

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

NÚMERO MONOGRÁFICO

“Masa ósea y Osteoporosis”

Sumario

- | | | | |
|----|---|-----|--|
| 7 | EDITORIAL
Frente a las dificultades, entusiasmo y tenacidad
<i>M. Hernández</i> | 74 | Osteopenia/osteoporosis de origen estructural. Osteogénesis imperfecta
<i>I. González Casado, R. Gracia Bouthelie</i> |
| 9 | INTRODUCCIÓN
<i>A. Carrascosa</i> | 79 | Afectación del contenido mineral óseo en patologías digestivas
<i>R. Tormo, D. Infante</i> |
| 15 | ORIGINALES
Masa ósea. Factores reguladores
<i>A. Carrascosa</i> | 85 | Trastornos del metabolismo óseo en las enfermedades renales de la infancia
<i>V. García Nieto, M^ªI. Luis Yanes, A. Callejón Callejón, V.E. García Rodríguez</i> |
| 29 | Técnicas de medición ósea en pediatría
<i>L. del Río</i> | 99 | Osteopenia/osteoporosis de origen nutricional
<i>D. Yeste, A. Carrascosa</i> |
| 47 | Factores genéticos determinantes de la masa ósea
<i>L. Audí Parera, G. Martí Aromir</i> | 106 | Endocrinopatías y masa ósea
<i>M. Gussinyé, A. Carrascosa</i> |
| 61 | Ejercicio físico y masa ósea en adolescentes deportistas
<i>M.T. Muñoz, V. Barrios, G. Garrido, J. Argente</i> | 113 | Valores de contenido mineral óseo (CMO), densidad mineral ósea (DMO) y densidad mineral ósea volumétrica (DMOv) en niños y adolescentes a nivel de la columna lumbar y femoral
<i>D. Yeste, L. del Río, M. Gussinyé, A. Carrascosa</i> |
| 70 | Masa ósea en pediatría. Valoración por métodos incruentos: radiogrametría metacarpiana
<i>M. Ruiz-Echarri, C. Rueda, E. Labarta, E. Mayayo, A. Ferrández</i> | | |

Revista Española de
PEDIATRÍA
Clínica e Investigación

Enero - Febrero 2003

Volumen 59 - Número 1

DIRECTOR

Manuel Hernández Rodríguez

SECRETARIO DE REDACCIÓN

Arturo Muñoz Villa

EDITORES PARA EL EXTRANJERO

A E Cedrato (Buenos Aires)
N Cordeiro Ferreira (Lisboa)
M^a L Levy (Lisboa)
J Salazar de Sousa (Lisboa)
B Schmidt (Sao Paulo)
J F Sotos (Columbus)

CONSEJO DE REDACCIÓN

Milagros Alonso Blanco
Juan M Aparicio Meix
Julio Ardura Fernández
Josep Argemí Renom
Jesús Argente Oliver
Javier Arístegui Fernández
Raquel Barrio Castellanos
Emilio Blesa Sánchez
Josep Boix i Ochoa
Luis Boné Sandoval
Augusto Borderas Gaztambide
Juan Brines Solanes
Cristina Camarero Salces
Ramón Cañete Estrada
Antonio Carrascosa Lezcano
Enrique Casado de Frías
Juan Casado Flores
Manuel Castro Gago
Isidro Claret Corominas
M Cobo Barroso
Joaquín Colomer Sala
Manuel Crespo Hernández
Manuel Cruz Hernández
Alfonso Delgado Rubio
Angel Ferrández Longás
José Ferris Tortajada
Manuel Fontoira Suris
Jesús Fleta Zaragozano
José M^a Fraga Bermúdez
Alfredo García-Alix Pérez

José González Hachero
Javier González de Dios
Antonio Jurado Ortiz
Luis Madero López
Serafín Málaga Guerrero
Antonio Martínez Valverde
José M^a Martínón Sánchez
A Moreno Aznar
Manuel Moreno de Orbe
Manuel Moro Serrano
Manuel Nieto Barrera
Angel Nogales Espert
José Luis Olivares López
Alfonso Olivé Pérez
Juan Luis Pérez Navero
Jesús Pérez Rodríguez
Joaquín Plaza Montero
Manuel Pombo Arias
Antonio Queizán de la Fuente
Manuel Quero Jiménez
Justino Rodríguez-Alarcón Gómez
Mercedes Ruiz Moreno
Santiago Ruiz Company
Francisco J Ruza Tarrío
Valentín Salazar Villalobos
Pablo Sanjurjo Crespo
Antonio Sarría Chueca
Juan Antonio Tovar Larrucea
Alberto Valls i Soler
José Antonio Velasco Collazo
Juan Carlos Vitoria Cormenzana

CONSEJO EDITORIAL

Presidente

José Peña Guitián

Vocales

Angel Ballabriga Aguado
Alfredo Blanco Quirós
Emilio Borrajo Guadarrama
Manuel Bueno Sánchez
Cipriano Canosa Martínez
Juan José Cardesa García
Eduardo Domenech Martínez
Miguel García Fuentes
Manuel Hernández Rodríguez
Rafael Jiménez González
Juan Antonio Molina Font
Manuel Moya Benavent
José Quero Jiménez
Juan Rodríguez Soriano
Armando Romanos Lezcano
Rafael Tojo Sierra
Alberto Valls Sánchez de la Puerta
Ignacio Villa Elízaga

© 2003 ERGON

Arboleda, 1. 28220 Majadahonda

Soporte Válido: 111-R-CM

ISSN 0034-947X

Depósito Legal Z. 27-1958

Imprime: Gráficas Montereina

Reservados todos los derechos. El contenido de la presente publicación no puede reproducirse o transmitirse por ningún procedimiento electrónico o mecánico, incluyendo fotocopia, grabación magnética o cualquier almacenamiento de información y sistema de recuperación, sin el previo permiso escrito del editor.

Periodicidad

6 números al año

Suscripción anual

Profesionales 60 €; Instituciones: 100 €; Extranjero 110 €; MIR y estudiantes 50 €.

Suscripciones

ERGON. Tel. 91 636 29 37. Fax 91 636 29 30. suscripciones@ergon.es

Correspondencia Científica

ERGON. Revista Española de Pediatría.
C/ Arboleda, 1. 28220 Majadahonda (Madrid)

NÚMERO MONOGRÁFICO

“Masa ósea y Osteoporosis”

Sumario

- EDITORIAL
- 7 **Frente a las dificultades, entusiasmo y tenacidad**
M. Hernández
- 9 **INTRODUCCIÓN**
A. Carrascosa
- ORIGINALES
- 15 **Masa ósea. Factores reguladores**
A. Carrascosa
- 29 **Técnicas de medición ósea en pediatría**
L. del Río
- 47 **Factores genéticos determinantes de la masa ósea**
L. Audí Parera, G. Martí Aromir
- 61 **Ejercicio físico y masa ósea en adolescentes deportistas**
M.T. Muñoz, V. Barrios, G. Garrido, J. Argente
- 70 **Masa ósea en pediatría. Valoración por métodos incruentos: radiogrametría metacarpiana**
M. Ruiz-Echarri, C. Rueda, E. Labarta, E. Mayayo, A. Ferrández
- 74 **Osteopenia/osteoporosis de origen estructural. Osteogénesis imperfecta**
I. González Casado, R. Gracia Bouthelier
- 79 **Afectación del contenido mineral óseo en patologías digestivas**
R. Tormo, D. Infante
- 85 **Trastornos del metabolismo óseo en las enfermedades renales de la infancia**
V. García Nieto, M^aI. Luis Yanes, A. Callejón Callejón, V.E. García Rodríguez
- 99 **Osteopenia/osteoporosis de origen nutricional**
D. Yeste, A. Carrascosa
- 106 **Endocrinopatías y masa ósea**
M. Gussinyé, A. Carrascosa
- 113 **Valores de contenido mineral óseo (CMO), densidad mineral ósea (DMO) y densidad mineral ósea volumétrica (DMOV) en niños y adolescentes a nivel de la columna lumbar y femoral**
D. Yeste, L. del Río, M. Gussinyé, A. Carrascosa

MONOGRAPHIC ISSUE

“Bone mass and Osteoporosis”

Contents

- EDITORIAL
- 7 **Faced with difficulties, enthusiasm and tenacity**
M. Hernández
- 9 INTRODUCTION
A. Carrascosa
- ORIGINAL ARTICLES
- 15 **Bone mass. Regulating factors**
A. Carrascosa
- 29 **Bone measurement techniques in pediatrics**
L. del Río
- 47 **Genetic factors determining bone mass**
L. Audí Parera, G. Martí Aromir
- 61 **Physical exercise and bone mass in athletic adolescents**
M.T. Muñoz, V. Barrios, G. Garrido, J. Argente
- 70 **Bone mass in pediatrics. Assessment by non-invasive methods: metacarpal radiogrammetry**
M. Ruiz-Echarri, C. Rueda, E. Labarta, E. Mayayo, A. Ferrández
- 74 **Osteopenia/osteoporosis having structuring origin. Imperfect osteogenesis**
I. González Casado, R. Gracia Bouthelier
- 79 **Involvement of bone mineral content in digestive diseases**
R. Tormo, D. Infante
- 85 **Bone metabolism disorders in renal diseases in childhood**
V. García Nieto, M^aI. Luis Yanes, A. Callejón Callejón, V.E. García Rodríguez
- 99 **Osteopenia/osteoporosis having nutritional origin**
D. Yeste, A. Carrascosa
- 106 **Endocrinopathies and bone mass**
M. Gussinyé, A. Carrascosa
- 113 **Bone mineral content (BMC), bone mineral density (BMD) and volumetric bone mineral density (vBMD) values in children and adolescents in the lumbar spine and femoral**
D. Yeste, L. del Río, M. Gussinyé, A. Carrascosa

Frente a las dificultades, entusiasmo y tenacidad

El proceso de globalización al parecer no excluye nada, ni siquiera las revistas científicas. Desde hace aproximadamente un año y medio *Revista Española de Pediatría* recibió una serie de sugerencias sobre la conveniencia de reducir su contenido, su número de páginas y quizá plantearse su desaparición. Unos meses después la ambigüedad dejó paso a una propuesta concreta por parte de Editorial Doyma en la que se me comunicaba que habían decidido dejarla de publicar a partir de enero de 2002.

Previa consulta con los miembros del Consejo Editorial a los que tuve acceso contesté que esta decisión nos correspondía a nosotros y habíamos decidido continuar. Para ello encontramos la colaboración decidida de Ediciones Ergon y de un prestigioso grupo de compañeros que aceptaron incorporarse al Consejo de Redacción. En ese momento, y ya con el número monográfico de enero-febrero en máquinas, Editorial Doyma reconsideró su decisión y nos comunicó que iba a continuar editándola, pero seis meses después, volvió a “reconsiderar su anterior reconsideración” y definitivamente tomó la decisión de no editarla a partir de

enero de 2003. La interpretación de estas idas y venidas es compleja y simple al mismo tiempo y se sale del marco de esta Editorial.

