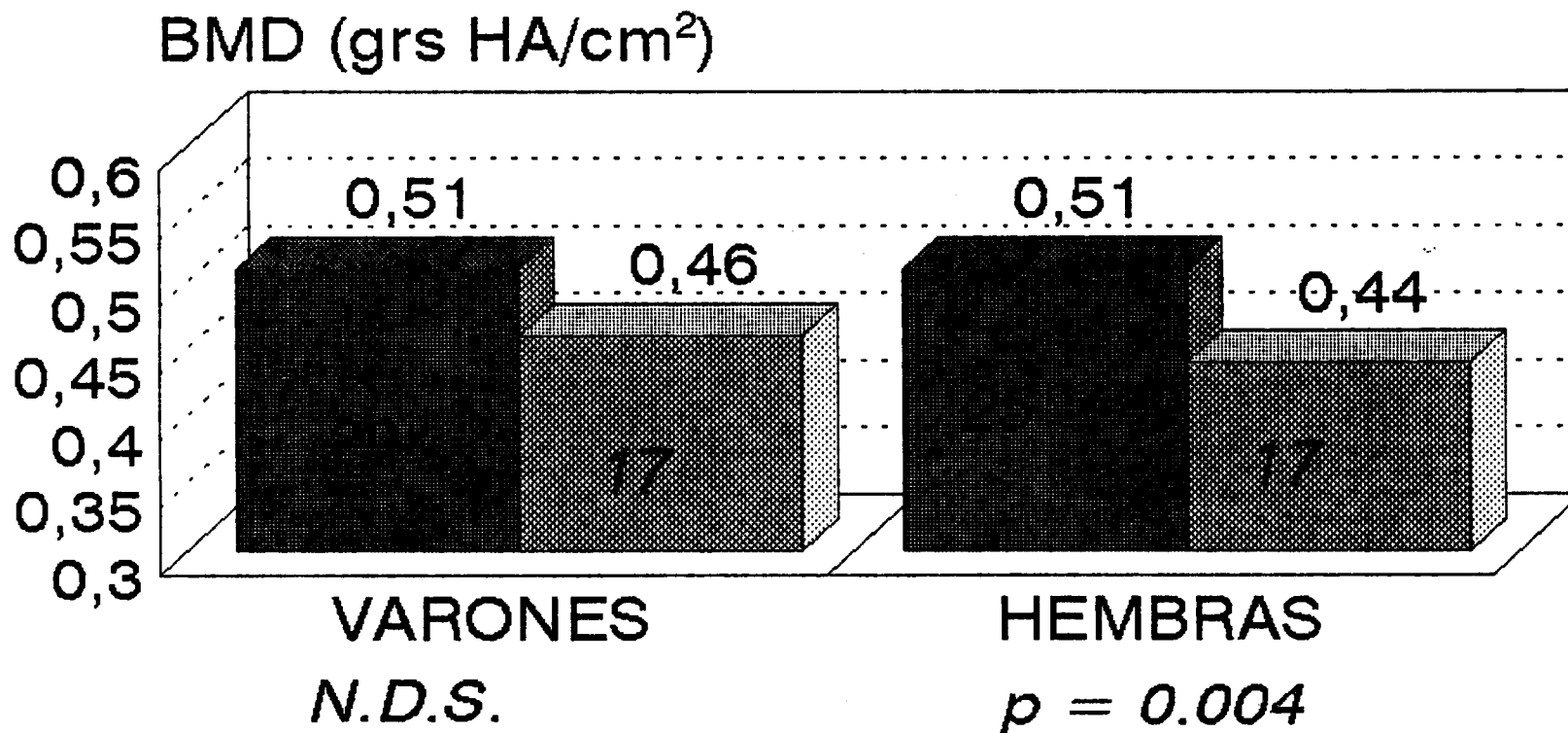
n (GRUPO A) = 54

n (GRUPO B) = 34

EDAD (años)

FIGURA 21:

VALORES DE MASA OSEA EN NIÑOS NORMALES
Y CON INTOLERANCIA A LA LACTOSA
DISTRIBUIDOS POR SEXOS (1-4 AÑOS)

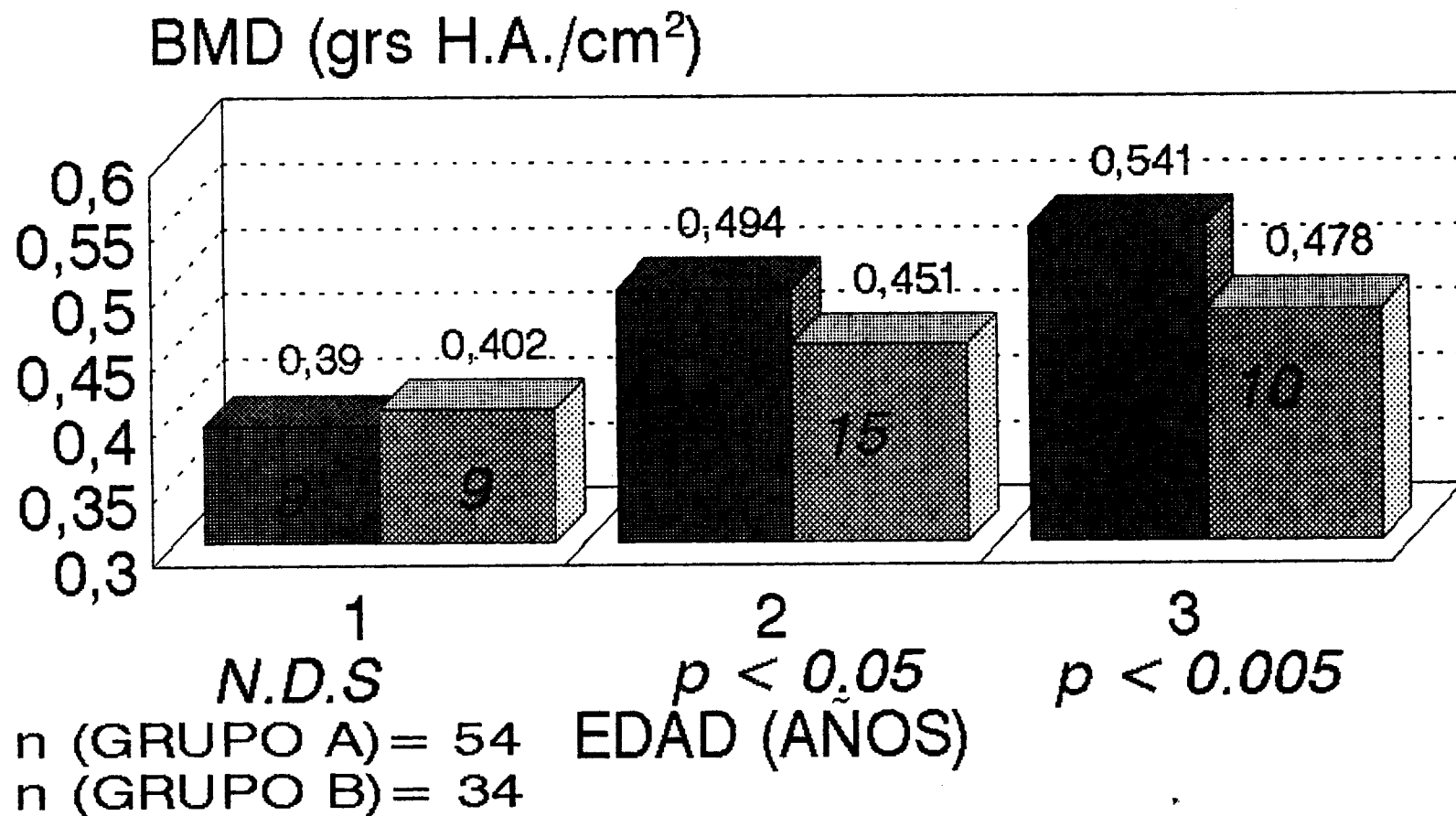


n (CONTROL) = 54

n (IL) = 34

FIGURA 22:

VALORES DE MASA OSEA EN NIÑOS NORMALES Y CON INTOLERANCIA A LA LACTOSA (1 - 4 AÑOS)



4.4.- ESTUDIOS COMPARATIVOS ENTRE GRUPOS POR
REGRESIONES LINEALES MÚLTIPLES :

Hemos elaborado un modelo de regresión múltiple mediante el método de Stepwise, o de selección paso a paso adoptando la variable BMD como dependiente y como independientes se consideró la edad, el Peso, la altura, la superficie corporal, el sexo, medio, grupoA, grupoB1, grupoB2A y grupoB2B.

Tanto la edad como las variables antropométricas se tomaron con su valor real y las variables cualitativas se consideraron según un sistema binario en el que se adoptaba para el sexo un valor 1 si se trataba de un sujeto varón y 0 si hembra; el medio al que pertenecía con valor 0 si era rural y 1 si era urbano, y en cuanto a los grupos el valor 1 si pertenecía a ese grupo y 0 si no era así para comprobar a que modelo teórico se ajustaba.

Al realizar la regresión lineal múltiple obtenemos que la variable dependiente BMD se podía obtener como un polinomio de tercer grado dependiente del peso, talla y sexo en este orden de selección explicando las tres el 76.16 % de la variabilidad de la BMD ($p < 0.0001$). Se exponen detalladamente su participación en la variabilidad en la tabla siguiente :

VARIABLE	r	p <
Peso	0.728	0.001
Altura	0.756	0.01
Sexo	-0.762	0.01

Las demás variables que no aparecen se suponen que una vez conocidas las anteriormente referidas su incorporación no aporta ninguna información con significación estadística, considerándose el límite mínimo en el $p = 0.05$. O lo que es lo mismo no participan en el resultado final de la BMD.

Posteriormente se repitió el mismo estudio tomando la variable BMD como dependiente y como independientes se consideró de nuevo la edad, el Peso, la altura, la superficie corporal, el sexo, medio, pero los grupos establecidos fueron grupoA, grupoB1 y grupoB2 obteniéndose idénticos resultados.

Empleando el mismo método y planteamiento considerando exclusivamente la población problema (Intolerantes a la lactosa, $n = 61$) se obtuvo como resultados que la BMD era dependiente de la superficie corporal principalmente seguido de la altura y no se consideraba a ningún otro factor ni pertenencia a grupo alguno como factor predictivo de la BMD final de estos niños.

Como conclusión a estos resultados obtenidos podemos decir que la masa ósea de los niños es dependiente del peso, altura y sexo de estos niños, siendo mayor cuanto mayor peso y altura tengan en relación directa.

La pertenencia a un grupo determinado, es decir el haber realizado un régimen dietético específico, no condiciona el valor final de la masa ósea de estos sujetos, igualmente no van a influir la pertenencia a un

medio rural o urbano.

Posteriormente se procedió a un análisis de la varianza entre las regresiones lineales obtenidas entre los diferentes grupos (aparecen descritas en la tabla XI) no obteniéndose resultados concluyentes con significación estadística debido creemos a que quizás el modelo de ajuste de la variable BMD a las variables antropométricas no siga un modelo lineal.

DISCUSSION

V. - DISCUSION

5.1.- POBLACION DEL ESTUDIO. IL.GRUPOS. SINTOMAS INICIALES. DIAGNOSTICOS DEFINITIVOS

La lactasa es un disacárido que produce como producto su hidrólisis una molécula de galactosa junto con otra de glucosa. Aún no contamos con suficientes elementos de juicio para dilucidar la trascendencia nutricional a largo plazo de la supresión de la lactosa de la dieta puesto que si tenemos en cuenta las propiedades de este nutriente pudieramos considerarle como de capital importancia, principalmente en lactantes. Así, suministra galactosa, que es un componente esencial de los mucopolisacáridos de la pared vascular, de los galactósidos de la membrana celular y de los gangliósidos y cerebrósidos del sistema nervioso; interviene en reacciones de detoxicación a nivel hepático; interviene como agente facilitador de la absorción de calcio, magnesio y otros minerales; actúa como agente selectivo sobre la flora bacteriana saprófita del intestino, facilitando la proliferación de *Lactobacillus Acidophilus*, etc. ^{3,86,191,192.}

Así pues, el déficit nutritivo derivado de la supresión de la lactosa de la dieta puede originar un problema particular en niños y más aún en sociedades, como ocurre en la mayoría de países civilizados, en las que los productos lácteos suponen una gran proporción de calcio, proteínas, vitaminas y otros minerales de la dieta ^{193.}

Como ya se refirió en el apartado 1.3 de la

introducción, existen muchas causas que pueden justificar una malabsorción intestinal de la lactosa y siguiendo a Lebenthal se puede clasificar esta alteración en muchos tipos, destacando dos grupos fundamentales, ya comentados, primaria o secundaria ³.

Aunque la capacidad para digerir la lactosa, después de la lactancia, es un estado "anormal" que se transmite como un gen autosómico dominante, en nuestro medio geográfico la incidencia de esta hipolactasia primaria ontogénicamente determinada es de un 28 % de forma que quizás la mayor parte de nuestros niños afectos de SPE se trataría fundamentalmente de niños con hipolactasia familiar que han sido puestos de manifiesto en etapas más precoces de su vida, debido a la coexistencia de un proceso intercurrente que ha desencadenado esta deficiencia, bien por consumo y agotamiento de la escasa cantidad de enzima existente o bien por una sensibilización intestinal a las proteínas vacunas que va a producir un daño a nivel de la mucosa intestinal, que perpetua el cuadro clínico e impide la regeneración enzimática del ribete en cepillo intestinal, de forma que hay que tener en cuenta estos factores para poder valorar este SPE de forma correcta^{23,194}.

El déficit de lactasa puede aparecer también como una manifestación más de la enfermedad celiaca secundaria a un proceso de daño de la mucosa intestinal. Cabría pensarse en estos niños que la osteopenia encontrada pudiera deberse también a la malabsorción existente de otros nutrientes que pudieran intervenir en la osificación como el hierro, magnesio, vitamina D,

etc. Esta última sería menos frecuente en nuestro medio habida cuenta de las horas de insolación que tenemos al día.

No obstante, de todos los niños estudiados, tan sólo 9 niños contaban con un síndrome de malabsorción intestinal previo al diagnóstico definitivo que hizo sospechar ésta como la causa responsable, en los demás casos, sería la malabsorción de lactosa la que probablemente justificara esta alteración ósea, sin encontrar otros procesos patológicos que condicionara este problema (fibrosis quística, etc). De todas formas en todos los niños que terminaron el estudio sólo se había indicado la restricción alimentaria de lactosa y creemos que dadas las necesidades nutricionales extras y las restricciones dietéticas que hay que seguir en los pacientes celíacos, no es aconsejable la eliminación de los productos lácteos de la dieta una vez que contamos con la posibilidad de administrar lactasa exógena ¹⁹⁵.

Dada la alta prevalencia de IL en nuestro medio y teniendo en cuenta que el tratamiento utilizado habitualmente en estos casos consiste en una exclusión de la lactosa de la dieta, y debido a la importancia de la lactosa en la absorción de Ca y Mg y su repercusión posterior en la mineralización ósea, nos ha parecido de interés plantear este estudio.

Hemos intentado que en la realización del presente trabajo la población sea lo más homogénea posible, teniendo en cuenta las características de la población objeto de nuestro estudio, generalmente niños con edades inferiores a los 5 años, lo cual podría introducir

cierto sesgo en dicho trabajo.

Por otro lado, insistir en que si bien en la constitución de los grupos inicialmente se pretendió distribuir los niños en los mismos siguiendo un criterio aleatorio, posteriormente se modificaron los grupos en relación al tratamiento realmente seguido, lo cual hace que estos grupos no estén formados por un número similar de miembros (37 y 24 niños en los grupos B1 y B2 respectivamente). Este sesgo que se pudiera haber introducido viene justificado por el hecho de que en la época de realización del presente trabajo el producto comercial de la lactasa no formaba parte del peticionario de la Seguridad Social.

En cuanto al diagnóstico de la malabsorción intestinal de lactosa, aunque se refieren muchos métodos no todos son susceptibles de aplicar a los niños y además todos ellos cuentan con ventajas e inconvenientes ya referidos en la introducción (apartado 1.4).

Aún así, actualmente existen múltiples dificultades para el diagnóstico de la hipolactasia como tal, debido a la no existencia de un método sencillo cómodo, inocuo, barato y fiable. Para su confirmación se precisa la demostración de una muy baja actividad enzimática en una muestra de biopsia intestinal, método este muy agresivo, caro y que precisa de la participación de un Servicio de anatomía patológica y radiología puesto que utiliza radiaciones ionizantes para la localización y situación de la sonda y no es del todo fiable habida cuenta que la muestra obtenida sólo nos informa de la situación local en una región concreta del intestino.

5.2.- ESTUDIO DE FORMULAS LACTEAS
CONSUMIDAS. COMPARACION LACTASA COMERCIAL

El consumo de leches durante el primer año de vida resulta fundamental como aporte de nutrientes para el desarrollo y crecimiento del niño. Es por ello, que la A.A.P. recomienda administrar (después de los 6 meses) cantidades entre 500 y 750 ml de fórmula adaptada por día, puesto que cantidades menores suponen una importante merma en la entrada de determinados constituyentes (especialmente calcio) ²⁵.