Lo único importante en este momento es que la propiedad de la cabecera es nuestra y que con la colaboración de Ediciones Ergon, que nunca agradeceremos bastante, y con la ilusión y el esfuerzo de todos, vamos a seguir haciendo una revista renovada tanto en el aspecto externo, que ya es visible en este número, como en la calidad de su contenido científico. Para lograrlo os pido a todos un esfuerzo adicional, que se traduzca en el envío de más y mejores originales, trabajos de revisión, artículos especiales, comentarios y sugerencias sobre la creación de nuevas secciones y cualquier otra iniciativa que contribuya a mejorar la calidad e incrementar la difusión de nuestra revista.

Manuel Hernández
Director

A. Carrascosa

Servicio de Pediatría. Hospital Infantil Vall d'Hebron. Universidad Autónoma. Barcelona

El crecimiento y mineralización del esqueleto óseo es un proceso que se inicia durante el desarrollo fetal y continúa a ritmos diferentes durante la infancia y adolescencia hasta la tercera década de la vida, 20-25 años de edad, momento en el que se alcanza el pico máximo de masa ósea. A partir de entonces la masa ósea se mantiene constante hasta la cuarta-quinta décadas, edad en la que comienza a declinar progresivamente. Según criterios de la Organización Mundial de la Salud, en la población adulta los valores de densidad mineral ósea inferiores a -1 DE de la media correspondiente a la edad representan una situación de osteopenia y cuando son inferiores a -2,5 DE constituyen una situación de osteoporosis. La pérdida de masa ósea implica una desestructuración de la arquitectura del hueso con riesgo para la aparición de fracturas en las regiones de carga del esqueleto: cuello femoral y cuerpos vertebrales principalmente. En las sociedades occidentales, como consecuencia de la prolongación de las expectativas de vida, la osteoporosis es uno de los problemas de salud más importantes con altos índices de morbilidad e incluso mortalidad en las últimas décadas de la vida, a la que se están dedicando cuantiosos recursos para su tratamiento, aunque mucho menos que para su prevención.

La infancia y adolescencia son las épocas de la vida en las que se produce el crecimiento del esqueleto óseo y se adquiere el pico de masa ósea. Si al finalizar éstas no se ha alcanzado un pico de masa ósea adecuado, el riesgo para el desarrollo posterior de osteoporosis estará incrementado con relación a aquellas poblaciones que sí lo adquirieron. La osteoporosis primaria es aquella que se presenta durante las últimas décadas de la vida como consecuencia de la pérdida fisiológica que se inicia en ambos sexos a partir de la cuarta-quinta décadas, y de una forma más importante en las mujeres a partir de la menopausia. La osteoporosis secundaria puede presentarse a cualquier edad y puede tener su origen en alteraciones estructurales del propio hueso

(alteraciones en la síntesis y metabolismo de su matriz), o en alteraciones de los factores que regulan su metabolismo (nutricionales, hormonales y renales, principalmente). Es del máximo interés que todas las poblaciones pediátricas, tanto normales como con patología, lleguen a la tercera década de la vida con un nivel óptimo de masa ósea para prevenir el ulterior desarrollo de la osteoporosis. El pediatra tiene un doble papel en la prevención de la osteoporosis, de un lado prevenir la osteoporosis primaria logrando que todos los adolescente lleguen a la tercera década con un pico de masa ósea óptimo, y de otro lado prevenir la osteoporosis secundaria, diagnosticando y tratando las entidades clínicas que durante la infancia y adolescencia afectan a la adquisición normal de la masa ósea (osteoporosis secundaria).

En esta monografía abordaremos la fisiología del crecimiento y mineralización del tejido óseo, la influencia de factores genéticos, nutricionales, hormonales y renales en este proceso, la metodología para valorar la masa ósea, definiremos las poblaciones pediátricas con riesgo de osteopenia y/u osteoporosis, y aportaremos los valores de densidad mineral ósea en la población normal de niños y adolescentes.

Veremos que existen muchas poblaciones pediátricas con riesgo para no obtener un pico adecuado de masa ósea en la tercera década de la vida y que el grado de afectación va desde la osteopenia hasta la osteoporosis e incluso la aparición de fracturas patológicas ya en la infancia y adolescencia. En estas poblaciones la profilaxis y el tratamiento pasan por una detección precoz y la instauración de las medidas terapéuticas que serán comentadas en cada caso.

Un aspecto muy importante y debatido es determinar cuál ha de ser el grado óptimo de masa ósea de la población normal y si se han de tomar medidas especiales durante la infancia y adolescencia para conseguirlo. En este sentido muchos trabajos se han interesado en el papel del

aporte de calcio sobre la masa ósea. Si bien es cierto que la carencia extrema de calcio puede condicionar un trastorno de la mineralización ósea, no ha de olvidarse que esta situación se da en el contexto de un cuadro clínico de malnutrición global, en la carencia selectiva de vitamina D o en trastornos de su mecanismo de acción. Por otro lado, suplementos importantes de calcio, difíciles muchas veces de ingerir en la práctica, han mostrado un incremento en los valores de la densidad mineral ósea (DMO), pero no sabemos si este incremento significa únicamente más calcio depositado en la matriz o realmente traduce también una mayor síntesis de la matriz extracelular y, en este caso, mayor masa ósea. La disminución de los valores de DMO al suspender la suplementación con calcio sugiere que posiblemente los valores aumentados de DMO traducían fundamentalmente un incremento en el calcio depositado en la matriz y no un incremento en la síntesis y

mineralización de la matriz. Por otro lado tal como se verá, la capacidad intestinal de absorción de calcio está regulada por la vitamina D y varía ampliamente con la edad y con el ritmo de aposición de calcio en el esqueleto. Procurar mantener niveles adecuados de vitamina D durante la infancia y adolescencia sería un objetivo realista para conseguir una masa ósea óptima, que vendría determinada por la carga genética y por el resto de factores reguladores en cada individuo.

En el momento actual en la población pediátrica normal, promover una alimentación variada y adecuada a cada edad, evitar tanto el sobrepeso como la malnutrición, procurar que el aporte de calcio y vitamina D sea el correcto y estimular la actividad física son las recomendaciones más realistas para lograr que la capacidad genética de cada individuo pueda expresarse adecuadamente para conseguir su pico óptimo de masa ósea.

Masa ósea. Factores reguladores

A. Carrascosa

Servicio de Pediatría. Hospital Infantil Vall d'Hebron. Universidad Autónoma. Barcelona

Palabras Clave: Masa ósea. Osteopenia. Osteoporosis.

CRECIMIENTO Y MINERALIZACIÓN DEL TEJIDO ÓSEO⁽¹⁻¹⁰⁾

El hueso es un tejido conjuntivo que posee la característica de tener una matriz extracelular mineralizada, convirtiéndose en una estructura apta para el soporte del organismo. Es un tejido metabólicamente muy activo sometido a un proceso constante de aposición y resorción. Alberga en su interior la médula ósea hematopoyética y es reservorio de iones que pueden ser almacenados y liberados de forma controlada. Está presente desde la octava semana del desarrollo intrauterino, iniciándose a partir de la osificación de moldes cartilagosos y su volumen aumenta progresivamente durante los periodos embrionario, fetal y postnatal, estando totalmente formado al finalizar la pubertad coincidiendo con el momento en que se alcanza la talla adulta.

El proceso de osificación se desarrolla de dos modos diferentes: la osificación endocondral y la osificación intramembranosa. La osificación endocondral se caracteriza por la neoformación ósea a partir del cartílago de crecimiento: una única célula, el condrocito, presenta diversas fases madurativas y sintetiza una matriz que posteriormente se mineralizará, dando de esta forma lugar a la formación de nuevo hueso y al crecimiento en longitud de los huesos largos del organismo. El crecimiento en grosor se realiza a partir de la capa de osteoblastos del periostio del hueso previamente formado. La osificación intramembranosa se caracteriza por la formación de hueso a partir de una estructura mesenquimal. Este proceso ocurre en los huesos planos de la calota craneana. Macroscópicamente se distinguen dos

formas de hueso: el hueso cortical, más compacto y resistente, que se localiza en la periferia del hueso, y el hueso trabecular, dispuesto en forma de láminas, menos compacto, pero metabólicamente más activo, localizándose en el interior del hueso en contacto con la médula ósea.

Las células óseas provienen de dos estirpes diferentes. Los preosteoblastos, los osteoblastos y los osteocitos son de origen mesenquimal, mientras que los osteoclastos son de origen hematopoyético. Los osteocitos son las células maduras localizadas en el interior de la matriz ósea. Están interconectadas a través de sus prolongaciones citoplasmáticas.

Los osteocitos desempeñan un importante papel en la regulación del intercambio de minerales, así como en la integración y respuesta a estímulos físicos y químicos procedentes de los tejidos adyacentes. Constituyen más del 90% del total de células del hueso. Los osteoblastos son las células responsables de la síntesis de la matriz ósea. Regulan la actividad de los osteoclastos a través de la síntesis de citocinas y factores de crecimiento. Los osteoclastos son grandes células multinucleadas provenientes de los monocitos y encargadas de la resorción de la matriz ósea. Osteoblastos y osteoclastos se acoplan en unidades funcionales de resorción y neoformación óseas.

La matriz ósea está formada por un componente orgánico y otro inorgánico. El componente orgánico está constituido en un 90% por fibras de colágeno tipo I y en el 10% restante por proteoglicanos y otras proteínas no colágenas. El componente inorgánico está integrado por sales de hidroxapatita depositadas entre las fibras de colágeno, carbonato, magnesio, sodio y potasio. El componente orgánico representa un 25% del peso óseo, el componente inorgánico un 70% y el restante 5% corresponde al agua. Aproximadamente el 99% del calcio, el 85% del fósforo, y entre el 40-60% de sodio y magnesio del organismo están depositados en la matriz extracelular del hueso. El depósito, en concentraciones adecuadas, de estas sales minerales en la matriz, junto a la orienta-

Correspondencia: A. Carrascosa. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Paseo Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.

Recibido: Diciembre 2002

REV ESP PEDIATR 2003;59(1):15-28

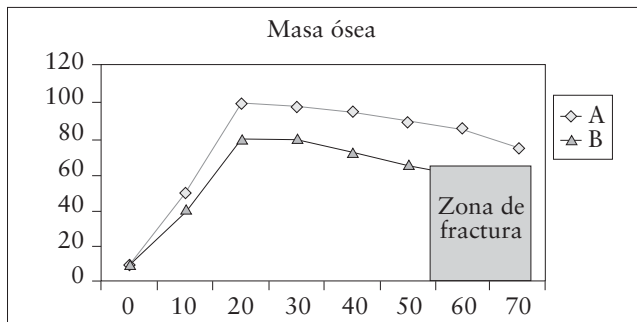


FIGURA 1. Valores promedio de masa ósea desde el nacimiento hasta los 70 años de edad. A. Población normal; B. Población con osteopenia iniciada en la infancia y/o adolescencia.

ción anatómica de las fibras de colágeno mineralizadas, confiere al hueso las características de rigidez y elasticidad que le permiten ser soporte del organismo y resistir las cargas y fuerzas de tracción a las que constantemente están sometidas las estructuras óseas. Una mineralización insuficiente y la desestructuración de la arquitectura ósea pueden ser el origen de la aparición de fracturas osteoporóticas.

El hueso es un tejido metabólicamente muy activo, estando sometido a un proceso continuo de neoformación a partir del cartílago de crecimiento mediante el proceso de osificación endocondral. Este proceso perdura hasta la finalización del crecimiento en longitud, una vez alcanzado el pleno desarrollo puberal, entre los 13-16 años en las niñas y entre los 15-18 años en los niños. Gracias a él se adquiere el tamaño definitivo de los huesos y la altura adulta. Al mismo tiempo que el hueso va creciendo, su matriz extracelular mineralizada se renueva de una forma continua. Este proceso recibe el nombre de neoformación y resorción óseas. Se realiza en las llamadas unidades básicas multicelulares formadas por osteoclastos y osteoblastos. Los osteoclastos reabsorben la matriz previamente formada dando lugar a la aparición de las lagunas de reabsorción, y sintetizan una sustancia osteoide que se deposita en el fondo de estas lagunas preparando el terreno para que los osteoblastos sintetizen una nueva matriz ósea. Asimismo los osteoblastos regulan la actividad de los osteoclastos a través de la secreción de citocinas y factores locales de crecimiento. Mediante este mecanismo el hueso se va renovando constantemente, se van reparando las microfracturas que hayan podido producirse (secundarias a los múltiples microtraumas a los que éste está sometido), se liberan iones a la circulación sanguínea y se van depositando nuevas sales minerales en la matriz extracelular *de novo* sintetizada. La tasa de resorción y neoformación óseas ocurre en los dos tipos de hueso: el cortical y el trabecular. Se estima aproximadamente que entre un 7,5 y un 10% del volumen óseo total del organismo adulto es renovado anualmente por este procedimiento.

Durante la infancia y adolescencia hasta la adquisición de la talla adulta dos fenómenos concurren: formación de nuevo hueso a partir del cartílago de crecimiento (osificación endocondral) y del periostio, y resorción-neoformación de la matriz extracelular previamente sintetizada. Ambos fenómenos se combinan y acoplan teniendo como resultado la adquisición y mantenimiento de la masa ósea. Durante la infancia y adolescencia existe un acrecimiento de masa ósea; durante la edad adulta la masa ósea se mantiene y durante las últimas décadas de la vida disminuye la neoformación ósea; el balance se negativiza y conlleva una disminución progresiva de la masa ósea (Fig. 1). Durante la infancia y adolescencia la cantidad total de calcio depositada en el esqueleto de un recién nacido se incrementa desde unos 22 gramos (8 g/kg de peso) hasta unos 1.300 gramos (19 g/kg de peso) correspondientes al adulto. Las cifras correspondientes de fósforo pasan de 17 gramos en el recién nacido (5,8 g/kg de peso) a 700 gramos (10 g/kg de peso).

MASA ÓSEA. CONCEPTO DE OSTEOPENIA Y DE OSTEOPOROSIS⁽¹¹⁻²³⁾

El término de masa ósea define la cantidad total de tejido óseo del organismo y engloba dos aspectos: volumen total del tejido óseo y cantidad total de matriz extracelular mineralizada. En condiciones fisiológicas la cantidad total de sales minerales depositadas en la matriz por unidad de volumen es relativamente constante; sin embargo, en situaciones patológicas la cantidad total de sales minerales puede ser superior (osteopetrosis) o inferior (raquitismo/osteomalacia).

La osteoporosis se define como una situación en la que existe una pérdida global de masa ósea. La celularidad y los componentes orgánico e inorgánico de la matriz están disminuidos. La disminución de la matriz extracelular puede ser homogénea y afectar por igual al componente orgánico y al inorgánico, o puede afectar más al componente mineral que al componente orgánico. La osteoporosis puede ser uniforme en todo el hueso o afectar más a unas partes que a otras del mismo hueso. El resultado final siempre es la pérdida de la arquitectura normal del hueso. Los huesos tienen unas estructuras macroscópica y microscópica características y aptas para desempeñar su función de soporte del organismo. La estructura microscópica viene configurada por la disposición arquitectónica de la matriz extracelular mineralizada y es el resultado de la disposición espacial de la misma. El deterioro y/o la pérdida de la arquitectura ósea significan una disminución de la resistencia y elasticidad del hueso y tienen como consecuencia la aparición de osteoporosis y de fracturas patológicas.

Osteopenia y osteoporosis son dos términos que definen grados diferentes de pérdida de la masa ósea. El desarrollo de métodos no invasivos para cuantificar la masa ósea ha permitido valorar el contenido mineral óseo en diversas regiones

anatómicas y definir los conceptos de osteopenia y de osteoporosis y su relación con la aparición de fracturas, en la edad adulta. Según los criterios de la Organización Mundial de la Salud, los valores de densidad mineral ósea (DMO) (véase más adelante) comprendidos entre -1 y -2,5 desviaciones típicas de los valores de la media correspondientes a una población de similares edad, sexo, altura y desarrollo puberal, definen la osteopenia. Cuando estos valores son inferiores a -2,5 desviaciones típicas definen la osteoporosis. Con estos valores ya existe un riesgo franco para la aparición de fracturas óseas. La osteopenia/osteoporosis se clasifica en dos tipos: primaria y secundaria. La primaria se refiere a aquellas situaciones en las que la pérdida de masa ósea está relacionada con procesos fisiológicos como la menopausia y el envejecimiento. La secundaria se refiere a situaciones clínicas secundarias a etiologías bien definidas: trastornos nutricionales, hormonales, renales y de la estructura de la matriz ósea. La osteopenia/osteoporosis primaria es propia del adulto y puede prevenirse durante la infancia y adolescencia logrando un pico óptimo de masa ósea. La osteopenia/osteoporosis secundaria pueden presentarse en cualquier edad. Cuando ocurren durante la infancia y adolescencia, la consecución de un pico de masa ósea adecuado puede verse seriamente afectada. La identificación de poblaciones pediátricas con riesgo para desarrollar osteopenia/osteoporosis y el tratamiento de éstas deben iniciarse durante la infancia y la adolescencia.

El incremento en las expectativas de vida en las sociedades desarrolladas ha llevado un incremento paralelo de la osteoporosis y del número de fracturas óseas patológicas durante las últimas décadas de la vida, como consecuencia de la pérdida progresiva de masa ósea. La incidencia de este proceso es alarmante y constituye una fuente importante de morbilidad y mortalidad. En Estados Unidos se estima que puede afectar actualmente a entre 25 y 30 millones de personas, un 10% aproximadamente de su población con un coste de 10 billones de dólares/año. Datos similares son extrapolables a nuestra población. Las terapias actuales poco pueden hacer para revertir esta situación siendo la prevención durante la infancia y adolescencia la aproximación más razonable, considerándose actualmente que la osteoporosis es una enfermedad que debe prevenirse durante la edad pediátrica, consiguiendo que todos los niños y adolescentes alcancen la tercera década de la vida con una masa ósea óptima (Fig. 1).

MÉTODOS PARA VALORAR LA MASA ÓSEA Y EL METABOLISMO DEL HUESO⁽²⁴⁻³⁹⁾

En el curso de estos últimos años se han desarrollado una serie de métodos que han permitido abordar el estudio de la masa ósea y del metabolismo del hueso. Por un lado se han desarrollado técnicas no invasivas para cuantificar la masa ósea y por otro se han desarrollado métodos para valorar marcadores bioquímicos en sangre y en

orina relacionados con la actividad metabólica de osteoblastos y de osteoclastos. Las técnicas no invasivas han contribuido a conocer los patrones normales del proceso de adquisición de la masa ósea durante la infancia y adolescencia y a detectar poblaciones pediátricas de riesgo. La densitometría fotónica simple, la densitometría fotónica dual, la densitometría radiológica de doble energía, la tomografía axial computarizada, la medición del espesor de las corticales de las falanges de los huesos de la mano y los ultrasonidos son las más utilizadas. En todas, menos en los ultrasonidos, existe un grado mayor o menor de radiación del paciente. De entre todas, la densitometría radiológica de doble energía (DEXA) es la más adecuada para la cuantificación de la masa ósea en pediatría, por su alto índice de reproducibilidad (99%), su escaso error de precisión (1%), el limitado tiempo que se precisa para su realización (3-5 minutos) y su mínima dosis de radiación (0,02% de límite anual establecido para la población). Al análisis de los fundamentos físicos y la utilidad de cada una de ellas en la población pediátrica se dedica el capítulo 2 de esta monografía.

Diferentes trabajos se han servido de esta técnica para cuantificar la evolución de la masa ósea durante la infancia y adolescencia a nivel de la columna lumbar (L₂-L₄), tanto en poblaciones normales como patológicas, y han concluido que el pico de masa ósea está prácticamente alcanzado entre los 20 y 25 años de edad. Nosotros hemos estudiado los cambios durante la infancia y adolescencia en nuestra población normal del área de Barcelona mediante un estudio transversal realizado en 256 niños y 215 niñas, de edades comprendidas entre los tres meses y los 21 años, y hemos establecido el patrón de adquisición de masa ósea en nuestra población. Mediante esta técnica se cuantifica la cantidad total de mineral (CMO) depositado en tres cuerpos vertebrales (L₂-L₄) (Fig. 2a). Los resultados se expresan como gramos de hidroxapatita. La masa ósea depende de dos factores: del volumen total de los cuerpos vertebrales y del CMO depositado en su matriz. El volumen de los cuerpos vertebrales depende, entre otros factores, de su altura, es decir, depende de la altura del individuo que se estudia. Con objeto de obviar al máximo el impacto que diferentes alturas tienen sobre los resultados obtenidos, el CMO se divide por el área proyectada de los tres cuerpos vertebrales y los resultados se expresan como densidad mineral ósea (DMO) en gramos de hidroxapatita/cm². En realidad, el CMO no debería dividirse por el área de los cuerpos vertebrales, sino por su volumen. Sin embargo, el cálculo del volumen es difícil y puede estar sometido a errores, mientras que el cálculo del área es más preciso, motivo por el que en clínica se utiliza este procedimiento. Los resultados, cuando se expresan como desviaciones estándar de la media, permiten también comparar los valores de poblaciones con edades diferentes. Otras técnicas como la tomografía axial com-

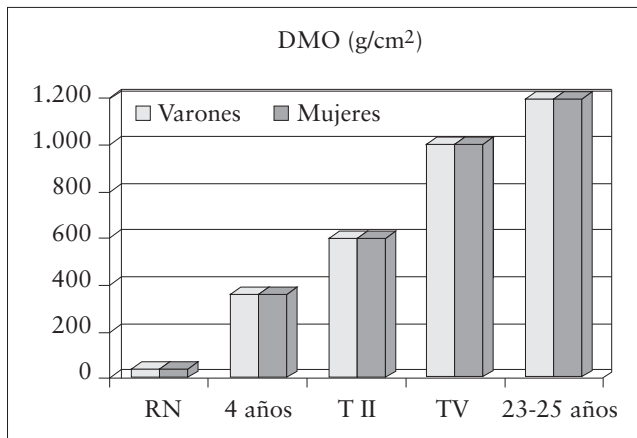


FIGURA 2a. Valores de densidad mineral ósea (gramos de hidroxapatita/cm²) a nivel de columna vertebral (L₂-L₄) en nuestra población en función de la edad, sexo y estadios puberales de Tanner.