La introducción demasiado temprana de la leche de vaca está ligada a algunos efectos adversos, entre los que se pueden destacar cambios en el patrón de vaciamiento gástrico, aumento del porcentaje de sensibilización o intolerancia a proteínas (especialmente a beta-lactoglobulina), sobrecarga protéica (especialmente cuando no se diluye) y la característica "anemia inducida por la leche de vaca", consecuencia de las bajas concentraciones férricas presentes en esta leche (que además poseen una baja biodisponibilidad) y de la provocación de hemorragia intestinal oculta al parecer ligada a un mecanismo inmunológico y algo muy similar ocurre con su contenido en calcio, que si bien es adecuado en cuanto a su concentración su biodisponibilidad es muy baja ²⁵.

Respecto a la introducción de la leche de vaca en la alimentación infantil, si bien un alto porcentaje de pediatras de nuestro país aconsejan postponerla al menos hasta los 12 meses de edad, la entrada en la dieta del lactante se realiza por término medio a los 9,5 meses

por decisión materna, condicionada fundamentalmente por razones económicas y de mayor disponibilidad de este alimento como factores más decisivos con lo que es muy posible que una disminución en los precios de venta de la entrada de las leches de continuación, harían por el retraso de la entrada de la leche entera de vaca más que ningún otro tipo de acción ²⁵ .

En lo que respecta a la introducción de la alimentación complementaria, en la actualidad en España se inicia entre los 4-6 meses (83%), como fruto del seguimiento de las recomendaciones de ESPGAN II ¹⁹⁶.

Antes de utilizar un alimento para niños y sobretodo para lactantes, las madres deberían estar informadas de las consecuencias socioeconómicas de esta decisión y de la importancia que para la salud del niño tiene una adecuada utilización de los alimentos, debiéndose evitar la introducción prematura de suplementos a la lactancia materna o fórmulas de inicio, debido a la influencia que esto pudiera tener sobre el desarrollo posterior del niño.

En muchas ocasiones, se recurre al empleo de fórmulas especiales en general y sin lactosa en particular de forma empírica, que al margen de constituir una sobrecarga económica para la familia pueden llegar a ser yatrogénica en el sentido que puede producir una alteración en el primer aporte al CMO que lleve a inducir una mala osificación, con los riesgos que esta modificación puede conllevar en estas primeras edades de la vida en las cuales se esta formando la base del tejido óseo.

Todo ello, tan sólo refiriéndonos a la composición de lactosa sin entrar en el detalle de la posible yatrogenia inducida por otros componentes, como la contaminación de aluminio de las fórmulas por la manipulación industrial ¹⁴¹ .

El empleo de fórmulas elementales, las cuales han sido sometidas a un proceso de elaboración muy complejos, pueden ser contaminadas en alguno de estos procedimientos por otros minerales los cuales interferirían la mineralización ósea, entre ellos está documentado el aluminio.

Así Dabeka y Mackenzie determinaron el contenido de aluminio en 282 envases de fórmulas infantiles y encontrando que los niveles obtenidos variaban mucho de una marca a otra, alcanzándose cantidades mucho más elevadas en los niños alimentados con las fórmulas a base de soja que los correspondientes a los productos obtenidos con fórmula y aún menos en los alimentados con leche de vaca de uso más común y que no ha sido sometida a procesos de elaboración tan complejos ¹⁴¹.

Por el contrario, analizando leche de vaca, de mujer y fórmulas infantiles) observaron que las concentraciones de algunos oligoelementos en las fórmulas infantiles fueron menores que los valores mínimos recomendados, encontrándose además, con contaminantes en las muestras de las diferentes leche analizadas.

Pensamos que los pacientes deben ser alimentados, una vez confirmado el diagnóstico de IL o malabsorción

de lactosa, con una dieta exenta en este disacárido, y de hecho el método terapéutico más utilizado durante muchos años ha sido la exclusión de este azúcar de la dieta.

Teniendo en cuenta el papel nutricional tan importante de este oligosacárido era deseable encontrar un procedimiento alternativo a la eliminación de este azúcar de la alimentación habitual y actualmente disponemos de una alternativa terapéutica que es la lactasa comercial. En nuestro trabajo se demuestra explícitamente como esta es una buena alternativa para estos pacientes, al menos en lo que respecta a la supresión o prevención de la osteopenia que puede presentarse tras la supresión de la lactosa de la dieta.

En estos pacientes tratados con la adición de lactasa a la fórmula habitual también se han utilizado fórmulas adaptadas que reúnen las condiciones dictadas por la E.S.G.A.N. y cuando la edad del niño lo permitía, es decir por encima de los 2 años se administraba la leche de vaca higienizada y comercial adicionada de lactasa. En estos últimos casos si que pudiera haber alguna diferencia en cuanto a la cantidades de calcio y otros componentes que podrían influir en la osificación pero no hemos encontrado en el etiquetado de los envases detalle de la composición y es posible pensar que el contenido no fuera similar en todos ellos, en todo caso se describe de forma general en estos envases como el contenido mineral es superior a 7 grs/litro y el contenido en lactosa superior a 45 grs/litro.

En el grupo de edad de 1 a 2 años no se han

encontrado diferencias entre los controles y los que tomaban fórmulas sin lactosa, ello creemos que es debido a que quizás en estas primeras edades es tan importante el aporte de calcio por la dieta, como el almacenamiento de este elemento durante la gestación. De todas formas para confirmar esta última conclusión habría que ampliar la población de estudio en estos primeros años de la vida, por otro lado no contamos con experiencia en el empleo de lactasa en estas edades tan precoces que nos permitan obtener conclusiones en cuanto a la mineralización ósea.

El tratamiento de la hipolactasia primaria ha de plantearse de forma individualizada en los casos en que no se quiera o no sea recomendable suspender los productos lácteos de la dieta (crecimiento, menopausia, etc), la administración de lactasa exógena es una buena opción terapéutica y ya hoy contamos con documentadas experiencias acerca de la utilidad de la lactasa obtenida de distintas cepas de microorganismos como tratamiento enzimático sustitutivo en sujetos con malabsorción intestinal de lactosa ¹⁹⁷.

En nuestro trabajo se ha utilizado una solución glicerinada de betagalactosidasa obtenida de la levadura *Saccharomyces Lactis*. Aunque actualmente se dispone de 4 preparados de lactasa en forma comercial : en grageas, cápsulas, tabletas masticables y gotas, este último es el que hemos utilizado, al ser el único adicionable a cualquier tipo de leche (incluidas fórmulas) y por que es el único disponible de forma comercial en nuestro medio. No obstante, en la bibliografía consultada no hay referidas otras ventajas a la descrita de unas respecto

a las demás.

Según algunos autores, es más efectiva la obtenida de forma natural que la de síntesis. En cambio según otros trabajos se obtiene unos resultados similares con la lactasa de síntesis que con la natural.

La utilización de la lactasa comercial como arma terapéutica ha supuesto un gran avance como procedimiento que evite en gran medida la contaminación industrial que se produce en la elaboración de las fórmulas lácteas elementales, así como un abaratamiento del precio de las mismas; permitiendo, no sólo ventajas económicas si no que además se le suman otras de carácter nutricional y culinario, como lo demuestra un sabor más dulce y agradable al paladar infantil ¹⁹⁷.

La preparación comercial utilizada, adicionado lactasa comercial (Kerulac) a razón de 12 gotas por litro, e incubado a - 4°C durante 24 horas, hidroliza el 70-90 % de la lactosa durante un periodo de incubación de 24 horas en el refrigerador. Tanto las formas líquidas como las tabletas, se han comprobado que disminuyen y llegan a normalizar la excreción de hidrógeno en el aliento. La posterior inclusión de esta medida terapéutica en la dieta se siguió de la desaparición de los síntomas en los sujetos intolerantes a la lactosa y en pacientes celíacos y ha resultado ser eficaz para la corrección del déficit enzimático tanto clínica como analíticamente ^{86,100,197,198}.

Como ya se ha referido en el apartado 1.4 de los resultados no se han observado diferencias en cuanto a

composición de las fórmulas lácteas en fósforo, calcio y vitamina D pues todas cumplían las recomendaciones internacionales existentes al respecto pero en cambio el empleo de la fórmula lactea habitual o bien de leche de vaca previamente adicionada con lactasa comercial, sí presenta además de una clara ventaja económica ya referida muchas otras, destacando entre ellas la comodidad que supone el comprar un preparado para la elaboración y obtención de un volumen mayor de leche , 8,5 litros frente a los 2 ó 3 de las preparaciones en polvo y por supuesto como hemos demostrado el efecto que esta medida ha supuesto, en la mineralización ósea de los niños tratados con ella.

Nuestros resultados vienen a confirmar el efecto que en la clínica tiene la lactasa exógena sobre la absorción y balance neto de calcio ya puestos de manifiesto por Ziegler y Fomon, Cochet y cols en 1.983 y de Kobayashi y cols en 1.985, los cuales encontraron que la absorción de calcio era aumentada por la adición inmediata de una enzima a la fórmula de leche-base infantil, nos orienta a que este es el camino a seguir en un futuro en el tratamiento de esta entidad, aunque su explicación aún no se conozca bien ^{10,11,125,167}.

Nosotros pensamos que este aumento significativo en la absorción de calcio y otros minerales producidos por la adición de lactasa a la leche en estos niños malabsorbedores de lactosa es la responsable de la recuperación de la masa ósea de los mismos y que ésta constituye una medida terapéutica muy eficaz a emplear en estos casos, más aún dados los escasos efectos indeseables que se ha demostrado y que se conoce por

experiencias de Debongnie y cols que usado en sujetos normales (no lactásicos deficientes) no se ha demostrado que aumente la absorción ni el balance de calcio que pudiera producir algún perjuicio ¹⁹⁹.

De estos resultados concluimos, que la terapia de sustitución con beta-galactosidasas exógenas puede proporcionar una intervención útil para reducir la malabsorción de la lactosa y la intolerancia a la leche en individuos afectos de lactasa-deficiencia tanto de una forma persistente como transitoria, incluso en los síndromes postenteritis prolongados como ayuda a la recuperación intestinal tras la fase aguda ¹²⁵.

Un inconveniente con el que nos hemos encontrado en la práctica médica diaria ha sido el precio de venta al público (P.V.P.) de los regímenes dietéticos indicados puesto que si bien las fórmulas lácteas especiales contaban con la cobertura de la Seguridad Social, los preparados de lactasa comercial en la época de realización del presente trabajo no formaba parte del peticionario de la seguridad social por lo que este hecho pudiera sesgar en parte nuestro estudio en razón a que las familias más pudientes económicamente pudieran ser las que utilizaran esta actitud terapéutica como elección y por contra las más desfavorecidas la primera de ellas.

Este problema se encuentra resuelto tras varios meses de concluido el presente estudio, pudiéndose actualmente adquirir tanto los envases de fórmulas lácteas sin lactosa como los de lactasa comercial al precio de 75 ptas (P.V.P.), por lo que creemos que esta

medida contribuirá por lo tanto a una mayor difusión del empleo de dichos preparados que cuenta con tantas ventajas. Además este hecho creemos que aumentará su uso en los niños que antes no lo había empleado en razón a la mayor comodidad y economía relativa ya indicadas para las familias de los niños afectados.

Por otro lado, se está prodigando la introducción en el mercado de fórmulas adaptadas en forma líquida sin necesidad de reconstituir con algunas ventajas y no exentas de inconvenientes y es posible que en un futuro próximo, pudiéramos contar con fórmulas líquidas exentas de lactosa. Igualmente echamos en falta la presentación en tabletas de la lactasa comercial que puede administrarse poco antes de la toma de leche.

A lo que si podemos recurrir actualmente cuando la actividad lactásica no es considerablemente baja es a la toma de yogur debido a sus especiales propiedades : bajo contenido en lactosa (3,4%) ya que este carbohidrato es hidrolizado por los diferentes fermentos a glucosa (y secundariamente transformado en ácido láctico) y galactosa; aumenta la biodisponibilidad del calcio ; contiene una lactasa bacteriana, que sobrevive a la digestión gástrica y es capaz de hidrolizar hasta el 95% del contenido en lactosa en un período de unas 4 horas^{29, 200, 201}.

No obstante el hecho de que el yogur no se deba de introducir en la dieta antes del año de edad, por la susceptibilidad a producir los transtornos descritos con la producción de pequeñas hemorragias digestivas, etc. limita la posibilidad de su utilización en la edad

pediátrica.

De todo lo anteriormente comentado y de los resultados obtenidos en el presente trabajo se desprende que la prescripción de las dietas sin lactosa en cualquiera de sus posibilidades sólo hay que realizarla en casos muy concretos y que estén perfectamente documentados mediante exámenes clínicos concluyentes como es el TH2E.

5.3.- RESULTADOS DEL TH2E 1 Y 2 Y DIFERENCIAS ENTRE ELLOS.

Cuando se realiza un estudio comparativo entre los distintos métodos diagnósticos que se pueden emplear para la comprobación de una malabsorción de lactosa, todos ellos nos pueden ayudar en su estudio aportando ventajas e inconvenientes, pero las indicaciones de los mismos no son del todo precisas. Así de acuerdo a la experiencia de Merón y otros autores y teniendo en cuenta todas las consideraciones especificadas en la introducción hemos empleado el TH2E para el diagnóstico de los pacientes con sospecha de malabsorción intestinal de lactosa en el presente trabajo.^{46,74,92,99}

Al margen de los datos numéricos aportados en la cuantificación del hidrógeno espirado hemos valorado también la respuesta clínica del test que pensamos es de gran interés. Si bien en alguna ocasión no aparece ninguna manifestación clínica "típica" de intolerancia a la lactosa por que el colon tenga capacidad vicariante para absorber el agua y ácidos orgánicos que pudiera producirse de la digestión de lactosa a nivel

intraluminal, a veces como consecuencia de esto último suele presentarse borborigmos, dolor abdominal y otras manifestaciones menos específicas aunque en nuestra experiencia ha sido el dolor abdominal el hallazgo más frecuente . Además siguiendo las recomendaciones de Argüelles y cols se ha valorado también la evolución clínica de estos niños con las diferentes modificaciones dietéticas que consideramos de igual forma de gran importancia para la confirmación de IL o de malabsorción intestinal de lactosa ^{46,56}.

Nuestros resultados concuerdan con los de Tormo e Infante que desde el año 1.987 recomiendan la realización del TH2E con la administración de leche en vez de la hasta entonces habitual lactosa en polvo disuelta para la valoración de la malabsorción de lactosa de forma más correcta, no coincidiendo en este supuesto con Meron y Leis y cols que considera como más fiable la realización del TH2E tras la administración de una concentración fisiológica de lactosa vehiculizada con agua como excipiente, pues en estos últimos casos existen posibilidades de sesgo puesto que el vaciamiento gástrico es más rápido y las bacterias intestinales degradan más rápidamente la lactosa y los resultados obtenidos en el TH2E no son siempre imputables a la malabsorción de lactosa como tal ^{29,46,99,202}.

Por otro lado el empleo del TH2E como método diagnóstico es muy bien aceptado por el niño y la familia en la mayoría de las ocasiones puesto que ésta última observa que al niño se le administra su fórmula lactea habitual (o bien leche de vaca) en la misma cantidad, forma de preparación y presentación a la que

toma en su domicilio en vez de soluciones hiperosmolares que recuerdan a medicación y sin necesidad de recurrirse a venopunciones como es el caso de la curva de lactosa, método este último no muy recomendable pues pone en juego mecanismos hormonales vinculados a la insulina.

Para nosotros, el mejor método a emplear en este tipo de estudios se basa en determinar el hidrógeno espirado tras la ingesta de una cantidad de lactosa en el excipiente y concentración fisiológica, con la misma preparación y con los demás componentes en que se encuentra cuando se toma normalmente, como fórmula o como leche de vaca.

No hemos utilizado la corrección de CO_2 como proponen algunos autores aunque se tratase de niños muy buenos colaboradores ni tampoco con N_2 u O_2 por que de la literatura consultada no se desprende que para un estudio como el que hemos realizado sea imprescindible esta cuantificación que complica y encarece un procedimiento otrora sencillo, fiable y barato ^{73,74}.

Los inconvenientes subcetesibles de encontrarse ya referidos en la introducción han sido pues tenidos en cuenta y obviados en en los pacientes que han sido objeto del estudio definitivo en el presente trabajo. Nosotros consideramos fácilmente evitables estos inconvenientes siempre y cuando el operador que maneja el utillaje tenga experiencia en su realización. Es por ello por lo que basándonos en la experiencia de nuestro equipo hemos utilizado este método por considerarlo muy eficaz.