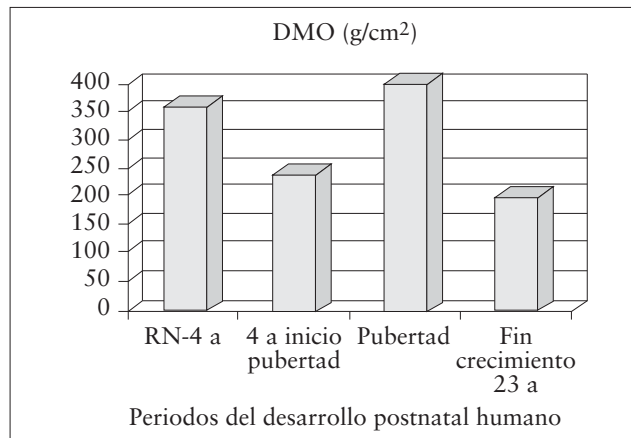


FIGURA 2b. Incremento porcentual de la masa en diversos periodos de la vida.

putarizada permiten realizar una aproximación correcta al volumen de los cuerpos vertebrales; sin embargo, las altas dosis de radiación no hacen aconsejable su uso en pediatría. Recientemente el desarrollo de la metodología apropiada ha permitido calcular con cierta precisión el volumen vertebral aparente, expresándose los valores de densidad mineral ósea como gramos de hidroxapatita/cc. El análisis de los datos publicados en 500 niños y adolescentes de 4 a 20 años de edad han mostrado datos evolutivos similares cuando los resultados se expresan como gramos/cm² que cuando se expresan como gramos/cc. Nuestros propios datos y los publicados por otros grupos de trabajo confirman estos hallazgos (véase capítulo 11).

La masa ósea evaluada mediante densitometría dual de rayos X y expresada como DMO (gramos de hidroxapatita/cm²) se incrementa progresivamente desde el nacimiento hasta la edad de 20-25 años, con ritmos diferentes según el periodo considerado. Desde el nacimiento hasta la edad de 3 años el incremento representa aproximadamente un 30% del incremento total, desde los 3 años hasta el inicio del desarrollo puberal se incrementa un 20%, durante el desarrollo puberal se incrementa otro 30-40% y desde la finalización del crecimiento hasta la edad de 21 años se incrementa otro 15-20% (Fig. 2b). Estos datos indican que los primeros años de la vida y el desarrollo puberal son los periodos de máximo crecimiento en longitud del esqueleto y de máximo incremento en la DMO, que la mineralización del esqueleto se prolonga más allá de la finalización del crecimiento en longitud y se continúa durante la adolescencia tardía hasta los 20-25 años de edad, y que estas épocas de la vida son las de mayor riesgo para no alcanzar una masa ósea adecuada si en ellas inciden procesos patológicos que condicionen un menor ritmo de ganancia y/o una pérdida de masa ósea. Finalmente, estos datos enfatizan la necesidad de disponer

de patrones de referencia de la población normal. Sin embargo, es preciso señalar que en el momento actual existen tres modelos de densitómetros manufacturados por casas comerciales diferentes (Hologic, Lunar y Norland). Estos modelos difieren en sus calibraciones de mineral óseo y en el análisis matemático de los datos obtenidos, por lo que los resultados no son intercambiables. El modelo Hologic da valores sensiblemente más bajos que el Lunar y, aunque se han establecido equivalencias para realizar las conversiones correspondientes, este dato debe tenerse en cuenta a la hora de analizar valores obtenidos con diferentes densitómetros ya se pueden realizar interpretaciones y diagnósticos equivocados (véase capítulo 11).

Recientemente se está relacionando la capacidad de resistencia ósea a los microtraumatismos con el área muscular y con el componente cortical del hueso, por lo que ha cobrado un gran interés valorar este componente en los huesos largos de las extremidades superiores. La tomografía cuantitativa periférica computarizada utilizada para evaluar la cortical del radio y la medición del grosor cortical de las falanges de los dedos de la mano mediante una lupa milimetrada son las dos técnicas más empleadas (véase capítulo 5).

Los ultrasonidos son una técnica no invasiva y exenta de radiaciones, que también se ha utilizado para cuantificar la masa ósea. Las falanges de extremidades superiores y el calcáneo son las dos regiones anatómicas valoradas. Los datos disponibles hoy día indican que, mientras los datos obtenidos en el calcáneo pueden ser representativos de la masa ósea, del riesgo de osteoporosis y de las fracturas osteoporóticas, los datos obtenidos en las falanges de las extremidades superiores no son tan representativos.

Más recientemente la posibilidad de medir mediante DEXA el contenido mineral total del organismo y de las diferentes regiones anatómicas que lo componen está aportando una nueva aproximación al estudio del proceso de adquisición de la masa ósea en pediatría y a la repercusión

de diversas patologías sobre éste. Estos datos podrán indicar si existen “tempus” y sensibilidades diferentes de las diversas regiones anatómicas del organismo. Una buena correlación entre el contenido mineral total del organismo y los valores de DMO en la región lumbar ha sido obtenida por nosotros en una población de 48 adolescentes varones y 59 adolescentes mujeres durante el desarrollo puberal. Estos datos sugieren que los cambios observados en la adquisición de masa ósea en la columna lumbar podrían ser representativos de los que ocurren globalmente en todo el organismo.

Los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo son moléculas sintetizadas por los osteoblastos y osteoclastos o moléculas procedentes de la reabsorción de la matriz ósea. Pueden cuantificarse en plasma y en orina y se clasifican en dos grupos: marcadores de neoformación ósea y marcadores de resorción ósea. Los marcadores de neoformación ósea son moléculas sintetizadas por los osteoblastos, siendo la osteocalcina y la fosfatasa alcalina ósea (FAO) los mejor caracterizados, los más utilizados en clínica y los que mejor relación tienen con los valores de densidad mineral ósea. Los marcadores de resorción ósea son moléculas sintetizadas por los osteoclastos (fosfatasa ácida tartrato resistente) o moléculas que proceden de la degradación de la matriz ósea en el curso de su resorción (hidroxiprolina, piridinolinas, péptidos derivados de la degradación de moléculas precursoras del colágeno: telopéptido carboxi-terminal y telopéptido amino-terminal). La deoxipiridinolina cuantificada en orina y el telopéptido carboxi-terminal del colágeno tipo I (ICTP) son los marcadores más específicos y los más utilizados en clínica.

FACTORES REGULADORES DE LA MASA ÓSEA^(2,4,10-13,40-67)

Muchos son los factores que regulan la adquisición de la masa ósea: la carga genética, la raza, la nutrición, los estilos de vida, la actividad física, el riñón, varias hormonas, múltiples factores locales de crecimiento y algunas citocinas (Fig. 3). Todos ellos, interaccionando entre sí, regulan el crecimiento y mineralización del esqueleto óseo. Durante la infancia y adolescencia favorecen el anabolismo óseo y la adquisición del pico de masa ósea. Durante la edad adulta contribuyen al equilibrio entre resorción y neoformación óseas y favorecen el mantenimiento de la masa ósea.

Factores genéticos

Diversos estudios han evaluado que los factores genéticos pueden explicar entre un 60-80% de la variabilidad de la masa ósea en la población normal. Los hijos tienden a tener una masa ósea similar a la de sus padres. Esta aseveración ha sido comprobada en varios estudios realizados en gemelos y en parejas de madres e hijas. Los gemelos monocigóticos tienen una densidad mineral ósea más concor-

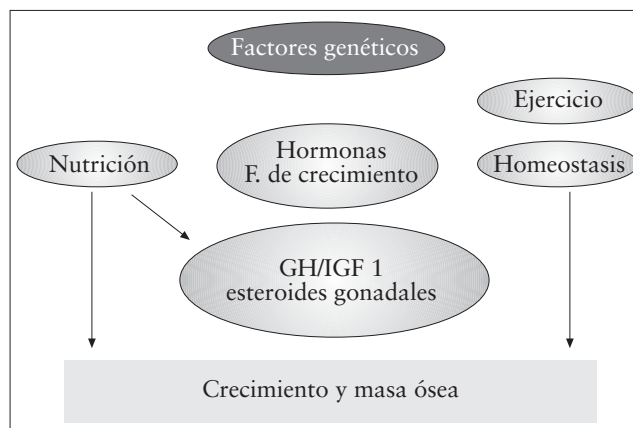


FIGURA 3. Factores reguladores de la masa ósea.

dante que los gemelos dicigóticos. Asimismo, también se ha comprobado que los familiares de personas con osteoporosis tienen valores de densidad mineral ósea inferiores a los de la población normal.

Aceptándose que la regulación de la masa ósea es un proceso poligénico ya que múltiples y diferentes son los genes responsables de la síntesis de hormonas y factores de crecimiento que la regulan, en el curso de estos últimos años una parte importante de la investigación sobre marcadores genéticos se ha centrado en el estudio de genes de receptores hormonales (vitamina D y estrógenos), genes de hormonas y factores de crecimiento (interleucina-6, factor de crecimiento transformador beta, factor de crecimiento similar a la insulina tipo I [IGF-I], hormona paratiroidea e interleucina-1), y genes de proteínas de la matriz del hueso (colágeno tipo 1, osteocalcina, glicoproteína alfa₂ HS). El análisis de estos factores será realizado en el capítulo 3 de esta monografía.

Factores raciales

La raza, que también puede implicar diferencias de origen genético, es otro factor determinante de la masa ósea.

Diferencias en los valores de masa ósea y en el riesgo de fracturas osteoporóticas han sido observadas en individuos adultos de diferentes razas. Los individuos de raza negra tienen valores de densidad mineral ósea superiores a los caucásicos y éstos a su vez superiores a los asiáticos. Incluso dentro de una misma raza, diversas etnias tienen valores distintos de densidad mineral ósea. Estas diferencias se han asociado a diferencias en el metabolismo del calcio. Se ha comprobado que los jóvenes de raza negra tienen valores plasmáticos más bajos de 25OH vitamina D que los de raza blanca. Sin embargo, sus valores de 1-25OH₂ vitamina D son similares. También se ha observado que los jóvenes de raza negra tienen una tasa superior de absorción de calcio y una menor eliminación urinaria que los jóvenes de similar edad de raza blanca.

Factores renales

El riñón regula la homeostasis del organismo, y es al mismo tiempo un órgano endocrino que regula el metabolismo del calcio y el fósforo. En el capítulo 8 se analiza su papel en la regulación de la masa ósea.

Actividad física

La actividad física es un determinante mayor de la masa ósea. Regula la síntesis del componente orgánico de la matriz ósea, el depósito de sales minerales, la orientación espacial de las fibrillas de colágeno mineralizadas y la orientación espacial de la arquitectura ósea. Sus efectos van en el sentido de optimizar la fuerza y la resistencia del hueso frente a los microtraumatismos y macrotraumatismos a los que está continuamente sometido. Los estiramientos de la matriz extracelular se consideran como uno de los estímulos fundamentales de la actividad osteoclástica para iniciar la resorción de la matriz ósea y de la actividad osteoblástica para favorecer la neoformación ósea. La inmovilización prolongada comporta una disminución de la densidad mineral ósea. Por contra el ejercicio físico continuado comporta un incremento en la densidad mineral ósea, sin que se conozcan bien los mecanismos a través de los cuales se producen estos cambios. Se ha sugerido que los osteocitos serían los sensores de los estímulos de las fuerzas mecánicas. La coordinación de los osteoblastos y osteoclastos iniciaría de forma armónica y de acuerdo con las cargas mecánicas el proceso de resorción y neoformación óseas. Los niños y adolescentes con actividad física apreciable tienen valores mayores de densidad mineral ósea que aquellos que tienen una actividad sedentaria.

Las atletas de élite, corredoras y gimnastas, incluso a pesar de presentar cierto grado de hipogonadismo, tienen valores de densidad mineral ósea superiores a los individuos sedentarios. Estudios controlados en adolescentes con diversos grados de actividad física han mostrado que el ejercicio prolongado estimula la aposición de masa ósea. Ciertos datos experimentales apuntan en el sentido de que el ejercicio estimula la formación ósea e inhibe la resorción ósea.

La importancia de la actividad física en la regulación de la masa ósea es analizada con detalle en el capítulo 4 de esta monografía.

Estilos de vida

El consumo excesivo de alcohol está relacionado con valores de densidad mineral ósea bajos y con una mayor incidencia de fracturas. El alcohol inhibe la proliferación y función de los osteoblastos y produce una serie de alteraciones en la secreción hormonal (hipogonadismo, hipercortisolismo) que, actuando conjuntamente, condicionan la aparición de la llamada osteopatía alcohólica. De forma similar el hábito de fumar también ha sido relacionado con una mayor incidencia de osteoporosis.

Factores hormonales y factores locales de crecimiento

Varias son las hormonas implicadas en la regulación del metabolismo óseo. La parathormona tiene un efecto dual sobre el metabolismo óseo. Concentraciones séricas fisiológicas estimulan el anabolismo óseo. Por contra, concentraciones séricas elevadas favorecen el catabolismo óseo. La parathormona tiene efectos sobre los osteoblastos y osteoclastos, regula la síntesis de factores locales de crecimiento sintetizados por el hueso y a nivel renal estimula la actividad 1-alfa hidroxilasa favoreciendo la síntesis del metabolito 1-25(OH)₂ de la vitamina D. La calcitonina inhibe la acción de los osteoclastos y en este sentido ha sido utilizada para el tratamiento de la osteoporosis. La hormona de crecimiento regula junto con la nutrición la síntesis de IGF-I, factor de crecimiento con importantes efectos anabólicos sobre el cartílago de crecimiento y el hueso y al que nos referiremos más adelante. Además, la hormona de crecimiento también estimula la actividad 1-alfa hidroxilasa renal y en este sentido la síntesis del metabolito activo de la vitamina D. Las hormonas tiroideas estimulan la mineralización del cartílago de crecimiento y regulan el ritmo del *turnover* óseo; en situación de hipertiroidismo se observa disminución de masa ósea. Los glucocorticoides a dosis suprafisiológicas inhiben tanto el crecimiento como la mineralización del hueso. Sin embargo, a dosis fisiológicas o dosis discretamente superiores, como las administradas en la hiperplasia suprarrenal congénita, no tienen repercusiones negativas importantes sobre la masa ósea, aunque sí sobre el crecimiento. Los esteroides gonadales son importantes agentes reguladores del metabolismo óseo y al estar regulada su secreción por el estado nutricional, nos referiremos a ellos más adelante.

Existen múltiples factores locales de crecimiento y citocinas (IGF I, IGF-II, proteínas transportadoras de IGFs: IGFBP-3, IGFBP-4, factor de crecimiento transformador tipo beta, factor de crecimiento transformador tipo alfa, factor estimulador de colonias de macrófagos, factor de crecimiento plaquetario, factor de crecimiento fibroblástico, proteínas morfogénicas óseas, interleucinas) que regulan el metabolismo óseo, pero a los que no nos referiremos al no ser el objeto de este capítulo. Sin embargo, nos referiremos más adelante al IGF-I al ser un factor de crecimiento regulado por el estado nutricional.

Factores nutricionales

La nutrición regula el proceso de adquisición y mantenimiento de la masa ósea a través de diversos mecanismos:

- Aporta nutrientes energéticos y plásticos necesarios para la multiplicación celular y la síntesis de la matriz del cartílago y del hueso.
- Aporta vitaminas que regulan la formación de esta matriz.
- Aporta sales minerales de calcio, fósforo y magnesio que se depositan en la matriz.

- d. Condiciona la síntesis de hormonas y factores locales de crecimiento que regulan globalmente tanto el proceso de crecimiento en longitud de los huesos como el de su mineralización: hormona de crecimiento, IGF I y esfereoides gonadales.

Un aporte energético adecuado es necesario para el normal crecimiento y mineralización del hueso. Situaciones crónicas de malnutrición condicionan tanto un retraso de crecimiento como una menor mineralización ósea. Los nutrientes plásticos y la energía adecuada son necesarios para la síntesis proteica de la matriz extracelular. Nosotros hemos tenido ocasión de observar un retraso importante de crecimiento y disminución de la masa ósea en pacientes con anorexia nerviosa en las cuales la situación clínica de malnutrición se inició al comienzo del desarrollo puberal. La malnutrición crónica en estas pacientes condiciona una disminución de la actividad de los osteoblastos medida a través de su capacidad para sintetizar fosfatasas alcalinas y un incremento en la actividad de los osteoclastos, medida a través de su capacidad para sintetizar el telopéptido carboxi-terminal del colágeno tipo I (ICTP) que tiene como consecuencia un desacoplamiento entre resorción y neoformación óseas y una disminución de masa ósea; esta situación tiende a revertir con la recuperación ponderal.

Un aporte energético disminuido y/o un aporte proteico deficiente condicionan también un déficit en la síntesis de IGF-I (véase más adelante), factor que contribuye a una mineralización deficiente. Los efectos agudos sobre el metabolismo óseo de una dieta administrada durante 4 días, conteniendo cantidades bajas (0-7 g/kg), medias (1-0 g/kg), y altas (2-5 g/kg) de proteínas y manteniendo estables el resto de nutrientes energéticos y no energéticos, así como el aporte calórico total, han mostrado que dietas bajas en proteínas inducen un hiperparatiroidismo secundario y un aumento en la resorción ósea, y dietas altas inducen una hipercalciuria y un incremento en la resorción ósea. Estos datos sugieren que dietas hipoproteicas pueden llevar a largo término a una masa ósea disminuida y están de acuerdo con datos publicados previamente en poblaciones vegetarianas. Al mismo tiempo indican que un exceso en la ingesta proteica puede también condicionar a largo término una masa ósea disminuida. En las sociedades desarrolladas en este momento se están consumiendo dietas ricas en proteínas.

La vitamina K es un cofactor para la síntesis de osteocalcina, una proteína de la matriz ósea necesaria para el depósito de calcio en esta matriz. Niveles bajos de vitamina K han sido encontrados en pacientes osteoporóticos. La vitamina C es necesaria para la actividad de la enzima lisiloxidas, enzima implicada en la estabilización de los puentes intermoleculares de las fibras del colágeno de la matriz. Una correlación negativa se ha observado entre la ingesta de vitamina C y los niveles urinarios de piridinolinas, un marcador de resorción ósea, indicando que una baja in-

gesta de vitamina C puede condicionar un incremento en la resorción ósea y por tanto un desacoplamiento entre resorción y neoformación ósea. Los efectos beneficiosos que una dieta rica en frutas y vegetales durante la infancia y adolescencia tienen sobre la masa ósea en la edad adulta han sido sugeridos recientemente. La vitamina D es la hormona encargada de mantener un balance cálcico positivo y a ella nos referiremos más adelante.

El calcio, fósforo y magnesio son las sales minerales mayoritariamente depositadas en la matriz ósea. Existe un equilibrio entre su tasa de absorción intestinal, sus concentraciones plasmáticas, sus depósitos óseos y su excreción renal. La vitamina D, la parathormona (PTH) y la calcitonina son hormonas que regulan las concentraciones plasmáticas de estos iones.

En resumen, existe un interés creciente por conocer los efectos de la nutrición sobre la masa ósea. Este interés se centra no sólo en los parámetros clásicamente estudiados, calcio y vitamina D, sino también en otros componentes como el contenido y distribución de los nutrientes energéticos, proteínas en especial, y micronutrientes como oligoelementos, vitaminas y minerales. Los efectos de la malnutrición extrema y de la obesidad también están siendo considerados.

Calcio y mineralización ósea

El calcio es el quinto elemento del organismo en abundancia. Un 99,4% está depositado en el esqueleto óseo; un 0,5% en los tejidos blandos y el 0,4% restante en el líquido extracelular, fundamentalmente en el plasma. Las concentraciones plasmáticas de calcio oscilan entre 8,5 mg/dl y 10,5 mg/dl. Un 50% del calcio plasmático está en forma iónica y el resto unido a proteínas y a otros radicales como citrato y lactato. El calcio iónico desempeña un papel primordial en la regulación de la contractilidad muscular, de la contractilidad cardiaca, de la irritabilidad nerviosa, de la coagulación sanguínea y actúa como segundo mensajero de ciertas hormonas y neurotransmisores. Mantener su concentración dentro de estrechos límites, 4-5,6 mg/dl es fundamental, siendo la vitamina D, hormona responsable de su absorción intestinal, y la parathormona (PTH), hormona encargada de movilizar el calcio del hueso, las principales hormonas reguladoras de sus concentraciones plasmáticas.

La cantidad total de calcio depositada en el esqueleto óseo pasa de 30 gramos en el recién nacido a 1.300 gramos en el adulto, manteniéndose estable desde entonces hasta las últimas décadas de la vida, momento en que existe una pérdida relacionada con la disminución fisiológica de la masa ósea. El balance cálcico es netamente positivo durante la infancia y adolescencia, es neutro durante la edad adulta y está relacionado con el proceso de adquisición y mantenimiento de la masa ósea.

TABLA 1. Aposición de calcio en el esqueleto. Valores promedio estimados.

Feto (último trimestre)	100-200 mg/día = 9-18 g
RN-3 años edad	70 g/año = 210 g
4 años edad-inicio pubertad	40 g/año = 400-500 g
Pubertad	100 g/año = 400 g
Fin pubertad-25 años edad	20 g/año = 200 g
Pico de masa ósea contenido total de calcio	1.200-1.300 g
25 años en adelante	0 g/año, o balance negativo

Las necesidades diarias de calcio varían en los diferentes periodos del desarrollo fetal y postnatal y están en relación con el ritmo de aposición de calcio en el esqueleto. Durante el desarrollo fetal el calcio comienza a depositarse en el esqueleto óseo de una forma muy importante durante el último trimestre de embarazo a razón de 150-200 mg/día, siendo el total de calcio depositado de unos 30 gramos en el momento del nacimiento. Durante el primero y segundo años de vida se estima que la cantidad total de calcio depositada cada año es de unos 70 gramos. Desde entonces y hasta el inicio del desarrollo puberal se estima que cada año se depositan unos 40 gramos de calcio. Durante el desarrollo puberal pueden llegar a depositarse unos 100 gramos/año y, una vez finalizado éste, durante la adolescencia tardía y hasta la edad de 20-25 años en que se adquiere el pico de masa ósea pueden llegar a depositarse unos 20 gramos/año (Tabla 1).