Por otro lado la realización de una curva con y sin adición de lactasa tiene o puede tener a nuestro criterio incluso valor diagnóstico y de pronóstico (como respuesta al tratamiento) por lo que sería deseable en determinadas circunstancias que susciten duda en cuanto a la interpretación de los resultados del test el realizar esta doble cuantificación, puesto que sería lógico pensar que toda prueba que resulta patológica en unas condiciones fisiológicas y se normaliza posteriormente con el simple hecho de adicionar un preparado es indicativo de que lo que esta fallando en el sujeto problema es aquello mismo que le hemos dado posteriormente. De esta forma la aplicación del test del hidrógeno espirado, además de dar el diagnóstico y cuantificar el grado de intolerancia, nos permite orientar el tratamiento y llegar a determinar incluso el tipo de enzima más efectivo en corregir el deficit de lactasa ^{46,86}.

En cuanto a la comparación entre las curvas de hidrogeno exalado en los dos TH2E resaltamos en estos resultados que a nivel basal es muy lógico que no existan diferencias entre ellos puesto que aún no se le ha administrado a ninguno de los niños de ambos tests sustrato lácteo alguno que permita la fermentación bacteriana. Además es la administración del tipo de sustrato fermentable el que va a marcar las diferencias entre las cantidades de hidrogeno espirado en p.p.m. En las posteriores mediciones se comprueba en estos niños malabsorbedores como en la mayoría de los casos la curva es patológica cuando se le ha administrado su fórmula láctea habitual y como esta posteriormente se va a normalizar, exceptuando 5 casos, tras la adición de

lactasa comercial.

En los 5 casos en los que las curvas obtenidas en los dos TH2E practicados fueron similares y no hubo normalización (casos n° 16, 22, 37, 63 y 71 referidos en la tabla VII) se comprobó la existencia de una alergia a las proteínas vacunas en 2 casos; en uno de ellos además con una intolerancia a la sacarosa (caso 22) y por otros medios se demostró la coexistencia en el caso 71 de un reflujo gastroesofágico.

En el caso n° 49 no sólo no se practicó TH2E si no que además éste se encuentra contraindicado debido a que la enfermedad de base, una galactosemia, no cursa con un déficit de lactasa intestinal y que además la administración de lactosa o cualquier otro preparado con galactosa pudiera ser tóxica para un niño con esta enfermedad.

En cuanto al estudio comparativo entre las áreas bajo la curva y las diferentes determinaciones horarias en p.p.m. en cada uno de los TH2E, nosotros en uno de los planteamientos de los resultados nos propusimos comprobar si el área bajo la curva, como expresión del grado de malabsorción intestinal de lactosa, pudiera obtenerse o predecirse a partir de unas determinaciones concretas y no precisar de las 6 muestras con el ahorro de tiempo y comodidad que ellos supondría.

En el estudio de regresión múltiple entre estas mediciones horarias y el área total se demostró que el área bajo la curva era dependiente de todas las mediciones a excepción del control basal y el de las 360

minutos por lo que son necesarias la realización de todas las determinaciones practicadas (durante las seis horas de duración del test), coincidimos por tanto con Merón y Solomons y cols y diferimos de lo propuesto por otros autores en cuanto al recorte en la duración del test ^{46,56}.

Esta primera determinación o control basal no lo podemos excluir puesto que nos es fundamental para la detección del sobrecrecimiento bacteriano o conocer si el sujeto al que se le practica el test tiene una hiperproducción basal de hidrógeno por cualquier motivo como ya se expuso en la Tabla III de la introducción (por un error en el ayuno previo, inhalación próxima de tabaco, etc). Nosotros no consideramos oportuno dar antisépticos bucales, tipo clorhexidina al 1 %, como recomiendan algunos autores por el riesgo de ingestión que supone el uso de los mismos en los niños con edades tan precoces.

En cuanto a la última medición la de las 6 horas consideramos que sólo sería útil para la comprobación de los fermentadores tardíos así como para otras aplicaciones del test (cálculo de tiempo de tránsito oro-cecal, etc) puesto que en la mayoría de los casos la existencia de determinaciones previas repetidas como patológicas la hacen innecesaria considerándose el test como patológico aunque esta última fuera normal.

5.4.- EMPLEO DE SEDACION.

Hay que considerar el hecho de que en niños pequeños la colaboración puede no ser todo lo buena que

sería de desear y la obtención de controles a edades pequeñas es muy difícil de conseguir por ello. Deontológicamente no está indicado la sedación farmacológica en estos casos, aunque la utilización de la privación de sueño siempre es algo que se puede realizar a pesar del elevado tiempo que consumiría la realización de la prueba (a la espera de la obtención de un sueño espontáneo por parte del niño y siempre deseando que el ruido aunque leve del scanner en sus desplazamientos no llegue a despertarlo durante la misma).

Por el contrario en el grupo patológico cuyo trastorno metabólico óseo es nuestro objeto de estudio si está indicado el empleo de una sedación con pocos efectos indeseables, de corta duración y fácil administración. Todo ello hacen del hidrato de cloral idóneo para este tipo de pruebas nada agresivas. Además este fármaco presenta la ventaja de una sobrada experiencia en la clínica y es de fácil, cómoda y barata adquisición, al ser de elaboración propia por parte del servicio de farmacología.

En nuestro caso la forma de presentación y de administración como suspensión oral tipo jarabe hacen que este fármaco sea muy bien aceptado por la familia del niño a diferencias de otros que emplean otras vías menos usuales (inhalatoria, rectal, ...) o bien son más rápidos o intensos en la obtención del sueño o bien son de efectos más prolongados que el hidrato de cloral ²⁰³.

Otros hipnóticos del grupo del midazolán, igual o más eficaces, han demostrado su eficacia para este tipo

de sedación save y breve (10 - 20 minutos), tanto cuando se administra via IM como intranasal, sin apenas efectos indeseables. Este fármaco aporta grandes ventajas respecto a los sedantes clásicos tipo diacepan puesto que provocan menos depresión en los parámetros cardiocirculatorios, respiratorios y de oxigenación tisular y es de fácil reversión. Además la existencia de un antídoto eficaz (Flumacenil) lo hacen ser la premedicación ideal como preparación para la realización de maniobras exploratorias bien por necesitar que el paciente esté inmóvil a pesar de no ser cruento o bien cuando por razón de la edad o patología de base no es posible, tales como ecocardiografías o densitometrías óseas o bien exploraciones agresivas (endoscopias, cirugía menor,...) en donde a lo anterior se suma la ventaja de una amnesia previa que facilita la colaboración del niño si hubiera que repetirse ^{204,205}.

Ultimamente se está recomendando el uso del midazolam (8- cloro-6-(2 fluorofenil)-1metil-4H-imidazol (1,5-a) (1,4) benzodiazepina) vía nasal disolviéndolo en suero fisiológico que produce una amnesia transitoria en el niño y aumenta por tanto su aceptación al no usarse premedicación fundamentalmente en los casos en que hay que volver a repetir la exploración, en este caso no sería preciso la obtención de esa amnesia habida cuenta de lo poco cruenta que resulta.

Hasta la fecha existe una gran controversia a la hora de determinar la necesidad o no de utilizar anestesia y/o premedicación, como método habitual de preparación del enfermo pediátrico. Es evidente que una de las principales inquietudes iniciales que nos

propusimos fue suprimir en la medida de lo posible tanto la anestesia como la sedación medicamentosa profunda para la realización de la densitometría.

En la mayoría de nuestros casos no se empleó medicación previa al examen se evitando el uso de un agente potencialmente tóxico, de esta forma se amplía indirectamente las indicaciones, y por qué no la aceptación de esta técnica, al desaparecer el riesgo de reacciones adversas y las contraindicaciones habidas del uso de estos métodos. Por otro lado está la ventaja de no necesitar la presencia de un médico durante la realización de la prueba, la cual se convierte de este modo en un examen complementario de carácter ambulatorio al no tener que quedar ingresado el paciente por este sólo motivo.

Nosotros no consideramos necesario ni recomendable el empleo de sedación y/o anestesia en la mayoría de los casos y en este sentido nuestra experiencia ha resultado ser muy positiva, ya que el 80 % del grupo patológico y 100 % del grupo control de nuestras densitometrias se practicaron sin haber necesitado emplear premedicación alguna, habiendo sido tolerada aceptablemente la exploración en todos los casos, y sin que hubiera ninguna complicación imputable a la utilización de premedicación.

En los casos en los que se utilizó la premedicación referida fue así mismo bien tolerada sin que se presentara ningún accidente debido a ella, si bien hubo de incrementarse el tiempo de estancia hospitalaria Se utilizó tan sólo en aquellos casos en

los que no pudo superarse los inconvenientes fundamentalmente casi siempre por petición familiar. Así pues, la totalidad de las exploraciones densitométricas de nuestra serie han sido de carácter ambulatorio o aprovechando un ingreso hospitalario por cualquier otro motivo.

Como conclusión y resumen de lo anterior podemos decir que la densitometría en pacientes pediátricos es pues practicable a cualquier edad y en casi todas las situaciones clínicas posibles, y el riesgo de complicaciones derivadas de esta técnica practicamente es nulo.

5.5.- ESTUDIO DE MINERALIZACION OSEA.
LA DENSITOMETRIA.

La radiografía simple no es suficiente para diagnosticar pequeñas pérdidas de hueso, puesto que pérdidas de más del 30 al 40% pueden ocurrir antes de que sean detectados cambios notables en ella, así Heaney y cols, en mediciones de masa ósea a nivel de la columna lumbar, encuentran que un 50 % de los pacientes con diagnóstico radiológico de osteoporosis severa, tienen valores de masa ósea en el límite de la normalidad mientras que Harrison y cols, con la técnica de activación neutrónica, encontraron un 32 % de pacientes que, siendo radiológicamente normales, tenían valores de masa ósea disminuidos. Es decir el estudio radiológico no nos aporta ninguna información útil o valorable para la cuantificación de la masa ósea ^{136,206}.

La ecografía en niños no ha conseguido obtener unos límites biológicos precisos como para utilizarlo con utilidad diagnóstica aún en la infancia ²⁰⁷.

Ello motivó el que se desarrollaran múltiples métodos no invasivos que nos permiten el estudio y cuantificación de la masa ósea en hueso apendicular o cortical como ya se describió en el apartado 1.9 de la introducción (y Tabla V).

Aún siendo un método desarrollado recientemente, es en 1987 cuando en España se realizó el primer estudio de masa ósea en la columna lumbar con un densitómetro DPA, NOVO 22 Lab. en la Fundación Jiménez Díaz de Madrid, la Dual- Fotoabsorciometría ha tenido ya múltiples

aplicaciones en estudios realizados en adultos dirigidos a la confirmación de la pérdida ósea (prácticamente todas las circunstancias referidas en la tabla IV de la introducción), si bien la mayoría de los trabajos referidos en la bibliografía hacen referencia a determinaciones empleando la Foto-Absorciometría simple. Entre estos últimos destacamos la determinación del contenido mineral óseo (CMO) a nivel vertebral en pacientes osteoporóticos con hernia discal, con fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas y seguimiento del tratamiento en estos enfermos ; en pacientes con osteomalacia hipofosfatásica, en estudio de los cambios diferenciales en la densidad mineral ósea del esqueleto con la edad, etc.^{136,184}

A este factor hay que sumar la relatividad de los resultados de la densitometría puesto que al ser un medio exploratorio de reciente utilización y escasa difusión aún dentro de la edad pediátrica a pesar de las múltiples utilidades que presenta (véase Tabla IV) las conclusiones que se obtienen de los diferentes trabajos habría que considerarlas con ciertas reservas debido a las controversias que suscitan, bien por haberse realizados a grupos de patologías diferentes, bien por la asociación de diversos factores en una misma población (celiaquía, malnutrición, nutrición enteral, regímenes de vida que estas patologías llevan asociadas con menor ejercicio físico y mayor sedentarismo) o bien por corresponder a edades diversas, diferentes localizaciones anatómicas para la obtención del CMO (radio, humero, cuello femur o columna lumbar) así como otros factores de error tales como es el empleo de

aparatos o regiones climatológicas diferentes. Todo ello hace que debamos tener en cuenta las consideraciones individuales de cada trabajo y su sistemática de estudio que a veces impiden el que no se puedan hacer superponibles unos a otros.

A todo esto hay que añadir la necesidad de contar con controles de CMO en cada uno de los medios por la gran influencia que la meteorología, así como las horas de insolación en las cuales influyen decisivamente la latitud y altitud geográfica que marcan grandes diferencias en las diferentes poblaciones que es objeto de estudio. Este factor es de vital importancia a la hora de realizar estudios comparativos entre los trabajos realizados en medios diferentes o correspondientes a poblaciones distintas ²⁰⁸ .

Los únicos valores referidos a masa ósea en la infancia que se tenían hasta hace pocos años y siempre referidos en la bibliografía extranjera eran los derivados de estudios por un método anterior. Se trata de la Foto-Absorciometría simple, de la que deriva la Dual-Fotoabsorciometría, que valora el contenido mineral óseo en el esqueleto apendicular mediante mediciones en el antebrazo. Esta técnica ha sido utilizada en niños de muy corta edad como en prematuros de muy bajo peso al nacer para el estudio del grado de la llamada "osteopenia del prematuro" y su posible tratamiento; también ha sido utilizada para comparar la mineralización ósea entre lactantes alimentados con leche materna sin suplementación de vitamina D con los que recibían suplemento de vitamina D, para estudios en niños con enfermedades renales, en recién nacidos de

bajo peso para su edad gestacional, en recién nacidos y pretérminos y en recién nacidos normales ^{136,209,210}.

En cuanto a la utilización de la densitometría ósea en columna lumbar y no en otras localizaciones nos basamos en los múltiples trabajos que recientemente van apareciendo en la literatura mundial que recomiendan la determinación en radio en neonatos y primeras edades de la vida debido a que son niños que no deambulan y por lo tanto con escaso desarrollo óseo aún en columna lumbar y MMII ; y en edades superiores a nivel de columna lumbar (estandarizándose de L-2 a L-4). Por el contrario en la tercera edad en donde el principal problema estriba en las fracturas de cuello de femur fundamentalmente y debido a que suelen aparecer lesiones osteofíticas y deformaciones a nivel de columna se recomienda la localización de cuello de femur (habida cuenta además de la gran riqueza en tejido trabecular que tiene este hueso) ²⁰⁷.

Ultimamente se tiende a obtener las medidas del contenido mineral óseo total del cuerpo que han demostrado ser más discriminativas entre los sujetos normales y patológicos, en cuanto a su masa ósea, que las medidas parciales; de las que recientemente se dice que todavía no se sabe qué zona hay que medir para valorar, adecuadamente, la masa ósea. Así se han realizado trabajos en neonatos pretérmino pequeños para su edad gestacional el mineral óseo corporal era 12.6 g, frente a los 25.6 g. en los neonatos pretérmino apropiados para su edad gestacional. En los neonatos nacidos a término con poco peso para su edad gestacional, el mineral óseo corporal total era de 41.4

g. frente a los 84.2 g. en los neonatos nacidos a término con peso apropiado para su edad gestacional. La correlación entre la edad gestacional y el mineral óseo corporal total se describió mejor por líneas de regresión exponenciales.

La determinación de los valores normales de la densidad mineral ósea (DMO) o del contenido mineral óseo (CMO) en la población es básica para identificar los pacientes con osteoporosis. Es recomendable que cada país, región o ámbito de influencia de los centros que realizan estudios densitométricos cuenten con sus propios valores de referencia por ello recientemente se han publicado los valores de normalidad de la masa ósea en pediatría en múltiples países, así en un estudio realizado en Francia, se obtienen unos resultados muy similares a los del nuestro. De todas formas es recomendable que cada grupo de trabajo disponga de sus propios valores de referencia. Además, hay que tener en cuenta que la cuantificación de la masa ósea en diferentes equipos de densitometría va a dar resultados distintos, por lo que no van a ser equiparables a no ser que previamente se hayan obtenido los factores de correlación para todos los valores de densidad mineral ósea entre los diferentes densitómetros ¹⁸⁵.

La falta de estudios realizados en niños en nuestro medio geográfico mediante esta técnica ha sido uno de los motivos que nos ha llevado a realizar este trabajo, ya que además contábamos con la posibilidad de su realización en nuestro Hospital gracias a la colaboración del Departamento de Medicina Interna que contaba con un densitómetro Hologic-QDR-1.000.

Se ha de resaltar que siendo, como hemos dicho antes, un método reciente, ya contamos en nuestro país con valores de normalidad en la población adulta a partir de los 20 años de edad en diferentes regiones, sin embargo, en la población infantil no teníamos referencia alguna de cuales son los valores de normalidad en nuestro medio con esta nueva metodología empleada, handicap que fue superado en gran medida gracias a los trabajos previos de Moreno y actualmente disponemos de valores de normalidad o de referencia (obtenidos a partir de grupos de población para las diferentes edades, sexos, pesos y tallas, con los que se compara el valor de masa ósea obtenido en los pacientes problema ^{184,208}.

La densitometría dual fotónica permite en muy poco tiempo, de una forma no invasiva y prácticamente inocua (la radiación que se emite sobre el niño equivale aproximadamente a una décima parte de la exposición sufrida en la práctica de una radiografía simple de torax) la determinación del contenido y/o densidad mineral ósea, y nos parece de suma importancia los hallazgos de este trabajo habida cuenta de la frecuencia con que se prescriben dietas exentas de lactosa, muchas de las veces sin haberse realizado un diagnóstico exacto de la intolerancia a este disacárido ¹⁸³.