El depósito de calcio en el hueso depende de la cantidad total de calcio presente en la alimentación, de su tasa de absorción intestinal, y de su eliminación urinaria. La cantidad total de calcio en la dieta puede variar desde 300 a 2.000 mg/día según el tipo de dieta realizada. La absorción intestinal de calcio varía según la edad. Durante los dos primeros años de la vida, periodo de tiempo en el cual la aposición de calcio en el esqueleto es máxima, la capacidad intestinal de absorción de calcio se estima que puede llegar hasta un 40% del total ingerido. Esta cantidad puede aumentar hasta un 70% cuando la fuente de calcio es la leche materna. Durante la infancia y hasta el inicio del desarrollo puberal ésta puede ser de hasta un 27%, para incrementarse durante el desarrollo puberal hasta un 30% y disminuir posteriormente en la edad adulta desde un 20% en los adultos jóvenes (hasta los 30 años de edad) hasta un 4-8% en edades posteriores (Tabla 2). Un 90% de la absorción intestinal de calcio se realiza en el intestino delgado y sólo un 10% en el intestino grueso. Este último puede aumentar su capacidad en situaciones de resección intestinal. La absorción intestinal de calcio se realiza en el yeyuno y en el íleo y depende de la biodisponibilidad del calcio y de la vitamina D. La vitamina D regula la calmodulina, proteína transportadora de calcio. En los tramos finales del in-

TABLA 2. Absorción intestinal de calcio. Valores aproximados.

Lactante	
Leche materna	70%
Fórmulas	40%
1 año-inicio pubertad	27%
Pubertad y hasta los 20 años edad	30%
20-30 años edad	20%
30 años edad en adelante	4-8%

testino delgado puede absorberse calcio a través de difusión pasiva, mecanismo poco relevante en situaciones fisiológicas. La biodisponibilidad del calcio depende de los compuestos químicos de los que forma parte y de la presencia de otros factores presentes en la dieta. Es posible que las diferencias en la absorción intestinal de calcio estén relacionadas con los niveles plasmáticos del metabolito 1-25(OH)₂ vitamina D y con polimorfismos de su gen aunque otros factores como la presencia de lactosa y azúcares en la dieta también la favorecen. Por contra la presencia de alto contenido en fibra, oxalatos y fitatos, la inhiben. Se había sugerido que los triglicéridos de cadena media podrían favorecer la absorción intestinal de calcio. Datos recientes no muestran ningún efecto ni beneficioso ni perjudicial ni de éstos ni de los triglicéridos de cadena larga. La malabsorción intestinal de calcio observada en los síndromes de malabsorción intestinal y los efectos beneficiosos del uso de triglicéridos de cadena media en el tratamiento de estos síndromes no irían ligados a la presencia de triglicéridos sino a otros factores no conocidos.

En situaciones clínicas de bajo aporte de calcio, su absorción intestinal puede incluso incrementarse por encima de los niveles antes comentados siempre que los niveles plasmáticos de 1-25(OH)₂ vitamina D sean adecuados, con objeto de permitir una aposición ósea correcta, aunque aportes inferiores a 450 mg/día han mostrado ser claramente insuficientes para mantener un adecuado ritmo de incremento de la masa ósea. Por contra, situaciones de aporte excesivo de calcio no comportan un incremento lineal de la absorción intestinal del mismo, existiendo incluso unos valores a partir de los que ya no se incrementa la absorción intestinal de calcio. Matkovic propuso la idea de que existiría un umbral por encima del cual ya no se absorbería más calcio independientemente de la cantidad total de calcio presente en la dieta.

Una cuestión debatida durante estos últimos años es la relación existente entre aporte de calcio en la dieta y masa ósea. Diversos estudios mostraron déficit minerales en recién nacidos a término alimentados con fórmulas que contenían proteínas de soja, con relación con aquellos que lo eran con lactancia materna o con leche de vaca. Los con-

tenidos en calcio son superiores en la leche de vaca que en la leche materna, 1.200 *versus* 350 mg/l, e incluso son superiores en las leches con soja. La relación calcio/fósforo en la leche materna es 2:1, mientras que en las otras leches es 1,4:1. Sin embargo, estos factores y otros desconocidos, posiblemente de origen hormonal (PTH, vitamina D), que pueden estar presentes en la leche materna condicionan que la tasa de absorción de calcio a partir de la leche materna es prácticamente casi del doble que la de las otras leches, un 70 *versus* un 40%, respectivamente. La generalización de la lactancia artificial y el empleo de diferentes preparados comerciales han planteado la cuestión de cuáles deben ser los contenidos de calcio de las leches utilizadas en la alimentación del recién nacido y lactante normal, teniendo en cuenta el elevado ritmo de aposición ósea que se realiza en esta época de la vida. Estudios recientes indican que los contenidos actuales de calcio y vitamina D de estas leches artificiales permiten a los recién nacidos y lactantes realizar una aposición de mineral óseo similar a la de los que son alimentados con leche materna.

La gran variabilidad en el contenido cálcico de la alimentación durante la infancia y adolescencia cuestionó también la necesidad de conocer los contenidos óptimos recomendables de calcio en estas épocas de la vida para permitir una adquisición adecuada de masa ósea. Así, diversos estudios clínicos mostraron una relación directa entre aporte de calcio y adquisición de masa ósea en niños prepúberales de 7 a 13 años de edad. Cinco estudios han sido publicados en los cuales se realizó un aporte suplementario de calcio de 300, 500, 850, 1.000 y 1.200 mg/día. En todos ellos se observó un incremento en los valores de masa ósea superior al de los controles que no recibieron estos aportes. Datos similares se han obtenido con poblaciones de otras edades en las que también se han realizado aportes suplementarios de calcio en la alimentación: adolescentes, adultos jóvenes e incluso tras la menopausia. Estos estudios han mostrado que el depósito de calcio en el hueso puede ser incrementado forzando la cantidad de calcio ingerido, pero no indican si este aumento significa también un aumento equivalente del componente orgánico de la matriz extracelular y en definitiva de la masa ósea, ya que la técnica utilizada para medirlo (DEXA) sólo cuantifica la cantidad de calcio depositada en la matriz.

Aun asumiendo que existiese realmente un aumento de masa ósea, la cuestión es si los efectos de este tipo de suplementos durante la infancia y adolescencia van realmente en el sentido de acelerar el proceso de adquisición de masa ósea y lograr más tempranamente el pico de masa ósea o si van a permitir alcanzar un pico de masa ósea mayor. Por otro lado tampoco se conoce cuál es el pico de masa ósea óptimo que debe ser alcanzado a la edad de 20-25 años para prevenir el desarrollo de fracturas osteoporóticas en las últimas décadas de la vida. Depósitos elevados de calcio en

la matriz ósea pueden también condicionar una pérdida de cierto grado de elasticidad y resultar en huesos más rígidos y por tanto más fácilmente fracturables. Por otro lado, otros estudios han mostrado que el efecto beneficioso de un aporte cálcico elevado sobre la masa ósea tiende a desaparecer cuando la suplementación de calcio es suspendida.

En resumen, existe un umbral fisiológico para la absorción de calcio dependiente de la edad y en íntima relación con las necesidades de calcio para lograr un ritmo normal de adquisición de masa ósea. Aunque este umbral puede ser forzado con la suplementación de calcio no se conocen los efectos a largo término de este hecho, siendo necesarios estudios prospectivos que indiquen: a) qué épocas de la vida son más sensibles a esta suplementación: infancia, niñez, desarrollo puberal, adolescencia, o adulto joven; b) cuáles son las necesidades óptimas para cada época; c) si los cambios inducidos en la masa ósea son permanentes o desaparecen al suprimir la suplementación; d) si esta suplementación resulta en un pico de masa ósea superior; y d) si este pico de masa ósea es beneficioso o no para evitar la aparición de fracturas osteoporóticas.

Responder a todas estas cuestiones es difícil y requiere estudios a muy largo término. Mientras tanto parece útil seguir las recomendaciones de aporte de calcio sugeridas en diversas reuniones de consenso y por diferentes sociedades médicas (véase más abajo) y lograr que todos los niños y adolescentes tengan niveles óptimos de vitamina D.

La eliminación urinaria de calcio varía también con la edad; la calciuria se duplica durante la infancia pasando a ser de unos 40 mg/día antes de los 3 años de edad a 80 mg/día a los 10-12 años de edad. Durante el desarrollo puberal continúa incrementándose hasta niveles de 160-250 mg/día. La calciuria depende de la cantidad total de calcio absorbido y del proveniente de la movilización del hueso; un 97% de la carga total de calcio filtrada es reabsorbida en los túbulos, está ligada a la reabsorción tubular de sodio, es favorecida por la PTH y es inhibida por aportes proteicos elevados en la dieta.

Dietas hiperproteicas y ricas en sodio se han relacionado con una mayor eliminación urinaria de calcio, aspecto que debe tenerse en cuenta por cuanto estas dietas pueden contribuir a un balance cálcico negativo.

Teniendo en cuenta todos estos datos las recomendaciones actuales de aporte de calcio en la dieta fueron revisadas respecto a las propuestas anteriormente, en una conferencia consenso auspiciada por el Instituto Nacional de la Salud de los Estados Unidos (NIH) en 1994. Los aportes de calcio recomendados fueron de 400 mg/día hasta los 6 meses de edad, 600 mg/día entre los 6 y 12 meses de edad, 800 mg/día entre 1 y 5 años de edad, 800-1.200 mg/día desde los 5 años hasta el inicio de la pubertad, 1.200-1.500 mg/día durante la pubertad y hasta los 24 años de edad, 1.000 mg/día en la edad adulta y 1.200-

TABLA 3. Recomendaciones de ingesta diaria de calcio, fósforo y vitamina D.

	Calcio mg		Fósforo mg	Vitamina D UI
	FNB 1997	NIH 1994		
0-6 meses	400	210	200	400
6-12 meses	600	270	300	400
1-3 años	500	800	400	400
4-8 años	800	800-1.200	400	400
9-18 años	1.300	1.200-1.500	600	400
18-24 años	-	1.200-1.500	600	400
25-65 años	-	1.000	500	400
Más de 65 años	-	1.500	500	400
Embarazo y lactancia	-	1.200-1.500	500	400

1.500 mg/día durante el embarazo y la lactancia. Más recientemente, en 1997, el *Food and Nutrition Board del Institute of Medicine* de los Estados Unidos ha introducido modificaciones en el sentido de disminuir el aporte diario de calcio. Estas modificaciones han sido aceptadas por el Comité de Nutrición de la Academia Americana de Pediatría. Entre los 0 y seis meses recomienda 210 mg/día si el lactante está alimentado con lactancia materna, 270 mg/día entre los 6 y 12 meses, 500 mg/día entre 1 y 3 años, 800 mg/día entre 4 y 8 años, y 1.300 mg/día durante la pubertad y adolescencia hasta los 18 años de edad (Tabla 3). En general se acepta que estas recomendaciones cubrirían ampliamente las necesidades de calcio para permitir la adquisición y el mantenimiento de una masa ósea adecuada en la población normal; las principales fuentes alimentarias de calcio las constituyen los productos lácteos y están resumidas en la Tabla 4.