5.5.1.- COMPARACION DE LA BMD CON EDAD, PESO, TALLA, SUPERFICIE CORPORAL, SEXO Y MEDIO :

En todos los trabajos revisados se refieren que la densidad mineral ósea (BMD) está en relación directa con

el peso, talla, edad, Superficie corporal y estadio de tanner de desarrollo sexual. Algunos autores incluso lo han correlacionado con el espesor del pliegue del triceps y la circunferencia del codo. De todos los datos antropométricos recogidos en la práctica totalidad de dichos trabajos se ha observado que el mejor ajuste para el cálculo de la BMD correspondía a un polinomio de tercer grado que tiene una representación cúbica, que recuerda las curvas de crecimiento estaturoponderal para ambos sexos ^{46,136,184,208}.

Al estudiar la correlación que existía entre la edad, la talla y el peso con la masa ósea se obtuvieron unos factores de correlación para todos los parámetros cercanos al 0,9 en los niños y superiores al 0,8 en las niñas, con una alta significación estadística ($p < 0,001$ en todos los casos), lo que indica que la masa ósea está fuertemente correlacionada con la edad y las variables antropométricas de ella dependientes, peso, la talla, superficie corporal y maduración ósea ^{157,185,211}.

El grupo de Ponder manifestaron una fuerte asociación entre la BMD espinal y la mayoría de las medidas físicas, incluyendo el peso corporal ($r=0,68$) y altura ($r=0,61$) en niños y adolescentes normales entre 5 y 18 años de edad, en donde la edad cronológica era la más altamente correlacionada ($r=0,69$) tanto en una población de niños normales como en una de niños afectados de diabetes mellitus insulino-dependientes. Conclusión esta que no compartimos en nuestros resultados tanto en nuestra población global como en el grupo control descrito por Moreno ^{157,184}.

En todo caso, está perfectamente demostrado y reconocido a nivel mundial que el contenido mineral óseo vertebral en adultos está altamente correlacionado con el peso del esqueleto y de los músculos y estudios posteriores confirmaron que la BMD espinal en niños y adolescentes estaba también altamente dependiente del peso corporal ¹⁸⁴.

Podría ser que una de las diferencias estimadas entre los grupos fuera el medio en el que viven considerando al rural (menor de 50.000 habitantes) como un medio en el que los niños son susceptibles de estar más espuestos a la influencia solar que los que viven en un medio urbano (mayor de 50.000 habitantes). Debido a la idiosincrasia de cada uno de estos medios coincidimos con el trabajo de Moreno en que no se ha encontrado diferencias significativas respecto a dicho factor ambiental en nuestro medio cuando se han estudiado la población global, el grupo control y el grupo de intolerantes a la lactosa.

En otro apartado estudiamos la posibilidad de que pudiera ser que el sexo estuviera influenciando el CMO de estos niños, coincidimos en el presente trabajo con Moreno, Carrascosa y otros muchos autores los cuales al igual que nosotros no encuentran diferencias en cuanto al sexo para una misma edad hasta la edad del desarrollo puberal, edad esta que debido a un desarrollo sexual más precoz en las mujeres lleva paralelo una mayor BMD para una misma edad respecto a los hombres con caracter estadísticamente muy significativo ^{157,184,212}.

Es de resaltar en estas edades de la adolescencia

el hecho de que la BMD va depender más del estadio evolutivo sexual de Tanner que de la propia edad y en esto coincide múltiples autores. Aunque en recientes trabajos se refiere que la influencia del estadio de Tanner desaparece cuando se corrige con el efecto del peso. Nosotros no podemos comparar dicho aspecto debido al reducido número de niños II de nuestro estudio con edades por encima de los 10 años ^{184,212,213}.

Al observar los gráficos de regresión lineal entre la BMD y la edad se observan unas diferencias relacionadas con el sexo, de tal forma que entre los niños y las niñas menores de 5 años en los varones el contenido mineral óseo es más elevado que en las hembras, de 5 a 10 años estas pequeñas diferencias en los valores de la densidad mineral ósea es mayor en el sexo femenino aunque en ambos casos las diferencias no son estadísticamente significativas. Es a partir de esta edad, los 10 años, cuando aparecen diferencias estadísticamente significativas de manera que la masa ósea es más elevada en las hembras. Coincidiendo estos resultados tanto en el grupo global, como control, como en los obtenidos en el grupo "B" (grupo de niños intolerantes a la lactosa).

Si bien nosotros como hemos dicho no hemos hallado diferencias relacionadas con el sexo Specker y cols y Guichot en trabajos precedentes y con otros instrumentales menos precisos observaron que entre los niños y las niñas menores de 5 años no apreciaban diferencias en los valores del contenido mineral óseo, pero a partir de esta edad y hasta los 10 años se marcaban diferencias, de manera que los varones mayores

de 5 años tenían mayor masa ósea que las hembras. La razón de esta diferencia no ha sido aún aclarada por estos autores, si bien ellos achacaron estos resultados a que pudiera estar relacionada la masa ósea con la mayor masa corporal de los varones ^{136,214}.

Lo que si ha quedado demostrado de sus estudios, con los cuales estamos de acuerdo, es que a partir de los 10 años los valores de la BMD son superiores en las niñas como correspondencia a un desarrollo sexual más precoz, de forma que en estas edades más que depender de la edad o del peso como tal van a serlo del grado de desarrollo sexual con todos los cambios metabólicos y hormonales que tienen lugar con ellos como factor determinante de la masa ósea en estos niños siendo generalmente superior en mujeres ^{136,184,212,214,215}.

Esta etapa de la preadolescencia y adolescencia es fundamental para la obtención de un buen pico de masa ósea tanto es así que está demostrado como en ambos sexos un retraso en el desarrollo puberal (independientemente de la causa de la misma: ejercicio físico, etc.) va a determinar un menor pico de masa ósea con el consiguiente riesgo de osteoporosis y fracturas ^{215,216}.

Algunos autores llegan a considerar incluso que estos cambios metabólicos y hormonales que suele darse en estas edades de la adolescencia son los responsables de las diferencias existentes en la BMD y CMO entre las diferentes razas o regiones geográficas ²¹³.

En edades posteriores, de los 14 a los 20 años, al

igual que en los menores de 2 años aún existe poca experiencia pero es de suponer que una vez terminado la edad de la adolescencia de nuevo el predominio en la BMD sea a favor del varón siendo mucho más marcada a partir de la menopausia cuando la pérdida ósea se incrementa más acusadamente en la población femenina ²¹⁶.

Se ha demostrado recientemente que la mencionada pérdida del tejido óseo ya se puede apreciar entre los 20 y 40 años de edad, en la estructura trabecular de los huesos, donde tiene lugar a una velocidad de pérdida de un 6-8% por década. De no impedirse esta pérdida progresiva, y no parece fácil, en la senectud se habrá perdido más de un 40% de la masa ósea total, con el consiguiente aumento en el índice de fracturabilidad, incapacidad y disminución de la calidad de vida ^{213,216}.

La solución a este problema no es otra que aumentar la masa esquelética en su mejor momento de osificación (antes de la pubertad) ya que la futura resistencia del esqueleto a las fracturas va a depender claramente del grado de calcificación logrado antes del cierre epifisario. Según numerosos autores, el consumo adecuado de calcio durante toda la edad pediátrica es la mejor garantía para conseguir ese máximo punto de osificación ^{215,217,218}.

5.5.2.- CORRELACIONES BMD / TH2E1 Y DIFTH2E

Si bien se ha encontrado que existe una relación entre los valores que adopta el TH2E y el grado de malabsorción de lactosa nosotros no hemos encontrado ninguna correlación entre los resultados de la BMD y los

que previamente había tomado el TH2E en los niños intolerantes, siendo dos parámetros independientes en la misma población.

Nosotros no hemos hallado en la bibliografía revisada estudios que compararan los valores obtenidos con el TH2E y los de masa ósea. En nuestra experiencia no se ha demostrado que exista relación numérica predictiva alguna en nuestros pacientes pero creemos sería de interés practicar la experiencia de Newcomer y cols a la inversa y en niños; es decir éstos observaron que el TH2E era patológico con mayor frecuencia en un grupo de sujetos osteoporóticos respecto a otro control. Nosotros no podemos sacar conclusiones similares debido a la no realización del TH2E al grupo control ^{171,172}.

5.5.3.- ESTUDIOS COMPARATIVOS DE LA DENSIDAD MINERAL OSEA ENTRE LOS DIFERENTES GRUPOS.

Sobre la BMD influyen tanto en el grupo control como en el patológico, como ya se expuso anteriormente la edad cronológica y el resto de las variables antropométricas. Pero existe una diferencia entre las distintas series descritas en la Tabla XI y es el hecho de que en el caso de los niños sanos o grupo control es el peso seguido de la talla las que ejercen más influencia en la variación de la BMD al igual que se han referido en otros trabajos similares mientras que en los pacientes afectos de IL la variabilidad de la BMD está explicada fundamentalmente por la superficie corporal que hemos obtenido a partir del peso según se indicó en el apartado de métodos siguiendo la fórmula de V.C. Vaughan y I.F. Litt. No encontramos una respuesta

satisfactoria a esta diferencia, quizás podría estar relacionada con el hecho de que el grupo de pacientes era globalmente menor en cuanto a la edad y, sin embargo, no se marcaba esta diferencia ni en el peso ni en la talla entre ambos grupos o bien debida a que todas estas variables son tan interdependientes una de otras que bastan pequeñas modificaciones u oscilaciones en los parámetros que adopta una de ellas respecto de las restantes para que cambien la prioridad estadística de las mismas. De lo anterior deducimos que no se pueden sacar conclusiones finales del grupo patológico habida cuenta de la reducido de la muestra respecto al grupo control.

Se ha de destacar que al comparar las rectas de regresión obtenidas para ambos grupos, en la relación BMD-Peso y BMD-Talla hemos obtenido en todos los casos rectas muy semejantes. Sin embargo, las del grupo patológico siempre se han mantenido por debajo de las del grupo control y de éstos los tratados con fórmulas sin lactosa por debajo de los tratados con terapia enzimática sustitutiva, lo que nos indica que quizás si el tiempo de seguimiento de estos tratamientos dietéticos hubiera sido mayor esta diferencia se aumentaría aún más.

De hecho, en trabajos de Mainguet y cols se ha podido como sujetos adultos malabsorbedores de lactosa (demostrado por TH2E) presentaban una BMD significativamente muy disminuida ($p < 0.001$) respecto al grupo control en ambos sexos ¹⁶⁹.

La introducción de la lactosa en la dieta bien como

tal o bien previamente adicionándosele al producto lácteo que la contiene lactasa comercial va a favorecer la mineralización ósea. Además a aquellos sujetos a los cuales se le han sometido a una dieta libre de lactosa una vez que este disacárido se vuelve a reintroducir en la dieta se confirma la existencia de una recuperación en la masa ósea de estos niños que llega a reponerse de esa alteración en su mineralización ósea.

Si todos los sujetos problemas incluidos en nuestro estudio son intolerantes a la lactosa, el hecho de que la introducción de lactosa previamente adicionada con lactasa comercial suponga una recuperación en su masa ósea podría estar explicado por el hecho que estos niños no son alactásicos sino hipolactásicos y que como tal alguna capacidad de hidrólisis "per sé" podría practicar las disacaridasas intestinales (puesto que a las dosis empleadas por nosotros sólo se asegura una hidrólisis de un 70 % de la lactosa contenida en la fórmula láctea habitual). Además hay descritos casos de hipocalcemias aún con niveles de vitamina D y sus metabolitos séricos activos normales en niños con exclusión de la leche y derivados de su dieta ²¹⁹.

El hallazgo de estas diferencias en la densidad mineral ósea en los distintos grupos estudiados tienen a nuestro juicio gran importancia ya que constituyen una severa advertencia para todos aquellos médicos que prescriben dietas exentas de lactosa por las repercusiones que a largo plazo pudieran tener sobre la masa mineral ósea en niños tratados con estas dietas.

Podría suponerse que la diferencia entre el grupo

de niños sanos de control y el de los niños tratados pudiera ser debida al proceso de base del grupo de enfermos, generalmente se trata de niños afectos de diarrea crónica ósea de más de 3 meses de evolución, que pudiera causar la expoliación de elementos que intervienen en la mineralización ósea por el tubo digestivo.

Si esta hipótesis fuera cierta no hubiéramos obtenido mejores resultados cuando se administraron una fórmula con lactosa previamente adicionada con lactasa ya que el grupo así alimentado padecía una patología de base superponible a la del grupo que tomaba formulas exentas en lactosa y puesto que esta enfermedad de base ha respondido favorablemente al tratamiento dietético en la mayoría de los casos con una normalización de las deposiciones del síndrome malabsortivo.

Es importante por tanto insistir en la necesidad de considerar esta alternativa terapéutica, la adicción de lactasa a la fórmula con lactosa, para tratar enfermos con intolerancia a dicho azúcar ya que obviamos los inconvenientes derivados de la supresión del azúcar de la dieta, al menos aparentemente en lo que se refiere a la prevención de la osteopenia. De hecho, en estudios epidemiológicos muy amplios como el de Kocian han puesto de manifiesto como la intolerancia a la lactosa es la causa secundaria más frecuente de osteoporosis ^{219,220}.

Una consideración importante y que será objeto de estudio posterior, puesto que el presente trabajo no es más que la continuación de una línea de investigación que espera ver muy ampliados sus posibilidades en un

futuro, es el hecho de la necesidad de establecer parámetros evolutivos de la BMD en un mismo grupo de niños, puesto que si bien la mayoría de los trabajos que hay actualmente hacen mención a la BMD medida en un corte transversal de la población de estudio y no establece comparaciones evolutivas de la misma, al igual que sucede con otros parámetros antropométricos. Será de interés el practicar a los niños un estudio de mineralización ósea al inicial un tratamiento específico bien dietético o farmacológico y ver si la BMD se modifica con respecto a curvas de normalidad en estos niños.

Las dificultades que entrañaría la realización de nuevos controles densitométricos a estos niños es ver de forma evolutiva como se ha modificado los parámetros de la BMD, puesto que al tratarse de magnitudes tan dinámicas que el hecho de que un mismo niño aumente de BMD con los años no es sugestivo de mejora en su CMO, puesto que comparativamente con un grupo control podría ser que incluso fuera aún siendo más patológico al estar proporcionalmente más por debajo de las cifras consideradas como normales en la población sana. Por supuesto y ante la carencia de grupo control habría que obviarse o suponerse muchos otros factores.

El principal defecto de ello radica al igual que en otros trabajos de densitometría es que debido a lo reciente de la introducción de dicho aparataje aún se carece de grupo control en muchas poblaciones y por su puesto no aparece en la bibliografía revisada hasta la actualidad ningún trabajo que describa curvas de CMO o BMD en niños normales salvo en las primeras edades de la

vida, en donde las posibilidades de comparación de los mismos en los diferentes grupos establecidos si es posible. De esta forma sabiendo que no todos los niños parten desde un mismo nivel de masa ósea, bien por determinación genética o por influencias externas durante la gestación, se puede entonces valorar adecuadamente el efecto de los diversos factores exógenos sobre ese desarrollo de la mineralización ósea²¹⁰.

Igualmente, el presente trabajo está hecho en un aparato propiedad de un Departamento Universitario de investigación, único en nuestro medio lo cual limitaba las posibilidades de ampliación del número de sujetos. Actualmente al entrar éste a formar parte del aparataje de la Seguridad social y contar con personal específicamente dedicado a su manejo igualmente se podrá prodigar el número de pacientes que puede ser estudiado mediante esta reciente técnica ¹⁸⁴.

5.6.- PREVENCIÓN Y CONTROL DE LA OSTEOPENIA :

La masa ósea máxima alcanzada al finalizar el desarrollo se considera que depende de factores genéticos y de factores ambientales. Entre los primeros se conoce que influyen la raza, el sexo, características familiares, diversos rasgos constitucionales, como el pelo rubio, los ojos claros y la tez pálida. Entre los factores ambientales deben destacarse los nutricionales y los relacionados con el ejercicio físico.

Además de suponer que la lactosa como único factor que influye en la absorción de calcio y otros

micronutrientes de estos niños pudiera ser que otros factores dietéticos incluidos en dichas fórmulas lácteas, del tipo de los polímeros de glucosa o triglicéridos de cadena media pudieran interferir bien facilitando, bien impidiendo la absorción de oligoelementos que posteriormente pudieran influir en la mineralización ósea de estos niños y que actualmente se desconocen ¹³⁴.

Así se sabe que otros azúcares como la glucosa, la galactosa, la xilosa y la sacarosa aumentan también la absorción de calcio, si bien normalmente en un grado menor que lo hace la lactosa. Esto unido a que la lactosa como disacárido que es no se absorbe nunca como tal sino que siempre es previamente hidrolizada a nivel de la luz intestinal en sus monosacáridos constituyentes^{3,8}.

Entre los factores demostrados que influyen de forma destacada en la mineralización ósea sobresale el metabolismo fosfo/cálcico el cual es altamente dependiente de la absorción intestinal de calcio y esta va a depender de muchos otros factores, entre ellos la ingesta o no de lactosa, y quizás uno de los más fundamentales va a ser la vitamina D y sus metabolitos con la dependencia de los mismos de la horas de insolación, características genéticas, raciales, etc.

Hay que destacar que el problema fundamental de la población de nuestro estudio se trata de intolerantes a la lactosa en su mayoría como único trastorno patológico, y siendo este de carácter primario y no debido a otro cuadro de carácter malabsortivo,

entiéndase enfermedad celiaca o fibrosis quística o síndrome de intestino corto, etc., los cuales podrían ser responsable en cierta medida del trastorno metabólico óseo que se ha detectado en estos niños.

De todo lo anterior se puede concluir que es esta malabsorción intestinal de lactosa la única o principal responsable de estas alteraciones nutricionales y metabólicas a las que achacar las diferencias encontradas en la BMD de los diferentes grupos, una vez que se han rechazado otras causas que podrían diferenciar este grupo de niños afectos del grupo control salvo la especificada en la constitución de la ingesta láctea de cada grupo y a sabiendas que las fórmulas adaptadas empleadas en todos los casos contaban con una cantidad standar de Calcio, fósforo y vitamina D tal como recomiendan las organizaciones internacionales al respecto y que aparece detalladas en la Tabla IX y que además en el presente trabajo la serie analizada es de niños procedentes todos de una misma región en la que las horas de insolación son idénticas para todos y en ellos se ha demostrado la existencia de una diferencia estadísticamente significativa entre el contenido mineral óseo de los distintos grupos según se incluyan o no lactosa en la dieta de los mismos.

En este mismo orden de cosas pudieran encontrarse diferencias también dependiendo de la fuente de proteínas o calorías de cada fórmula habida cuentas de que en algunos casos se ha recurrido a hidrolizados de caseína o a otros factores, lo que si queda claro a nuestro juicio es que las diferencias en la BMD de los diferentes grupos son achacables a la dieta por estos

seguida, dándose la circunstancias además que dos de estas fórmulas sin lactosa son de las más utilizadas debido a que se pueden prescribir con cargo a la seguridad social. Lo cual es especialmente grave si no olvidamos que en España un 6,1 % de los lactantes son alimentados con fórmulas especiales con una suplementación no siempre correcta y que según ciertos trabajos incluso las fórmulas que se utilizan comunmente proporcionan excesivos aportes protéicos en los primeros meses de la vida que pudiera interferir en algún modo la absorción de otros nutrientes ^{217,221}.

En cuanto a la influencia de estos factores en la evolución y adquisición del pico de masa ósea del adulto a lo largo de las primeras etapas de la vida destacar que durante la última mitad del primer año del recién nacido, la ingesta adecuada de minerales y vitamina D es muy importante no sólo para evitar el raquitismo sino para obtener una óptima masa ósea al alcanzar la edad adulta. La ingesta diaria de 400 UI de vitamina D, ya sea en forma de suplemento o como componente de la leche de fórmula o de mesa, dará como resultado concentraciones normales en suero de vitamina D, 25-hidroxivitamina D y 1,25-dihidroxivitamina D. La leche de madres con suficiente vitamina D proporciona una cantidad límite, menos de 100 UI/l/día de la actividad total de la vitamina D que necesita el niño, por contra los recién nacidos alimentados exclusivamente con leche de madres con deficiencia de vitamina D y que no reciben un aporte adicional de esta vitamina o una adecuada exposición a la luz solar, corren un importante riesgo de sufrir raquitismo como consecuencia de la carencia de esta vitamina (C93). Así se ha demostrado

que los niños alimentados con fórmulas enriquecidas en calcio tenían un CMO superior a los que tomaban leche materna o fórmulas adaptadas no enriquecidas ²¹⁰.

Durante la etapa preescolar y escolar, el incremento esquelético de calcio es mucho menor (20-25 g/año hasta los 8 años y 50 g/año hasta los 10 años), por lo que las necesidades son, comparándolas con las del lactante, más bajas ²¹⁷.

No obstante, es necesario vigilar de cerca los aportes de calcio a estas edades, fundamentalmente porque a partir de los 2-3 años el niño comienza a desarrollar sus preferencias dietéticas rechazando algunos alimentos o haciendo un excesivo consumo de otros lo que le puede llevar a establecer dietas unilaterales muy ricas en carbohidratos refinados y pobres en proteínas y minerales. La leche debe seguir aportando al menos el 30% de las necesidades energéticas totales en estas edades, lo que supone una ingesta total no menor a 500 ml/día, a fin de cubrir un alto porcentaje de las necesidades de proteínas y calcio^{166,217,218,222}.

Resulta evidente que muchos niños no van a desear ingerir tan alto volumen lácteo, por lo que procuraremos suministrar otros derivados lácteos (especialmente queso, requesón y yogur) o bien ofrecerle la leche de forma más atractiva (con cacao, en forma de natillas, flan, arroz con leche o helados).

De todos es sabido que una mala alimentación en los

tres primeros años de la vida, periodo de la vida crítico para su posterior desarrollo, produce un tipo de enanismo nutricional con un retraso en el tamaño físico, masa muscular, fuerza, etc y se conoce que existe una serie de elementos químicos que influyen en la mineralización ósea y por consiguiente la absorción de estos minerales en el tubo digestivo y el contenido en ellos de los diferentes alimentos va a condicionar la mineralización ósea ^{126,136,184,223}.

Durante el estirón puberal se va a formar alrededor del 45 % de la masa periesquelética, produciéndose las mayores ganancias en la etapa de 10 a 14 años en chicas y de 12 a 16 años en chicos. Las deficiencias de calcio en la dieta del adolescente se asocian normalmente con los bajos consumos de leche. Existen diferencias entre sexos en cuanto a la ingesta de calcio, siendo inferior en las adolescente y en estas edades en general, la BMD es mayor en los niños más pesados, en los de mayor edad y en los de más avanzada maduración sexual.

De todos los grupos de edad el mayor incremento por año de la masa ósea lumbar ocurre durante las edades de 1-4 y 12-17 años; este incremento corresponde a los momentos de gran crecimiento de la primera infancia y la pubertad. Siendo nuestros resultados en cuanto a las edades analizadas 1 a 14 años concordantes con lo descrito en la bibliografía revisada al respecto.

En el tema concreto que nos ocupa, que es la acción sobre el metabolismo mineral óseo de los tratamientos dietéticos prolongados con dieta exenta de lactosa en niños, no hemos encontrado en los rastreos

bibliográficos (Mead-Line 1.985- 1.993) ningún trabajo superponible o comparable al que presentamos, pero sí ha quedado bien demostrado por diversos autores la influencia positiva de la presencia de lactosa en el intestino para facilitar la absorción y la retención netas de oligoelementos y minerales (Ca, P, Mg, Mn, Cu, Zn,...) que a la larga son los que van a favorecer la mineralización ósea aunque aún no se conoce bien cual es el mecanismo intrínseco de actuación de este carbohidrato por lo cual es de esperar que la ausencia de este nutriente en la dieta, aparte de lo que pueda suponer la falta del principal aporte de galactosa como producto de la hidrólisis de este azúcar en el intestino, se afectará la absorción de estos oligoelementos y por consiguiente de manera indirecta e importante la masa ósea ^{167,169,170}.

Además que destacar que estos niños en el momento en que se les deja de ser rígidos en la dieta con la exclusión rigurosa de la leche y sus derivados (bien por ser intolerante a la leche o por otras causas como la obesidad, etc.), su dieta se vuelve más rica y variada (así como más apetecible para un niño al que se les ha restringido gran parte los alimentos a tomar), estos niños van comiendo más de todo, liberalizan en gran parte su dieta y ésta se enriquece con un mayor contenido en oligoelementos y otros minerales (calcio, fósforo, etc) que a la larga van a hacer que se recupere esa alteración existente en su masa ósea.

En las leches de vaca, independientemente del tratamiento industrial seguido, su composición en minerales y vitamina D es desconocido y muy variables.

Pudiéndose dar el caso opuesto al desrito en el que la psicosis al padecimiento de osteoporosis tan prodigada en los medios de comunicación, pudiera suponer un aumento en el consumo de LV enriquecido en vitamina D y calcio dando como consecuencia cuadros de intoxicación de vitamina D cosa que antes era accidental y debido usualmente al consumo de preparados farmacéuticos con este principio activo ²²⁴.

Sería pues de gran interés el legislar en España al igual que en otros países la composición de los productos lácteos (margarinas y leches) enriquecidas en cuanto a vitamina D se refiere y poner ciertos límites de seguridad a los mismos pues la prevención de una posible osteomalacia puede conllevar potencialmente efectos tóxicos por una excesiva ingestión de los mismos.

Ultimamente se preconiza el empleo de dosis de calcio, fósforo y vitamina D superiores a las recomendaciones de la ESPGAN y la RDA, quizás estos trabajos se encuentran muy influenciados por la latitud y condiciones climatológicas locales, puesto que como es sabido las horas de exposición al sol van a ser muy diferentes según la latitud de los países y los más ecuatoriales se ven favorecidos por una mayor exposición al sol y por tanto precisan de unas menores cantidades de vitamina D o bien ningún tipo de suplemento dietético. En la mayoría de los trabajos se preconiza que las necesidades de calcio en niños y adolescentes para la obtención de un buen pico de masa ósea debe estar entre los 800 y 1.200 mgrs y unas 400 UI de vitamina D ^{196,218,222,225}.

El caso del niño n° 49 afecto de galactosemia y que por lo tanto desde las primeras etapas de su vida lleva una dieta con exclusión rigurosa de la lactosa y derivados lacteos de su dieta desde su diagnóstico, sorprende el resultado de una BMD dentro de los límites de la normalidad a pesar de estar afecto de retraso estaturó-ponderal, retraso en la maduración ósea así como afección hepática, factores todos estos que justificarían un resultado de la BMD baja. La justificación de este resultado en parte contradictorio podría ser el hecho de que el niño esta siendo alimentado con fórmulas más ricas a las habituales en calcio, fósforo y otros minerales, así como de vitamina D no controlada por nosotros.

5.7.- TRATAMIENTO DE LA OSTEOPENIA :

Actualmente ya no se puede considerar a la osteoporosis un proceso que afecta difusa y simultáneamente a todo el esqueleto. La enfermedad alcanza antes y más intensamente el hueso trabecular que al cortical, por lo que podemos afirmar que la osteoporosis se inicia en la parte media del cuerpo vertebral apoyándonos en la bibliografía.

La osteoporosis es pues una enfermedad o proceso degenerativo óseo que se desarrolla fundamentalmente en mujeres y en la edad perimenopáusica pero también puede afectar a varones a partir de la tercera edad. Según la Asociación Hispana de Osteoporosis y Enfermedades metabólicas Oseas (AHOEMO), esta enfermedad afecta a más de 3.5 millones de españoles, originando unas 170.000 fracturas anualmente principalmente en cadera y columna

vertebral suponiendo unos costes entre 16.000 y 20.000 millones de pesetas, pero lo más grave no es el gasto actual por año, es que además este se va incrementando progresivamente a medida que aumenta la esperanza de vida y el envejecimiento de la población. Como dato estadístico a valorar referir que en los EE.UU. se produce cada año 1.2 millones de fracturas relacionadas con la osteoporosis, con un coste aproximado de 1.8 billones de dólares y está demostrado que mueren más mujeres por fracturas debidas a la osteoporosis que por cáncer de mama, cuello y endometrio juntos. Además de la elevada mortalidad que esta patología supone sobretodo en el primer año tras el accidente ²²⁶.

Para luchar contra este problema recientemente en las sociedades economicamente más desarrolladas las medidas más eficaces que se plantean son siempre de carácter preventivo; es fundamental la adquisición de un buen pico de masa ósea en las primeras edades de la vida para que la pérdida posterior inevitable no sea tan acusada. Desde la infancia se debe pretender este objetivo mediante la nutrición adecuada, el aporte de calcio suficiente, la actividad física regular y la eliminación de hábitos tóxicos del tipo de tabaco, drogas, alcohol, etc. y la sensibilización de la población acerca del problema del futuro y de los beneficios de su prevención.

En nuestro medio, donde los grandes síndromes por carencias nutritivas (marasmo y kwashiorkor) no pasan de tener un valor anecdótico, el diagnóstico precoz de las manifestaciones subclínicas de estos estados carenciales constituye el objetivo prioritario de los métodos de

evaluación del estado nutricional, y es a ellos a los que se debe dedicar el mayor esfuerzo a fin de evitar la progresión hacia formas clínicas manifiestas más aún cuando paradójicamente afecta a personas que no presentan necesariamente signos de desnutrición alguno²²⁷.

Aunque con los conocimientos actuales al igual que ocurre con otras enfermedades degenerativas no existe posibilidad de curar la osteoporosis podemos contar con terapias que ayudan a detener la pérdida de masa ósea y prevenir su principal complicación como es la producción de las posibles fracturas, en esta faceta diagnóstico-terapéutica presenta una gran importancia la aplicación del concepto de normalidad de masa ósea de modo que cuanto más por debajo se sitúe de esta frontera, tanto mayor será su riesgo de sufrir una fractura.

Actualmente ya se han obtenido en poblaciones normales los patrones fisiológicos de mineralización ósea, las edades medias en las que se inicia la pérdida de hueso y los porcentajes de pérdida por año en ambos sexos de forma fisiológica. Estos datos son fundamentales puesto que comparando estos resultados con los obtenidos en situaciones patológicas nos va a permitir sobre una base científica y objetiva valorar la respuesta a tratamientos que reducen o inhiben la pérdida del contenido mineral óseo o bien en otros casos aquellos otros que recuperan hueso, reforzándolo de este modo en las localizaciones donde aparecen con mayor frecuencia las fracturas y, como consecuencia, disminuyendo este importante riesgo.

En niños el tratamiento recomendado es de vitamina D a la dosis, como ya se ha referido, de 400 UI al día, cifras estas que están basadas en los estudios que se realizaron por los años 30 en Estados Unidos, los cuales llegaron a la conclusión de que dichas cifras prevenían el raquitismo, promueven el crecimiento lineal y aseguran una correcta absorción intestinal de calcio y fósforo. Dosis mayores no incrementan ni mejoran ninguno de estos tres aspectos ¹³⁴.

En cuanto al tratamiento a seguir en la osteopenia la gran mayoría de los trabajos hacen referencia fundamentalmente a la osteoporosis que tiene su inicio en la perimenopausia que es cuando el riesgo de fractura y desmineralización se hace más acusado. En estas edades se han recomendado la administración de estrógenos por vía oral o en parches de aplicación depot, puesto que se ha demostrado que la dosis de estrógenos está directamente relacionada con la Masa Ósea en estas mujeres. Pero si bien diversos estudios retrospectivos y prospectivos han indicado que la utilización de estrógenos durante la posmenopausia protege contra las fracturas patológicas, y existen pruebas convincentes de que con este tratamiento se reduce la pérdida ósea posmenopáusica para otros autores en las edades postmenopausicas y en las que esta terapéutica está contraindicada por otros motivos se puede considerar el empleo de calcitonina que ha demostrado detener la pérdida de masa ósea tanto en administración vía intramuscular como intranasal. Además para algunos autores la acción de los agentes estrogénicos consiste en aumentar los niveles sanguíneos de calcitonina y es este el motivo por el que se emplean

estrógenos, a veces en combinación con calcitonina para tratar la osteoporosis postmenopausica y postovariectomía ^{228,229}.

Nosotros estamos de acuerdo con aquellos autores en que hay que pensar en el tratamiento hormonal sustitutivo para todas las mujeres menopáusicas pero es poco probable que las que no presentan sintomatología lo sigan realizando a largo plazo a menos que una densidad baja en alguna prueba que demuestre la necesidad de tratamiento. No es que estemos preconizando una insistencia excesiva en el tratamiento prolongado para la totalidad de las mujeres, pero si creemos en la necesidad de someter a cribaje a este grupo de riesgo elevado de forma indiscutible ²²⁸.

Además esta terapia hormonal debe de ir acompañada de un suplemento de calcio mínimo de unos 1.000 mgrs diarios que ha demostrado tener un efecto beneficioso para la BMD del hueso axial en mujeres perimenopáusicas así como una reducción de hasta un 67 % del porcentaje de pérdida en columna lumbar y triángulo de Ward. Por ello todas las personas con factores de riesgo de osteoporosis deben tener una ingesta de calcio de unos 1.500 mgrs, preferiblemente contenido en la alimentación o bien suplementado por alguno de los productos existentes en el mercado.

Otros autores recomiendan la combinación de calcitonina (100 UI/día), calcio (600 mg/día) y vitamina D (400 UI/día), junto con una dieta adecuada produce una ganancia en el calcio corporal total, volumen óseo y contenido mineral de las vértebras

lumbares y diáfisis humeral. Sin embargo, no se ha descrito un descenso paralelo de la incidencia de fracturas óseas, ni una rápida curación de las mismas por lo que dudamos de la eficacia real de estas recomendaciones.