En resumen, teniendo en cuenta la variabilidad en la absorción intestinal de calcio según las diferentes edades e incluso la capacidad de incrementarse en situaciones de aporte cálcico restringido, y que la vitamina D es el mayor agente responsable de la absorción intestinal de calcio, parece razonable recomendar que si el aporte de vitamina D es suficiente no son necesarios aportes superiores de calcio a los recomendados por la conferencia del NIH y por la Academia Americana de Pediatría, en las poblaciones normales para adquirir y mantener la masa ósea. Aportes más elevados de calcio podrían condicionar una hipercalcemia y el riesgo relativo de nefrocalcinosis, particularmente si se asocian a dosis superiores a las recomendadas de vitamina D, tal como se ha observado en la intoxicación por vitamina D. El aporte de calcio en las poblaciones con trastornos de la absorción intestinal y con necesidades fisiológicas aumentadas (prematuridad, embarazo y lactancia en la adolescencia) será analizado en otros capítulos de esta monografía.

TABLA 4. Contenido de calcio y vitamina D en 100 g de diversos alimentos.

	Calcio mg	Vitamina D UI
Queso	800	10
Leche de vaca	120	0,3-4,0
Leche de mujer	35	0-10
Pan	100	-
Col	75	-
Huevo	52	25 (yema)
Naranjas	41	-
Mantequilla	15	35
Patatas crudas	8	-
Arenque	-	1.500
Sardinas conserva	-	600
Hígado ternera	-	15

Fósforo y mineralización ósea

El fósforo es el sexto elemento del organismo en cantidad. Un 85% está unido al calcio en la matriz del esqueleto en forma de cristales de hidroxapatita; un 14% forma parte de los tejidos blandos y un 1% está en el espacio extracelular. Las concentraciones plasmáticas de fósforo inorgánico se mantienen entre 4 y 7 mg/dl y no tienen el papel trascendental de las de calcio iónico; forma parte de las estructuras de las membranas celulares en forma de fosfolípidos y desempeña un papel muy importante en el metabolismo energético del organismo al ser parte integrante de las moléculas de alto contenido energético de ATP.

La absorción intestinal de fósforo es regulada por la 1-25(OH)₂ vitamina D, estimándose que entre un 60-70% del fósforo de los alimentos es absorbido; la eliminación renal representa entre un 5-15% del fósforo filtrado y es estimulada por la PTH. El balance de fósforo durante la infancia y adolescencia es netamente positivo, estimándose en unos 90-100 mg/día, para permitir que los depósitos óseos pasen de 17 gramos en el recién nacido a 700 gramos en el adulto.

Aproximadamente la cantidad de fósforo depositada en el esqueleto óseo representa la mitad de la de calcio.

La presencia de fósforo en los alimentos es universal y una dieta variada cubre las necesidades diarias, sin que se hayan descrito situaciones clínicas carenciales.

Vitamina D y mineralización ósea

Con el nombre de vitamina D se designan un grupo de sustancias liposolubles relacionadas químicamente con las hormonas esteroideas y que poseen la propiedad de prevenir y curar el raquitismo. Existen dos grupos de sustancias con estas propiedades. Uno de origen animal proveniente de la transformación en el estrato malpighiano de la epidermis del precursor 7-dehidrocolesterol por acción de los rayos ultravioleta en vitamina D₃. El otro procedente del ergos-

terol de las plantas recibe el nombre de vitamina D2. La potencia biológica de ambas sustancias es similar.

Las vitaminas D2 y la D3 procedentes de la alimentación son absorbidas en un 60-90% en el intestino delgado a través de un mecanismo similar al que regula la absorción del colesterol y de otros esteroides liposolubles, circulando por los vasos linfáticos en la fracción de los quilomicrones; en sangre la vitamina D2 y D3 absorbidas junto a la D3 de síntesis malpighiana endógena circulan unidas a una glicoproteína específica de transporte, glicoproteína sintetizada por el hígado y con capacidad para transportar todos los metabolitos de la vitamina D, pero con una mayor afinidad para las formas 25 hidroxiladas. Las vitaminas D2 y D3 de la circulación son rápidamente hidroxiladas en el carbono 25 en el hígado, formándose el metabolito 25(OH), que se almacena en el tejido graso del organismo, tejido que actúa como un auténtico reservorio. Se han descrito variaciones en los niveles plasmáticos de 25OH vitamina D dependiendo del grado de insolación, siendo más bajos en invierno que en verano; las repercusiones que estas variaciones pueden tener sobre la masa ósea y la necesidad o no de realizar suplementos en poblaciones con poca insolación son objeto de discusión, tanto en el niño como en el adulto. Incluso se discuten las repercusiones que estas variaciones estacionales pueden tener sobre el metabolismo óseo de la embarazada y sobre la masa ósea de su recién nacido; en el riñón el metabolito 25(OH) es nuevamente hidroxilado en posición 1-alfa dando lugar al compuesto 1-25(OH)₂ vitamina D3, que es el metabolito activo. Esta hidroxilación es regulada por la PTH, la hormona de crecimiento, los estrógenos, la insulina y la prolactina. En el riñón también se producen otras hidroxilaciones en los carbonos 24 y 26, dando lugar a los productos 24-25(OH)₂ y 25-26(OH)₂ cuya significación biológica es menos conocida.

Las concentraciones plasmáticas de 1-25(OH)₂ vitamina D3 son unas 1.000 veces menores que las del metabolito 25-OH vitamina D3, variando de acuerdo con el crecimiento y mineralización del tejido óseo (Tabla 3). El primero es el metabolito biológicamente activo y el segundo el metabolito de reserva. Los receptores del 1-25(OH)₂ vitamina D3 se localizan en múltiples tejidos: intestino, hueso, cartílago, riñón, glándulas paratiroides, piel, músculo, placenta, cerebro, tejido mamario, gónadas, tiroides, hipofisis, páncreas, linfocitos T y B, y timo.

El metabolito 1-25(OH)₂ vitamina D3 es la hormona biológicamente activa, regula la absorción intestinal de calcio y fósforo y contribuye de esta manera a mantener el balance cálcico positivo necesario para la adquisición y mantenimiento de la masa ósea. En el hueso promueve tanto la calcificación como facilita la liberación de calcio y fósforo de la matriz y en este sentido contribuye también a mantener la normocalcemia. En el cartílago de crecimiento facilita junto al metabolito 24-25(OH)₂ la mineralización

del frente de calcificación. En el riñón regula su propia síntesis y promueve la reabsorción tubular de calcio y fosfato, contribuyendo al balance positivo de estos iones. En la glándula paratiroides inhibe la síntesis de PTH. En el resto de tejidos en los que se han identificado receptores la evaluación de su actividad biológica constituye actualmente motivo de investigación; los niveles plasmáticos de 1,25OH₂ vitamina D son similares en poblaciones de raza blanca y de raza negra, a pesar de ser mayores los niveles de 25OH vitamina D en la sangre de los individuos de raza blanca con similar grado de insolación.

Un interés particular durante los últimos años ha sido dado al receptor de la vitamina D, en relación con la adquisición de la masa ósea y en este sentido diversos trabajos han asociado la presencia de ciertos polimorfismos del gen de este receptor con la masa ósea tal como ya hemos comentado (véase más arriba).

Las necesidades diarias de vitamina D3 se estiman en unas 100 UI, sin embargo, cantidades de 400 UI/día son recomendadas durante la infancia y adolescencia particularmente en situaciones de exposición limitada al sol (Tabla 3).

Aunque la vitamina D tiene un alto margen terapéutico no se recomienda sobrepasar estas cantidades en la población normal ante el riesgo de intoxicación por vitamina D3, intoxicación que puede presentarse a partir de 10:000 UI/día, pero no se ha de olvidar la existencia de niños con sensibilidad especial. La utilización de compuestos 25(OH) y/o 1-25(OH)₂ con mayor potencia biológica no está indicada en poblaciones normales, reservándose únicamente para situaciones patológicas. El contenido de vitamina D en algunos alimentos está recogido en la Tabla 4.

Regulación nutricional de la síntesis de hormonas y factores de crecimiento relacionados con la adquisición de la masa ósea

El aporte adecuado de nutrientes regula el crecimiento y mineralización del esqueleto por dos mecanismos diferenciados: un efecto directo aportando nutrientes energéticos y estructurales tal como ya hemos comentado y otro regulando la síntesis de hormonas y factores de crecimiento relacionados con la adquisición y mantenimiento de la masa ósea, entre ellos el IGF-I y las gonadotropinas.

La hormona del crecimiento y el estado nutricional son los mayores reguladores de la síntesis de IGF-I. En situaciones de desnutrición prolongada, la secreción de hormona del crecimiento y la de IGF-I disminuyen progresivamente, estando esta disminución relacionada tanto con el déficit de aporte energético como con el déficit de aporte proteico. Cuando la desnutrición es muy importante la secreción de hormona del crecimiento se incrementa pero entonces esta hormona no es biológicamente activa, produciéndose un estado de resistencia periférica a su acción. La

síntesis de IGF-I está muy disminuida. La desnutrición condiciona un retraso muy importante del crecimiento.

El IGF-I desempeña un papel central en la regulación del metabolismo del cartílago de crecimiento y del hueso. A nivel del cartílago de crecimiento posee receptores específicos y promueve la multiplicación de los condrocitos y la síntesis de la matriz, resultando en un efecto estimulador del proceso de la osificación endocondral y del crecimiento en longitud del hueso.

A nivel del hueso estimula la proliferación y diferenciación de los osteoblastos y la síntesis de las proteínas de la matriz ósea. Tanto a nivel del cartílago como del hueso el IGF-I actúa mediante un mecanismo de acción endocrino/paracrino, ya que es sintetizado por los condrocitos y por los osteoblastos. La administración de IGF-I en pacientes con resistencia a la acción de la hormona de crecimiento promueve el crecimiento y mineralización óseas. Por otro lado niveles plasmáticos disminuidos se han descrito en pacientes osteopénicos y osteoporóticos y su administración promueve el *turnover* óseo.

El estado nutricional es un factor muy importante en la regulación de la función gonadal. La malnutrición condiciona una situación de hipogonadismo hipogonadotropo; cuando se produce antes de la pubertad, condiciona un retraso en la aparición del desarrollo puberal, cuando se produce durante el desarrollo puberal condiciona un paro en el desarrollo de la pubertad y cuando se produce en la adolescencia o en el adulto condiciona una abolición de la función gonadal normal, manifestándose mediante una amenorrea en las mujeres y un hipogonadismo en los varones. No son conocidos los mecanismos a través de los cuales el estado nutricional puede regular la secreción de gonadotrofinas. Recientemente la leptina, hormona sintetizada por los adipocitos y que informa al hipotálamo de las reservas energéticas, ha sido considerada también como un posible mediador que estimularía el gonadostato. Datos experimentales obtenidos en ratón *ob/ob* apoyan esta hipótesis. En efecto en este ratón existe una delección del gen de la leptina que se manifiesta por obesidad e hipogonadismo; la administración de leptina exógena revierte en este animal tanto la obesidad como el hipogonadismo. Por otro lado, muy recientemente se ha comprobado que la administración de leptina a ratones prepúberes normales tanto hembras como varones induce el desarrollo de la pubertad; estos datos claramente apoyan la relación entre un marcador del estado nutricional, la leptina, y el gonadostato. En el ser humano esta relación también ha sido sugerida a través del análisis de los cambios en su concentración plasmática durante el desarrollo puberal y durante la recuperación de la función gonadal en pacientes amenorreicas con anorexia nerviosa. En resumen, la leptina es un marcador del estado nutricional, sintetizado por el tejido adiposo que podría regular la síntesis de gonadotrofinas tal como sugieren todos los es-

tudios clínicos que asocian malnutrición e hipogonadismo. Más recientemente un efecto de la leptina sobre el metabolismo óseo ha sido también sugerido en el feto humano y en el ratón con bloqueo del gen *ob/ob*.