El fluoruro sódico (NaF) se introdujo en el arsenal terapéutico médico en 1.961 para el tratamiento de las osteoporosis con fracturas vertebrales puesto que se demostró que poseía un efecto anabólico sobre la masa ósea trabecular en el esqueleto axial. Actualmente y a la luz de trabajos más recientes se discute la eficacia del NaF puesto que si bien existe un acuerdo general en que produce un notable incremento de la masa del hueso trabecular éste no se acompaña de un aumento paralelo del hueso cortical en el esqueleto periférico, es mas puede llegar incluso a reducirlo, además aún persisten dudas acerca de la calidad del nuevo hueso formado y esto podría conducir a una mayor incidencia de fracturas no vertebrales (principalmente de cadera) en los pacientes que reciben este tratamiento. Por último, y no por ello menos importante, indicar que los efectos secundarios con estos preparados suelen ser frecuentes, particularmente a dosis altas lo cual hace que consideremos muy limitada su aplicación en la práctica médica.

Ultimos estudios recomiendan en mujeres menopáusicas el empleo de bifosfonato de etidronato puesto que se ha comprobado que aumenta la masa ósea en cabeza de femur, trocanter y triángulo de Ward con la consiguiente disminución del riesgo de fracturas de cuello de femur pero todavía no se cuenta con

experiencia suficiente con estos preparados y ninguna en la infancia ²²³.

CONCLUSIONES

VI. - CONCLUSIONES.

1ª.- Es obligación ineludible del pediatra prevenir en el niño problemas de salud de la edad adulta.

2ª.- La osteopenia puede ser una consecuencia inmediata o tardía de una dieta inadecuada, exenta en lactosa.

3ª.- La intolerancia a la lactosa, problema frecuente en pediatría, requiere tratamiento dietético específico que puede causar yatrogenia, por lo que no debería aplicarse sin un diagnóstico correcto.

4ª.- El test de hidrógeno espirado constituye un método muy útil, sensible, económico e incruento para el diagnóstico y control de niños con sospecha de intolerancia a la lactosa y nos puede servir como referencia terapéutica para la introducción o no de lactasa comercial como tratamiento enzimático sustitutivo.

5ª.- El empleo de lactasa comercial adicionada previamente a la fórmula láctea habitual constituye una alternativa terapéutica eficaz en la intolerancia a la lactosa que aporta ventajas nutricionales, económicas y de administración.

6ª.- La fotodensitometría dual constituye una nueva técnica no invasiva para el cálculo de la masa ósea. Su elevada precisión, su tasación rápida, exacta y altamente reproducible de la densidad de masa ósea y la posibilidad de poder realizar estudios repetidos con una

mínima dosis de irradiación, hacen que sea de gran utilidad en el diagnóstico precoz y el seguimiento de la patología metabólica ósea.

7ª.- Es preciso contar con patrones de normalidad de densitometrías óseas en cada medio geográfico y para cada sexo y edad, a ser posible con carácter evolutivo para conocer mejor las alteraciones existentes en las distintas afecciones pediátricas.

8ª.- La densitometría dual fotónica aplicada al estudio de niños que incluyen o excluyen la lactosa permite establecer diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. De forma que la ausencia de lactosa en la dieta condiciona una disminución de la masa mineral ósea respecto a un grupo control.

9ª.- El tratamiento de los niños intolerantes a la lactosa con fórmulas adaptadas que contienen lactosa o leche de vaca adicionadas con lactasa contribuye a la consecución de una masa ósea en estos niños superponible a un grupo control y supone una remisión parcial de la osteopenia de los mismos a los 6 meses de tratamiento.

10ª.- Hasta la edad de los dos años no comienzan a observarse diferencias estadísticamente significativas en la BMD de los niños intolerantes a la lactosa con respecto al grupo control, debido quizás a una influencia genética en estas primeras etapas de la vida para posteriormente descender cuando esta depende del aporte exógeno de minerales exclusivamente.

11ª.- Sería conveniente la realización de un control densitométrico evolutivo a estos niños con intolerancia a la lactosa para comprobar si la osteopenia demostrada se mantiene, corrige o incrementa.

RESUMEN

VII. - RESUMEN

Se presenta un trabajo de investigación de carácter prospectivo, planteado con el objetivo de establecer si existe alguna diferencia en la densidad mineral ósea (BMD) en los niños malabsorbedores de lactosa respecto a un grupo control sano establecido previamente y cómo se modificaría esta masa ósea según incluyan o no lactosa en su dieta en el último año.

Para confirmar el diagnóstico de malabsorción de lactosa e indicar el tratamiento dietético a seguir por los mismos hemos utilizado el test de hidrógeno espirado realizado con la fórmula láctea habitual y tras la adición de lactasa comercial.

Para el cálculo de la BMD hemos utilizado la Dual-fotoabsorciometría mediante un densitómetro óseo Hologic QDR- 1000 que nos da el resultado en gramos de hidroxapatita de calcio por centímetro cuadrado referentes a las vértebras L2, L3 y L4.

La población de nuestro estudio está formada por 380 niños de edades comprendidas entre 1 y 14 años dividido en dos grupos. Un grupo control de 291 niños y otro de 89 pacientes que presentaban clínica compatible con intolerancia a la lactosa. Este último grupo a su vez se han dividido en dos subgrupos B1 y B2, el primero de ellos, grupo B1, formado por niños que han realizado un tratamiento dietético con una alimentación carente en lactosa por un período superior o igual a un año; y el segundo, grupo B2, formado por 24 niños que estaban tomando fórmulas lácteas o bien leche de vaca y derivados,

adicionándoles previamente lactasa comercial (KERULAC, Artu Biologicals N.V.). Este grupo a su vez lo podemos dividir en dos en función del tiempo que habían realizado este tratamiento : un subgrupo B2A formado por aquellos que lo habían realizado durante un periodo de tiempo superior al año y un subgrupo B2B por aquellos que la habían estado tomando durante un periodo de tiempo superior a los 6 meses y previamente fórmula sin lactosa por un periodo superior al año.

Del estudio de los resultados hemos encontrado los siguientes hallazgos con significación estadística : existe una correlación lineal entre el valor de la BMD y la edad, peso, altura y superficie corporal con un coeficiente de correlación muy significativo, tanto cuando se consideró toda la población estudiada, como en cada uno de los grupos en los que se dividió. La BMD se puede considerar que viene dada en función de un polinomio de tercer grado en el que participan el peso, la altura y sexo de los niños.

Existen diferencias estadísticamente significativas entre la BMD del Grupo B1 con respecto a la BMD del Grupo A, B2 y B2A; y no existen diferencias estadísticamente significativas entre la BMD del Grupo A o grupo control y la BMD del Grupo B2 de niños que consumen Kerulac; ni entre la BMD del Grupo B2B y la BMD de los Grupos B2A ni B1. Estas diferencias entre los grupos no se han apreciado en los niños menores de los dos años de edad.

El test de hidrógeno espirado utilizado con la fórmula lactea habitual y posteriormente en los casos patológicos con la adicción de lactasa constituye un método muy útil y sensible para el diagnóstico y control de niños con

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
VII.- RESUMEN

sospecha de intolerancia a la lactosa, así como referencia terapéutica para el seguimiento de estos niños.

BIBLIOGRAFIA

VIII. BIBLIOGRAFIA

- 1.- González Hachero J. Patología de la absorción intestinal de los hidratos de carbono. En: M. Cruz. Tratado de Pediatría: 6ª edición. Editorial ESPAXS S.A. Barcelona. 1988: 1012-1020.
- 2.- Lebenthal E. Deficiencia de disacaridasas en el intestino delgado. Clínicas Pediátricas de Norteamérica (ed. esp.).1975, 22: 761-771.
- 3.- Hiddink GJ. La leche en relación con la salud. Noticias científicas en el campo de la investigación. 1985: 3.
- 4.- Tood RM. Sugars in breast milk and artificial formulas. B.P.A. Council MEIU Joint Meeting. 1974.
- 5.- Beckman L. Sobre el papel de los carbohidratos en la alimentación del lactante y del niño. Medizin und Ernährung. 1965, 6: 153.
- 6.- Comité sobre Nutrición-Espgan-Estocolmo. Pautas sobre nutrición infantil. Acta Pediatr Scand. Ed. S.A.E.Wander.1988.
- 7.- Mataix J. Alimentación infantil. Offarm. 1990: 79-84.
- 8.- Lebenthal E, Rossi TM. Lactose malabsorption and intolerance. En: Lebenthal E. ed. Textbook of

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
VIII.- BIBLIOGRAFIA

Gastroenterology and Nutrition in Infancy. Raven Press. New York. 1981: 673-688.

9.- Ziegler EE, Fomon SJ. Lactose enhances mineral absorption in infancy. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. 1983, 2: 288-294.

10.- Kobayashi A. Effects of the diet-lactose and one lactase- preparation on intestinal calcium and magnesium absorption in normal infants. Am J Med Nutr. 1975; 28: 681-688.

11.- Cochet B, Jung A, Griessen M, et al. Effects of lactose on intestinal calcium absorption in normal and lactase-deficient subjects. Gastroenterology. 1983, 84: 935-940.

12.- Walker-Smith J. Diseases of the small intestine in childhood. Second edition. Ed. Pitman Medical. London. 1979.

13.- Nordstrom C, Dahlquist A. Quantitative distribution of some enzymes along the villi and crypts of human small intestine. Scand J Gastroenterol. 1973, 8: 407-412.

14.- Alpers DH. Digestion and absorption of carbohydrates and proteins. En: Johnson L.R. (ed) Physiology of the Gastrointestinal Tract. Second edition. Raven Press. New York. 1987: 1469-1488.

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
VIII.- BIBLIOGRAFIA

- 15.- Gray GM. Carbohydrate digestion and absorption. Role of the small intestine. The New England Journal of Medicine. 1975, 292: 1225-1230.
- 16.- Newcomer AD, McGill D.B. Citado en: Lebenthal E. Textbook of Gastroenterology and Nutrition in Infancy. Raven Press. New York. 1981. Gastroenterology. 1960, 51: 481-485.
- 17.- Antonowicz I, Lebenthal E. Developmental pattern of small intestinal enterokinase and disaccharidase activities in the human fetus. Gastroenterology. 1977, 72: 1299-1303.
- 18.- Committee on Nutrition of American Academy of Pediatrics. Practical significance of lactose intolerance in children. Supplement. Pediatrics. 1990, 86: 643-644.
- 19.- Brand JC, Darnton-Hill I, Gracey MS, et al. Lactose malabsorption in Australian Aboriginal children. Am. J. Clin. Nutr. 1985, 41: 620-622.
- 20.- Simmons FJ. Age onset of lactose malabsorption. Pediatrics. 1980, 66: 646-647.
- 21.- Bayless TM, Rosenberg IH, Walker WA. ¿ Cuándo se sospecha una intolerancia a la lactosa ?. Patient Care. 1980, 15.
- 22.- Flatz G, Howell JN, Doench J, et al. Distribution of physiological adult lactase phenotypes, lactose absorber

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
VIII.- BIBLIOGRAFIA

and malabsorber, in Germany. Hum. Genet. 1982, 62: 152-157.

23.- Escribano J, Sanz N, Villa I. Diferencias regionales de la prevalencia de hipolactasia primaria en España. Act Ped Esp. 1993, 51, 1: 17-20.

24.- Potter J, Ho M-W, Bolton H. Human lactase and the molecular basis of lactase persistence. Biochem. Genet. 1985, 23: 423-439.

25.- Tormo R, Infante D, Morán J. Nuevos conceptos sobre el consumo lácteo en la infancia e implicaciones del aporte cálcico. I. Act Ped Esp. 1990, 48, 1: 15-19.

26.- Cavalli-Sforza LT, Strata A, Barone A, et al. Primary adult malabsorption in Italy: regional differences in prevalence and relationship to lactose intolerance and milk consumption. Am. J. Clin. Nutr. 1987, 45: 748-754.

27.- Hoegerman SF, Schenck RA. Evolution of lactase persistence. The Lancet. 1989, 1: 493-494.

28.- Escribano J, Sanz N, Balaguer A, et al. Hipolactasia primaria en diferentes regiones de España. An Esp Pediatr. 1990, Supl 43 bis: 76.

29.- Tormo R, Infante D, Morán J. Nuevos conceptos sobre el consumo lácteo en la infancia e implicaciones del aporte cálcico. III. Act Ped Esp. 1990; 48, 4: 223-227.

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
VIII.- BIBLIOGRAFIA

- 30.- Argüelles Martín F, Ortega Silva F, González Fernández F, et al. Estudio de la digestión y absorción de hidratos de carbono. Determinación de disacaridasas: correlaciones bioquímicas y anatomopatológicas en el niño. Premio José González-Meneses Jiménez 1985 sobre Nutrición Infantil. Convocado por la Sociedad de Pediatría de Andalucía Occidental y Extremadura. Patrocinado por Nestlé. Barcelona. 1985: 287-327.
- 31.- Vázquez C, Carrasco S, Prieto G. Intolerancia a la lactosa. Pediatría básica. E. Sanchez Villares. Ed. Idepsa. Madrid. 1980.
- 32.- Scrimshaw NS, Murray EB. The acceptability of milk products in populations with a high prevalence of lactose intolerance. Am J Clin Nutr. 1988, 48: 1083-1159.
- 33.- Escribano J, Sanz N, Villa I. Intolerancia a la lactosa, en relación con la edad y la metodología utilizada. Rev Esp Pediatr. 1991; 47, 6: 481-486.
- 34.- Ransome-Kuti O, Kretchmer N, Johnson JD, et al. A genetic study of lactose digestion in nigerian families. Gastroenterology. 1975, 68: 431-436.
- 35.- Sahi T, Isokoski M, Jussila J, et al. Recessive inheritance of adult-type lactose malabsorption. The Lancet. 1973, 2: 823-825.
- 36.- Holzel A, Schwaz V, Sutcliffe KW. Defective lactose

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
VIII.- BIBLIOGRAFIA

absorption causing malnutrition in infancy. The Lancet. 1959, 1: 1126-1128.

37.- Durand P. Lattosuria idiopatica in una paziente con diarrea cronica ed acidosi. Minerva Pediatrica. 1958, 10: 706-711.

38.- Argüelles F, González J, Ramos C, et al. Malabsorción de lactosa en la gastroenteritis del lactante. Premio José González- Meneses Jiménez 1983 sobre Nutrición Infantil. Convocado por la Sociedad de Pediatría de Andalucía Occidental y Extremadura. Patrocinado por Nestlé. Barcelona. 1983: 155-180.

39.- Argüelles-Martín F, Sánchez-Calero J, Chávez-Pecero F, et al. Síndrome de intestino corto. A propósito de un caso. Rev Esp Pediatr. 1978, 34: 179-184.

40.- Herbst JJ, Hurwitz R, Sunshine P, et al. Effect of colchicine on intestinal disaccharidases: Correlation with biochemical aspects of cellular renewal. J Clin Investigation. 1970, 49: 530-536.

41.- Lifshitz F. Carbohydrate problems in Paediatric Gastroenterology. Clinics in Gastroenterology. 1977, 6: 415-429.

42.- Escribano J, Sanz N, Villa I, Tormo R. Influencia de la hipolactasia primaria sobre el consumo de productos lácteos. An Esp Pediatr; 1993; 38, 2: 107-112.

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
VIII.- BIBLIOGRAFIA

43.- Christopher NL, Bayless TM. Role of the small bowel and colon in lactose-induced diarrhea. Gastroenterology. 1971, 60: 845-852.

44.- Walker WA, Durie PR, Hamilton JR, et al. Chronic abdominal pain. Pediatric Gastrointestinal Disease. Ed. Dc Decker. Pennsylvania. 1991, 1: 50-51.

45.- Lifshitz F. Inborn errors of carbohydrates absorption. En: Metabolism and disease (ed.). Murray T.K. Ottawa: Food and Drug Directorate. Department of National Health and Welfare. 1971: 9- 17.

46.- Meron de Cote P. Diagnóstico bioquímico de la malabsorción intestinal de la lactosa. Tesis Doctoral. U. Sevilla. 1.992.

47.- Davidson GP, Robb TA. Value of breath hydrogen analysis in management of diarrheal illness in childhood: comparison with duodenal biopsy. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1985, 4: 381- 387.

48.- Maffei HVL, Metz G, Bampoe V, et al. Lactose intolerance, detected by the hydrogen breath test, in infants and children with chronic diarrhoea. Arch Dis Child. 1977, 52: 766-771.

49.- Kerry KR, Anderson CM A ward test for sugar in faeces. Lancet. 1964, 1: 981-982.

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
VIII.- BIBLIOGRAFIA

- 50.- Davidson AGF, Mullinger MD. Reducing substances in neonatal stools detected by Clinitest. Pediatrics. 1970, 46: 632-635.
- 51.- Torun B, Solomons NW, Viteri FE. Lactose malabsorption and lactose intolerance: implications for general milk consumption. Arch Latinoam Nutr. 1979, 29: 445-494.
- 52.- Anderson CM, Burke V. Pediatric Gastroenterology. Blackwell Scientific Publication 1 st ed. London. 1975.
- 53.- Peternel WW. Lactose tolerance in relation to intestinal lactase activity. Gastroenterology. 1965, 48: 299-306.
- 54.- Sunshine P, Kretchmer N. Studies of small intestine during development infantile diarrhea associated with intolerance to disaccharides. Pediatrics. 1964, 34: 38-45.
- 55.- Dahlquist A. Method for assay of intestinal disaccharidases. Anal. Biochem. 1964, 7: 18-25.
- 56.- Argüelles F, Meron P, González F, et al. Utilidad de la cuantificación del hidrógeno espirado en el diagnóstico de la malabsorción de lactosa. Premio José González-Meneses Jiménez sobre Nutrición Infantil 1990.- Convocado por la Sociedad de Pediatría de Andalucía Occidental y Extremadura. Patrocinado por Nestlé. Barcelona. 1990: 7-37.
- 57.- Lebenthal E, Antonowicz I, Schwachman H. Correlation

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
VIII.- BIBLIOGRAFIA

of lactase activity, lactose tolerance and milk consumption in different age groups. Am J Clin Nutr. 1975, 28: 595-600.

58.- Klein PD, Schoeller DA, Niu HC. 13C breath tests: components, technology and comparative costs. Gastroenterology. 1979, 76: 1171.

59.- Ruge E. Beiträge zur Kenntniss der Darmgase. Chem. Zentrabl. 1862, 7: 347-351.

60.- Askevold F. Investigations on influence of diet on quantity and composition of intestinal gas in humans. Scandinav J Clin Lab Investigation. 1956, 8: 87-94.

61.- Steggerda FR, Dimmick JF. Effect to bean diets on concentration of carbon dioxide in flatus. Am J Clin Nutr. 1966, 19: 1220-1224.

62.- Nielsen JP. Trace constituents in breath as related to flatulence. Presented at Proceedings of Fifth Annual Dry Bean Research Conference convened by Western Regional Research Laboratory. United States Department of agriculture. Denver. Colorado. 1961: 49.

63.- Levitt MD. Production and excretion of hydrogen gas in man. N Engl J Med. 1969, 281: 122-127.

64.- Dolmans WMV, van Oeveren JP, van Tongeren JHM. Determinación de hidrógeno en el aire espirado para el diagnóstico de alteraciones en la absorción de hidratos de

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
VIII.- BIBLIOGRAFIA

carbono. Ned Tijdschr Geneesk. 1984, 128, 14.

65.- Perman JA, Modler S. Glycoprotein as substrates for production of hydrogen and methane by colonic bacterial flora. Gastroenterology. 1982, 83: 388-393.

66.- Calloway DH. Respiratory hydrogen and methane as affected by consumption of gas-forming foods. Gastroenterology. 1966, 51: 383-389.

67.- Gardiner AJ, Tarlow MJ, Symonds J, et al. Failure of the hydrogen breath test to detect primary sugar malabsorption. Arch Dis Child. 1981, 56: 368-372.

68.- Solomons NW. Improved instrumentation and appropriate application have made the H₂ breath test a mainline clinical tool: the use of H₂ breath-analysis tests in gastrointestinal diagnosis. Curr. Concepts Gastroenterol. 1983, 8: 30-34.

69.- Solomons NW, Viteri FE, Hamilton LH. Application of a simple gas chromatographic technique for measuring breath hydrogen. J Lab Clin Med. 1970, 90: 856-862.

70.- Douwes AC, Fernandes J, Degenhart HJ. Improved accuracy of lactose tolerance test in children, using expired H₂ measurement. Arch Dis Child. 1978, 53: 939-942.

71.- Perman JA, Barr RG, Watkins JB. Sucrose malabsorption in children: Noninvasive diagnosis by interval breath

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
VIII.- BIBLIOGRAFIA

hydrogen determination. J Pediatr. 1978, 93: 17-22.

72.- Metz G, Gassull MA, Leeds AR, et al. A simple method of measuring breath hydrogen in carbohydrate malabsorption by end- expiratory sampling. Clin Sci Mol Med. 1976, 50: 237-240.

73.- Carnicer J. Técnicas diagnósticas gastroenterológicas en la década de los 90: El test de H₂ espirado. An Esp Pediatr. 1992; 36, 49: 146-156.

74.- Clemente F, Tormo R, Infante D, et al. Necesidades de la corrección según CO₂ en la prueba del H₂ en aire espirado. Act Ped Esp. 1991; 49, 4: 20.

75.- Douwes AC, van Oeveren JP, Buis JJ, et al. New principle for estimation of H₂ in expired air. Pediatr. Res. 1982, 16: 1045.

76.- Van der Klei-van Moorsel JM, Douwes AC, van Oeveren JP. New principle for estimation of hydrogen in expired air. Eur J Pediatr. 1984, 141: 221-224.

77.- Rosado JL, Lindsay HA, Solomons N.W. Milk consumption, symptom response and lactose digestion in milk intolerance. Am J Clin Nutr. 1987, 45: 1457-1460.

78.- Kien CL, Liechty EA, Myerberg DZ, et al. Effects in premature infants of normalizing breath H₂ concentrations with CO₂: increased H₂ concentration and reduced

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
VIII.- BIBLIOGRAFIA

interaliquot variation. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1987, 6: 286-289.

79.- Barr RG, Hanley J, Patterson K, et al. Breath hydrogen excretion in normal newborn infants in response to usual feeding patterns: Evidence for "functional lactase insufficiency" beyond the first month of life. J Pediatr. 1984, 104: 527-533.

80.- Tadesse K, Leung DTY, Lau SP. Nuevo método de recogida del gas espirado para determinar el hidrógeno respiratorio en lactantes y niños pequeños. Acta Paediatr Scand. 1988, 5: 63-67.

81.- Barillas-Mury C, Solomons NW. Test-retest reproductibility of hydrogen breath test for lactose maldigestion in preschool children. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1987, 6: 281-285.

82.- Perdomo M, Matos M, Lima M, et al. Valoración de la tolerancia a la lactosa en niños sanos. An Esp Pediatr. 1990, Supl 43 bis: 76.

83.- Barr RG, Watkins JB, Perman JA. Mucosal function and hydrogen excretion: comparative studies in the clinical evaluation of children with nonspecific abdominal complaints. Pediatrics. 1981, 68: 526-533.

84.- Robb TA. Two-hour lactose breath hydrogen test (letter to the editor). J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1987, 6:

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
VIII.- BIBLIOGRAFIA

481-482.

85.- Metz G, Jenkins DJ, Peters TJ, et al. Breath hydrogen as a diagnostic method for hypolactasia. *Lancet*. 1975, 1, 24: 1155- 1158.

86.- Aguilar JM, Argüelles F, Coronel C, Ramirez F. Tratamiento de la intolerancia a la lactosa con adición de lactasa a la leche. *An Esp Pediatr* (en prensa).

87.- Douwes AC, Fernandes J, Jongbloed AA. Diagnostic value of sucrose tolerance test in children evaluated by breath hydrogen measurement. *Acta Pediatr Scand*. 1980, 69: 79-82.

88.- Hyams JS. Sorbitol intolerance: an unappreciated cause of functional gastrointestinal complaints. *Gastroenterology*. 1983, 84: 30-33.

89.- Ravich WJ, Bayless TM, Thomas M. Fructose: incomplete intestinal absorption in humans. *Gastroenterology*. 1983, 84: 26- 29.

90.- Horowitz DL, Schoeller DA, Niu HC. Effects of high-cellulose bread on glucose absorption and utilization (abstr.) *Am J Clin Nutr*. 1979, 32: 953.

91.- Levitt MD, Hirsh P, Fetzar CA, et al. H₂ excretion after ingestion of complex carbohydrates. *Gastroenterology*. 1987, 92: 383-389.

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
VIII.- BIBLIOGRAFIA

92.- De Miguel F, Perdomo M, Vasconez F, et al. Test del hidrógeno espirado en la fibrosis quística. Libro de Resúmenes de Comunicaciones de la Asociación Española de Pediatría. Palma de Mallorca. 1991: 63.

93.- Bond JH, Levitt MD. Investigation of small bowell transit time in man utilizing pulmonary hydrogen (H₂) measurements. J Lab Clin Med. 1975, 85: 546-555.

94.- La Brooy SJ, Male PJ, Beavis AK, et al. Assessment of the reproducibility of the lactulose H₂ breath test as a measure of mouth to caecum transit time. Gut. 1983, 24: 893-896.

95.- Bond JH, Levitt MD. Effect of dietary fiber on intestinal gas production and small transit time in man. Am J Clin Nutr. 1978, 31: S169-S174.

96.- Ian W, Garstin H, Boston V.E. Sequential assay of expired breath hydrogen as a means of predicting necrotizing enterocolitis in susceptible infants. J Pediatr Surgery. 1987, 22: 208-210.

97.- Gillon J, Tadesse K, Logan RF. Breath hydrogen in pneumatosis cystoides intestinalis. Gut. 1979, 20: 1008-1011.

98.- Ladas S, Papanikos J. Lactose malabsortion in Greek adults: correlation of small bowell transit time with the severity of lactose intolerance. Gut. 1982, 23: 968-973.

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
VIII.- BIBLIOGRAFIA

- 99.- Leis R, Queiro T, Pavón L, et al. ¿ Uso de test farmacológicos o fisiológicos en el diagnóstico de la intolerancia a la lactosa ?. Act Ped Esp. 1991, 49, 4: 20.
- 100.- Solomons NW, Guerrero AM, Torun B. Dietary manipulation of postprandial colonic lactose foods in a meal. Am J Clin Nutr. 1985; 41: 199-208.
- 101.- Solomons NW, García-Ibáñez R, Viteri F.E. Reduced rate of breath hydrogen excretion with lactose tolerance tests in young children using whole milk. Am J Clin Nutr. 1979, 32: 783-786.
- 102.- Metz GL, Jenkins DJ, Newman A. Breath hydrogen in hyposucrasia. Lancet. 1976, 1: 119-121.
- 103.- Levitt MD, Donaldson RM. Use of respiratory hydrogen excretion to detect carbohydrate malabsorption. J. Lab. Clin. Med. 1970, 75: 937-945.
- 104.- Gilat T, Ben Hur H, Gelman-Malachi E, et al. Alterations of colonic flora and their effect on the hydrogen breath test. Gut. 1978, 19: 602-605.
- 105.- Newcomer AD, McGill DB, Thomas PJ et al. Prospective comparison of indirect methods for detecting lactase deficiency. N Eng J Med. 1975, 293: 1232-1236.
- 106.- Bond JH Jr, Levitt MD. Use of pulmonary hydrogen measurement to quantitate carbohydrate absorption. J. Clin.

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
VIII.- BIBLIOGRAFIA

Invest. 1972, 51: 1219-1225.

107.- Metz G, Jenkins DJA, Blendis LM. Lactulose-hydrogen (H₂) breath test in health and disease (Abstr.). Gut. 1976, 17: 397- 397.

108.- Metz G, Blendis LM, Jenkins DJA. Hydrogen breath test for lactase deficiency. N Engl J Med. 1976, 294: 730.

109.- Murphy EL, Calloway PH. The effect of antibiotic drugs on the volume and composition of intestinal gas from beans. Am J Dig Dis. 1972, 17: 639-642.

110.- Flatz G, Lie GH. Effect of acetylsalicylic acid on symptoms and hydrogen excretion in the disaccharide tolerance test with lactose or lactulose. Am. J. Clin. Nutr. 1982, 35: 273-276.

111.- Perman JA, Modler S, Olson AC. Role of pH in production of hydrogen from carbohydrates by colonic bacterial flora: studies in vivo and in vitro. J Clin Invest. 1981, 67: 643-650.

112.- Perman JA, Modler S, Olson AC. Interpretation of hydrogen breath test may be affected by colonic pH. Gastroenterology. 1981, 81: 629-630.

113.- Solomons NW, García R, Schneider R, et al. H₂ breath test during diarrhea. Acta Paediatr Scand. 1979, 68: 171-172.

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
VIII.- BIBLIOGRAFIA

- 114.- Roob TA, Davidson GP. Letter to the editor. Acta Paediatr Scand. 1980, 69: 687-688.
- 115.- Solomons NW, Viteri FE. Reply to letter to the editor. Acta Paediatr Scand. 1980, 69: 687-688.
- 116.- Brown KH, Black RE, Parry L. The effect of diarrhea on incidence of lactose malabsorption among Bangladeshi children. Am J Clin Nutr. 1980, 33: 2226-2227.
- 117.- Perman JA, Modler S, Engel RR, et al. Effect of ventilation on breath hydrogen measurements. J Lab Clin Med. 1985, 105: 436-439.
- 118.- Tadesse K, Eastwood M. Breath hydrogen test and smoking. Lancet. 1977, 2: 91-92.
- 119.- Solomons NW, Viteri FE. Breath hydrogen during sleep. Lancet. 1976, 2: 636.
- 120.- Metz G, Jenkins DJ. Breath hydrogen during sleep. Lancet. 1977, 1: 195.
- 121.- Hanson CF, Winterfeldt EA. Dietary fiber effects on passage rate and breath hydrogen. Am J Clin Nutr. 1985, 43: 44-48.
- 122.- Welsh JD, Payne DV, Manion C, et al. Interval sampling of breath hydrogen as an index of lactose malabsorption in lactase deficient subjects. Dig Dis Sci.

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
VIII.- BIBLIOGRAFIA

1981, 26: 681-687.

123.- Biller JA, King S, Rosenthal A, et al. Eficacia de la leche tratada con lactasa en pacientes pediátricos con intolerancia a la lactosa. J Pediatr. 1987; 111, 1: 91-94.

124.- Rosado JL, Solomons NW, Lisker R, et al. Terapia de sustitución enzimática contra la deficiencia primaria de lactasa en adultos. Gastroenterology. 1984, 87: 1072-82.

125.- Solomons NW, Guerrero AM, Torun B. Dietary manipulation of postprandial colonic lactose fermentation: II. Addition of exogenous, microbial beta-galactosidases at mealtime. Am J Clin Nutr. 1985, 41: 209-221.

126.- Harrison. Principio de Medicina Interna. 12ª Ed. Volumen II. Nueva Editorial Interamericana S.A. México 1991: 2187-202.

127.- Specker BL, Tsang RC. Mineralización ósea. Anales Nestle. 1987, 45, 1: 19-27.

128.- Wilson JD, Foster DW. Textbook of endocrinology. Seventh Edition. 1985.

129.- Arthur E, Broadus. Endocrinología y metabolismo. México. 1983.

130.- Notelovitz M. Postmenopausal Osteoporosis. A practical approach to its prevention. Acta Obstet Gynecol

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
VIII.- BIBLIOGRAFIA

Scand 1986; (Spp1) 134: 67-80.

131.- Parfitt AM. Bone remodeling in the pathogenesis of osteoporosis. Med Times 1981, 109: 80.

132.- Martínez ME, García JA, Sánchez MJ. Fisiología del metabolismo mineral. Medicine. 1993; 6, 32: 1336-49.

133.- Martínez ME, Sánchez MJ, García JA. Estudio bioquímico del metabolismo mineral. Medicine. 1993; 6, 32: 1350-56.

134.- Moya M, Cortés E, Ballester I. Suplementación vitamínica y mineral en la lactancia. Actualización Nutricional. 1990: 23-28.

135.- Jowsey J. Función de la dieta en la osteoporosis. Traducción española por Ed Doyma, S.A. 1977: 25-30.

136.- Guichot MR. Valoración de la masa ósea por absorciometría fotónica doble en niños con tratamiento prolongado con anticonvulsivos. Tesis Doctoral. U. Sevilla. 1.990.

137.- Bertrand J, Rappaport R, Sizonenko PC. Endocrinología pediátrica, fisiología, fisiopatología clínica. Salvat Editores S.A. 1987.

138.- Sosa M, Navarro MC, Font de Mora A, et al. Metabolismo del fosfato en niños. Un estudio de 128 casos.

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
VIII.- BIBLIOGRAFIA

Ann Med Interna 1988, 5, 2: 76-82.

139.- Madrenas J, Pigrau C, Martínez JM. Metabolismo del magnesio y sus trastornos. Med Clin. 1986, 87: 159-168.

140.- Leek JC, Vogler JB, Gershwin ME, et al. Studies of marginal zinc privation in rhesus monkeys. V. fetal and infant skeletal effects. Am J Clin Nutr. 1984; 40, 1: 203-1.212.

141.- Dabeka RW, Mackenzie AD. Aluminium levels in Canadian infant formulae and estimation of aluminium intakes from formulae by infants 0-3 months old. Food Additives Contaminants. 1990; 7, 2: 275-282.

142.- Navarro A. Fractura osteoporótica de fémur en España. Med Clin. 1989, 92: 733-5.

143.- Specker BL, Tsang RC. Vitamin D in infancy and childhood. Adv Pediatr. 1986, 33:1-22.

144.- Sanchez E, Villares M, Crespo Hernández M, et al. Raquitismo vitaminorresistente. Bol Pediatr 1990, 31: 67-8.

145.- Gray TK, Mcalido T, Williams ME. Circulating levels of 1-25 (OH)2D vary during the menstrual cycle. In: Normal AW, Eds. Vitamin D chemical, biochemical and clinical endocrinology of calcium metabolism. W. de Gruyter. New York. 1982.

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
VIII.- BIBLIOGRAFIA

146.- Tanaka Y, Castillo L, Wineland MJ. Sinergistic effect of progesterone, testosterone and estradiol in the stimulation of chick renal 25-hydroxyvitamin D3-1-hydroxylase. *Endocrinology*. 1978. 103: 2035-39.

147.- Peña MJ. Metabolismo fosfocálcico en niños bajo tratamiento prolongado con anticonvulsivos. Tesis doctoral. U. de Sevilla. 1988.

148.- Marie PJ, Hott M, Barba MT. Contrasting effects of 1,25-dihydroxyvitamin D on bone matrix and mineral appositional rates in The mouse. *Metabolism*. 1985, 34: 777-83.

149.- San Miguel A, Alvarez C, San Miguel R. Hormonas que actúan sobre el metabolismo óseo: calcitonina. *Offarm*. 1990, I: 49-53.

150.- Whitehead M, Lane G, Young O, et al. Interrelations of calcium regulating hormones during normal pregnancy. *Br Med J*. 1981, 283: 10-2.

151.- Torring O, Bucht E, Sjöberg HE. Plasma calcitonin response to a calcium clamp. Influence of sex and age. *Horm Metab Res*. 1985, 17: 536-9.

152.- Talmage RV et al. The physiological significance of calcitonin. In: *Bone and mineral reseaech 1*. Ed Peck WA. Excerpta Medica. 1983: 74-143.

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
VIII.- BIBLIOGRAFIA

- 153.- Lorenc R, Tanaka Y, De Luca HF, et al. Lack of effect of calcitonin on regulation of vitamin D metabolism in rat. *Endocrinology*. 1977; 100: 468.
- 154.- Crilly RG, Francis RM, Nordin BEC. Steroid hormones aging and bone. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981, 10: 115-39.
- 155.- León M, Larrodera L, Solís JA, et al. Osteocalcina sérica basal en enfermedades asociadas a alteraciones del metabolismo óseo. *Med Clin*. 1987, 88: 90-92.
- 156.- Perez Cano R. Osteocalcina. *Med Clin*. 1987, 88: 107-9.
- 157.- Ponder SW, McCormick DP, Fawcett HD, et al. Bone mineral density of the lumbar vertebrae in children and adolescent with insulin-dependent diabetes mellitus. *J Pediatr*. 1992, 120; 4, 1: 541-5.
- 158.- González J. Evolución de la masa ósea en diferentes sectores del esqueleto. *Rev Esp Med Nuclear*. 1991; 10, II: 7-9.
- 159.- Carazo E, Martínez E, Llopis J. Nutrición en la adolescencia. *Offarm*. 1990: 53-57.
- 160.- Glastre C, Braillon P, David L, et al. Measurement of bone mineral content of the lumbar spine by dual energy X-Ray absorptiometry in normal children: correlations with growth parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 1990, 70:

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
VIII.- BIBLIOGRAFIA

1330-3.

161.- Del Rio L. Densitometría ósea por doble fotón. Aplicaciones clínicas. Rev Esp Med Nuclear. 1988, 7, II: 54-60.

162.- Pons F, Del Río L. La determinación de la masa ósea mediante fotodensitometría. Medicina Integral. 1989, 14, 2.

163.- Avioli Lv. The osteoporotic problem. En: Calcium Nutriture fot mothers and children. Carnation nutrition education series. Sang RC and Mimouni F. Ed. Raven Press. New York. 1992, 3: 53-63.

164.- Cheney RW. The Assessment of bone mineral status and mineral dietary adequacy. En: Calcium Nutriture fot mothers and children. Carnation nutrition education series. Sang RC and Mimouni F. Ed. Raven Press. New York. 1992, 3: 101-127.

165.- Feeley RM, Eitenmiller RR, Benton J Jr, et al. Calcium, Phosphorus, and magnesium contents of human milk during early lactation. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1983, 2, 2: 262-7.

166.- Hillman LS. Mineral and vitamin D adequacy in infants fed human milk or formula between 6 and 12 months of age. J Pediatr. 1990; 117, 2: 2.

167.- Ziegler EE, Fomon SJ. Lactose enhances mineral absorption in infancy. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1983,

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
VIII.- BIBLIOGRAFIA

2: 288-294.

168.- Tormo R, Morán J. Normativa, recomendaciones y legislación sobre fabricación de leches adaptadas: Una visión global. Actualidad Nutricional. 1990: 29-43.

169.- Ziegler EE. Fomon SJ. Lactose enhances mineral absorption in Infancy. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1983, 2,2 : 288-294.

170.- Torun B, Solomons NW, Caballero B, et al. The effect of dietary lactose on the early recovery from protein-energy malnutrition. II. Indices of nutrient absorption. Am J Clin Nutr. 1984; 40: 601-610.

171.- Perman JA. Calcium needs and lactose intolerance. En: Calcium Nutriture fot mothers and children. Carnation nutrition education series. Sang RC and Mimouni F. Ed. Raven Press. New York. 1992, 3: 65-75.

172.- Newcomer AD, Hodgson SF, McGill DB, Thomas PJ. Lactase deficiency: prevalence in osteoporosis. Ann Intern Med. 1978; 89: 218-220.

173.- Horowitz M, Wishart J, Mundy L, Nordin BE. Lactose and calcium absorption in postmenopausal osteoporosis. Arch Intern Med. 1987; 147: 534-536.

174.- Reasoner J, Maculan TP, Rand AG, et al. Clinical studies with low-lactose milk. Am J Clin Nutr. 1981; 34:

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
VIII.- BIBLIOGRAFIA

54-60.

175.- Genaut HK, Block JE, Steiger P, Glüer CC, Ettinger B, Harris ST. Commentary: appropriate use of bone densitometry. Radiology. 1989; 170: 817-22.

176.- Mazess RB, Wahner HW. Medicina nuclear y densitometría en osteoporosis. Tomo II. Ed. Riggs BL, Melton LJ. Raven Press Ltd (Copyright Harofarma). Barcelona. 1989; 273-320.

177.- Mazess RB, Peppler WW, Chesnut CH, Nelp WB, Cohn SH, Zanzi I. Total body bone mineral and lean body mass by dual photon absorptiometry. Calcif Tissue Int. 1981; 33: 361-8.

178.- Camerón JR, Sorensen JA. Measurement of bone mineral "in vivo": an improved method. Science. 1963; 142: 230-2.

179.- Hanson J, Barden H, Mazess RB. Systematic influences and precision of dual photon absorptiometry. J Bone Miner Res. 1987; 2: 304.

180.- Gluer CC, Steiger P, Selvidge R, Elliesen- Kliefoth K, Hayashi C, Genaut HK. Comparative assesment of dual photon absorptiometry and dual energy radiography. Radiology. 1990; 174, 1: 223-8.

181.- Farrerons J, Olazábal A, Rams A, López Navidad A. La tomografía axial computarizada en el estudio de la masa ósea. Análisis de su reproductibilidad. Med Clin (Barc).

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
VIII.- BIBLIOGRAFIA

1988; 91: 361- 4.

182.- Anonimo. Ultrasonidos y fragilidad ósea. The Lancet (Ed. Esp). 1990; 16, 2: 119-120.

183.- Soriana A, Uribarri G, Métodos de determinación de la masa ósea. Osteoporosis. Rev Esp Med Nuclear. 1989; 8, 3: 47-52.

184.- Moreno Perea M. Mineralización ósea en niños normales. Tesis doctoral. U. de Sevilla. 1993.

185.- Pons F, Del Río L. Aplicación de los estudios densitométricos en pediatría. Rev Esp Med Nuclear. 1991; 10 (suplI): 65-67.

186.- Kelly TL, Slovik DM, Schoenfeld DA, Neer RM. Quantitative digital radiography versus dual photon absorptiometry of The lumbar spine. J Clin Endocrinol Metabol. 1988; 67 (4): 839-844.

187.- Katzman DK, Bachrach LK, Carter DR, Marcus R. Clinical and anthropometric correlates of bone mineral acquisition in healthy adolescent girls. J Clin Endocrinol Metab. 1991; 6: 1332-9.

188.- Rico H, Revilla M, Hernández ER, Alvarez del Buergo M, Garrido G. Pico de masa ósea, evaluado por densitometría ósea de cuerpo entero en una muestra de población femenina normal de nuestro medio. An Med Interna. 1991; 8, 5: 225-7.

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
VIII.- BIBLIOGRAFIA

189.- Nelson WE, Vaughan VC III, McKay RI. Tratado de Pediatría. 13ª Edición. Ed. Interamericana, McGraw-Hill S.A. 1989.

190.- Hologic QDR-1000 Operator's Manual 1988; 9.

191.- Kolars JC et al: Yogurt and autodigesting source of lactose. N Engl J Med 1984;310:1.

192.- Payne DL et al: Effectiveness of milk products in dietary management of lactose malabsorption. Am J Clin Nutr 1981;34:2711-14

193.- Saavedra JM, Perman JA. Current concepts in lactose malabsorption and intolerance. Annu Rev Nutr 1989;9:475-502.

194.- Lisker R, González B, Daltabuit M. Recessive inheritance of the adult type of intestinal lactase deficiency. Am J Hum Genet. 1975, 27: 662-664.

195.- Kocianova J, Axmann K Jr. Prevalence of bone decalcification in the treatment of Crohn's disease. Vnitr-Lek. 1992; 38, 10: 945-51.

196.- ESPGAN Committee on Nutrition: Guidelines on infant nutrition II. Recommendations for the composition of follow-up formula and beikost. Acta Paediatrica Scandinavica. 1981; suppl. 287.

197.- Editorials. Lactose intolerance. Lancet. 1991, 338:

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
VIII.- BIBLIOGRAFIA

663-4.

198.- Onwulata CI, Rao DR, Vankineni P. Relative efficiency of yogurt, sweet acidophilus milk, hydrolyzed lactose milk, and a commercial lactase tablet in alleviating lactose maldigestion. *Am J Clin Nutr.* 1989; 49 (6): 1233-1237.

199.- Debongnie JC, Newcomer MD, McGill DB, et al. Absorption of nutrients in lactase deficiency. *Digest Dis Sci.* 1979, 24: 225-231.

200.- Rasic J, Kurtmann JA. Fermented fresh milk products. New York: K.L.C. co. 1978.

201.- Kilara A, Shahani KM. Lactase activity of cultured and acidified dairy products. *J Dairy Sci.* 1976, 59: 2031-5.

202.- Tormo R, Infante D. Malabsorción de hidratos de carbono en la infancia. Aplicación de la prueba de dosificación del hidrógeno en el aire espirado. Premio Alexandre Frias I Roig sobre nutrición infantil 1987. Convocado por la Sociedad Catalana de Pediatría. Patrocinado por Nestlé. 1987: 9-30.

203.- Greene MG. Dolor y sedación. En: *Manual de Pediatría Hospitalaria*. 12ª Edición. Ed. McGraw-Hill. Interamericana. 1991: 317-321.

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
VIII.- BIBLIOGRAFIA

- 204.- De Santos P, Chabás E, Valero R, et al. Comparación de la premedicación con midazolam por vía intramuscular o intranasal en niños. Rev Esp Anesthesiol Reanim. 1991, 38: 12-15.
- 205.- Latson LA, Cheatham JP, Gumbiner CH, et al. Midazolam nose drops for outpatient echocardiography sedation in infants. American Heart Journal. 1991; 121, 1: 209-10.
- 206.- Need AG, Nordin BEC. "Which bone to measure ?". Osteoporosis Int. 1991, 1: 3-6.
- 207.- Barden HS, Mazess RB. Bone densitometry in infants. J Pediatr. 1988, 133: 172-7.
- 208.- Del Río L, Pons F. Densitometría ósea en la infancia y adolescencia. Jano. 1993; XLV, 1051: 41-6.
- 209.- Vyhmeister NR, Linkhart TA. Measurement of humerus and radius bone mineral content in the term and preterm infant. J Pediatric 1988, 133: 188-95.
- 210.- Schanler RJ, Burns PA, Abrams SA, et al. Bone mineralization outcomes in human milk-fed preterm infants. Pediatr Res. 1992, 31: 583-6.
- 211.- Ponder SW, McCormick DP, Fawcett HD, Palmer JL, McKernan Mg, Brouhard BH. Spinal bone mineral density in children aged 5,00 through 11,99 años. Am J Dis Child. 1990; 144: 1346-8.

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
VIII.- BIBLIOGRAFIA

212.- Carrascosa A, Del Río L, Gussinyé M, et al. Mineralización del esqueleto durante la adolescencia. Cambios relacionados con el desarrollo puberal, peso, altura y sexo. Libro de Comunicaciones de la IV Reunión Anual de la Sección de Medicina del Adolescente de la Asociación de Pediatría. 1993.

213.- Gilsanz V, Roe TF, Mora S, et al. Changes in vertebral bone density in black girls and white girls during childhood and puberty. N Engl J Med. 1991, 325: 1597-600.

214.- Specker B, Brazerol W, Levin R, et al. Linear increase in bone mineral content in children 1 to 7 years of age with lower content in females after 4 years (Abstract). Pediatr Res. 1985; 19: 204 A.

215.- Finkelstein Js, Neer RM, Biller BMK, et al. Osteopenia in men with a history of delayed puberty. N Engl J Med. 1992, 326: 600-4.

216.- Ott SM. Bone Density in adolescents. N Engl J Med. 1992; 325, 23: 1646-7.

217.- Tormo R, Infante D, Morán J. Nuevos conceptos sobre el consumo lácteo en la infancia e implicaciones del aporte calórico. II. Acta Pediatrica Esp. 1990; 48, 2: 75-79.

218.- Johnston CC, Miller JZ, Slemenda CW, et al. Calcium supplementation and increases in bone mineral density in children. N Engl J Med. 1992, 327: 82-7.

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
VIII.- BIBLIOGRAFIA

- 219.- Davidovits M, Levy Y, Avramovitz T, et al. Calcium-deficiency rickets in a four-year-old boy with milk allergy. *J Pediatr*. 1993, 122: 249-51.
- 220.- 569.- Kocian J. Sekundarní osteopenie. *Vnitr-Lek*. 1990; 36, 12: 1203-9.
- 221.- Rähä R, Minoli I, Moro G. Ingesta de proteínas lácteas en el niño a término. *Acta Pediatr Scand*. 1986, 3: 971-7.
- 222.- Bergstrom WH. Veinte formas de tener un raquitismo en la década de los noventa. *Contemporary Pediatrics*. Ed Española. 1993, 1: 42-51.
- 223.- Mamelie N, Dusan R, Martin JL, et al. Relación riesgo-beneficio del tratamiento de la osteoporosis vertebral primaria con fluoruro sódico. *The Lancet*. 1988; 2: 361-5.
- 224.- Avilla JM. Hipercacemias en la infancia. *Rev Esp Pediatr*. 1993; 49, 1: 18-24.
- 225.- Matkovic V. Calcium intake and peak bone mass. *N Engl J Med*. 1992; 327, 2: 119-20.
- 226.- Moruno R, Vázquez MA, Gómez de Tejada MJ, et al. Mortalidad de la fractura de cadera en la población de Sevilla. Seguimiento durante 5 años. *Rev Esp Enf Metabol ósea*. 1993; 2, B: 4

Tesis Doctoral : C. Coronel Rodríguez
VIII.- BIBLIOGRAFIA

227.- Villa M, García P, Sánchez A. Raquitismo carencial. Rev Esp Pediatr. 1993, 49, 1: 37-40.

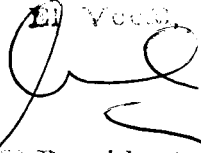
228.- Moruno García Rosa M^a. Prevención de la osteoporosis en los años siguientes a la menopausia con tratamiento cíclico de fósforo y calcitonina. Tesis doctoral. U. de Sevilla. Mayo 1990.

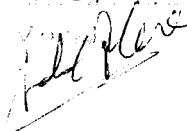
229.- Naredo E, Tortrijos A, Campos C, et al. Seguimiento diferentes pautas terapéuticas en la osteoporosis. Rev Esp Enf Metabol Osea. 1.993; 2, B: 25.

COMITÉ DE DEFENSA

Reunido el Comité de Defensa en sesión pública y abierta en el día de la fecha, se aprobó el informe presentado por el Dr. Enoch Coronel Rodríguez titulado ESTUDIO CUANTITATIVO DEL CONTENIDO MINERAL EN NIÑOS CON INTOLERANCIA A LA LACTOSA acordó otorgar el título de APTO. L.M. LAUDE por UNANIMIDAD

SESION 11/01/94 ENERO 1994

El Vocal,

El Presidente

El Vocal,

El Secretario,

El Doctorado,