Los esteroides gonadales, estradiol, andrógenos y progesterona son agentes reguladores del crecimiento y mineralización ósea y a través de las influencias que la nutrición tiene sobre su secreción, esta última también regula estos procesos. El estradiol a nivel del cartílago de crecimiento inhibe la multiplicación de los condrocitos y estimula la síntesis de la matriz y su mineralización. A nivel del hueso inhibe la resorción ósea y estimula la proliferación de los osteoblastos y la síntesis de la matriz. Su presencia es necesaria para realizar el brote de crecimiento puberal y para la adecuada mineralización del cartílago de crecimiento y del hueso. Los andrógenos a nivel del cartílago estimulan la osificación endocondral resultando en el brote de crecimiento puberal y a nivel del hueso estimulan la formación ósea actuando sobre el metabolismo de los osteoblastos, e inhiben la resorción ósea actuando sobre el metabolismo de los osteoclastos. Situaciones clínicas de hipogonadismo en el varón, al igual que ocurría con los estrógenos en la mujer, condicionan una disminución de la masa ósea. La progesterona posee también acciones tróficas reguladoras del metabolismo óseo. En resumen, una función gonadal adecuada es necesaria para promover la adquisición y el mantenimiento de la masa ósea durante la pubertad, adolescencia y vida adulta. Déficit en la secreción de los esteroides gonadales condicionan situaciones clínicas de osteopenia y/u osteoporosis. La presencia de una función gonadal normal está íntimamente ligada al mantenimiento de un adecuado estado nutricional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Carrascosa A, Yeste D, Audi L. Crecimiento y mineralización del tejido óseo. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia Ri Rodríguez F (eds.). Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia. Barcelona: Ediciones Doyma; 2000. p. 113-130.
2. Ballabriga A, Carrascosa A. Nutrición y masa ósea. En: Ballabriga A, Carrascosa A (eds.). Nutrición en la Infancia y Adolescencia. 2ª edición. Madrid: Ergon; 2001.
3. Einhorn ThA. The bone organ system: form and function. En: Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds.). Osteoporosis. San Diego: Academic Press; 1996. p. 3-22.
4. Carrascosa A, Gussinyé M. Skeletal growth and mineralization during puberty and adolescence: nutritional and hormonal regulation. *Anales Nestlé* 1995; 53: 92-100.
5. Robey PG, Boskey AL. The biochemistry of bone. En: Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds.). Osteoporosis. San Diego: Academic Press; 1996; p. 95-183.
6. Parfitt AM. Skeletal heterogeneity and the purposes of bone remodeling: implications for the understanding of osteoporosis. En: Marcus R, Feldman D, Kelsey J. Osteoporosis. San Diego: Academic Press; 1996. p. 315-331.

7. Carrascosa A, Audi L. Regulación del crecimiento: Hormonas y factores locales de crecimiento. *An Esp Pediatr* 1993; 39 (suppl 55): 158-162.
8. Suda T, Takahashi N, Udagawa N et al. Modulation of osteoclast differentiation and function. *Endocr Rev* 1999; 20: 345-357.
9. Manolagas SC. Birth and death of bone cells. *Endocr Rev* 2000; 21: 115-137.
10. Yeste D, Carrascosa A, Audi L. Fisiopatología del metabolismo calcio-fósforo. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F (eds.). *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. Barcelona: Doyma; 2000. p. 117-1142.
11. Carrascosa A, Yeste D, Gussinyé M. Masa ósea, osteopenia y osteoporosis. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F (eds.). *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. Barcelona: Doyma; 2000. p. 1353-1384.
12. Bachrach LK. Bone mineralization in childhood and adolescence. *Curr Opin Pediatr* 1993; 5: 467-473.
13. Carrascosa A, Gussinyé M, Yeste D, del Río L, Audi L, Enrubia M et al. Skeletal mineralization during infancy, childhood and adolescence in the normal population and in populations with nutritional and hormonal disorders. Dual X-ray absorptiometry (DEXA) evaluation. En: Schönau E (ed.). *Paediatric osteology. New developments in diagnosis and therapy*. Amsterdam: Elsevier Scienc BV; 1996. p. 93-102.
14. Marcus R. The nature of Osteoporosis. En: Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds.). *Osteoporosis*. San Diego: Academic Press; 1996. p. 647-660.
15. Wark JD. Osteoporosis global perspective. *Bull WHO* 1999; 77: 424-426.
16. Kanis J. Strategies for Osteoporosis. *Bull WHO* 1999; 77: 431-432.
17. Khaltaev NG. Osteoporosis as a growing problem - WHO perspectives. *Scand J Rheumatol* 1996; 25: 129-133.
18. Consensus Development Conference: Diagnosis, prophylaxis, and treatment of Osteoporosis. *Am J Med* 1993; 94: 646-649.
19. Fassier AC, Bonjour JP. Osteoporosis as a pediatric problem. *Pediatr Clin North Am* 1995; 42: 811-824.
20. Carrascosa A, Gussinyé M, Yeste D, Del Río L, Audf U. Bone mass acquisition during infancy, childhood and adolescence. *Acta Paediatr* 1995; (suppl) 411: 18-23.
21. Carrascosa A, Silber T. Osteoporosis: a pediatric concern? *Int Pediatrics* 1996; 11: 84-94.
22. Mark S, Link H. Reducing Osteoporosis: prevention during childhood and adolescence. *Bull WHO* 1999; 77: 423-424.
23. Delmas PD, Fraser M. Strong bones in latter life: luxury or necessity? *Bull WHO* 1999; 77: 416-422.
24. Johnston GC, Slemenda ChW, Melton LJ. Clinical use of bone densitometry. *N Engl J Med* 1991; 324: 1105-1109.
25. Glastre C, Brailion P, David L. Measurement of bone mineral content of the lumbar spine by dual-energy X-ray absorptiometry in normal children-correlation with growth parameters. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 70: 1330-1333.
26. Del Río L, Carrascosa A, Pons F. Bone mineral density of the lumbar spine in caucasian mediterranean Spanish children and adolescents. Changes related to age, sex and puberty. *Pediatric Research* 1994; 35: 362-366.
27. Sabatier J-P, Guaydier-Souquieres G, Laroche D, Benmalek A, Fournier L, Guilton-Metz F et al. Bone mineral acquisition during adolescence and early adulthood: a study in 574 healthy females 10-24 years of age. *Osteoporosis Int* 1996; 6: 141-148.
28. Lu PW, Cowell CT, Lloyd-Jones SA, Briody JN, Howman-Giles R. Volumetric bone mineral density in normal subjects, aged 5-27 years. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1586-1590.
29. Yeste D, del Río L, Carrascosa A. Valores de contenido mineral óseo, densidad mineral ósea y densidad mineral ósea volumétrica en niños y adolescentes a nivel de la columna lumbar y femoral. En: *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. Barcelona: Doyma; 2000. p. 1501-1512.
30. Moreno M, González Hachero JM, Sánchez-Calero J et al. Contenido mineral óseo en niños normales. *An Esp Pediatr* 1994; 41: 31-35.
31. Annada MI, Alonso T, Viña E et al. Mineralización ósea: contenido en columna lumbar de una muestra de la población normal menor de 21 años. *Acta Pediatr Esp* 1998; 56: 457-461.
32. Marco M, Méndez MJ, Ruiz JC. Variaciones de la densidad y de concentración mineral ósea entre distintas comunidades. *An Esp Pediatr* 2000; 52: 319-326.
33. Leonard MB, Propert KI, Zemel BS et al. Discrepancies in pediatric bone mineral density reference data: potential for misdiagnosis of osteopenia. *J Pediatr* 1999; 135: 182-188.
34. Schoenau E, Neu CM, Mokov E et al. Influence of puberty on muscle area and cortical bone area of the forearm in boys and girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1095-1098.
35. Ruiz M, Ferrández A, Ciprés L, Ulied A. The effect of recombinant growth hormone on body composition in adults with childhood-onset growth hormone deficiency. En: Schönau E, Matkovic V (eds.). *Paediatric Osteology*. Singapore: Elsevier; 1998. p. 225-234.
36. Blanckaert F, Corter B, Coquerelle P et al. Ultrasound velocity through the phalanges in normal and osteoporotic patients. *Caleif Tissue Int* 1999; 64: 28-33.
37. Leung KS, Fung 70. Mora S, Pitukcheewamont P, Kaulman R, Nelso C et al. Biochemical markers of bone turnover and the volume and the density of bone in children at different stages of sexual development. *J Bone Mineral Res* 1999; 14: 1664-1671.
38. Risteli L, Risteli J. Biochemical markers of bone metabolism. *Ann Med* 1993; 25: 385-393.
39. Vargas DM, Audi L, Carrascosa A. Marcadores bioquímicos del metabolismo óseo. *Endocrinología* 1994; 41: 283-289.
40. Carrascosa A, Del Río L, Gussinyé M, Yeste D, Audi L. Mineralización del esqueleto óseo durante la infancia y adolescencia. Factores reguladores y patrones de normalidad. *An Esp Pediatr* 1994; 40: 246-252.
41. Greenfiel EM, Golderg VM. Genetic determination of bone density. *Lancet* 1998; 350: 1263-1264.
42. Audi L, García M, Carrascosa A. Genetic determinants of bone mass. *Horm Res* 1999; 51: 105-123.
43. Eisman JA. Genetics of osteoporosis. *Endocrine Rev* 1999; 20: 788-804.
44. Gilsanz V, Roe TF, Mora S. Changes in vertebral bone density in black girls and white girls during childhood and puberty. *N Engl J Med* 1991; 325: 1646-1647.

45. Meier DE, Cuckey MM, Vallenstein S. Calcium, vitamin D, and parathyroid hormone status in young white and black women: association with racial differences in bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 703-710.
46. Frost HM. Strain and other mechanical influences on bone strength and maintenance. *Curr Opin Orthop* 1997; 8: 60-70.
47. Valdimarsson O, Kristinsson JO, Stefanson O et al. Lean mass and physical activity as predictors of bone mineral density in 16-20-year old women. *J Int Med* 1999; 245: 489-496.
48. Thissen JP, Ketelslegers JM, Underwood LE. Nutritional regulation of insulin-like growth factors. *Endocr Rev* 1994; 15: 80-101.
49. Vargas D. Estudio de la mineralización del esqueleto en pacientes afectas de anorexia nerviosa. Influencia de factores nutricionales y hormonales. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona, 1996.
50. Matkovic V, Heaney RP. Calcium balance during human growth. Evidence for threshold behavior. *Am J Clin Nutr* 1992; 55: 992-996.
51. Calcium requirements: report of an FAO/WHO expert group. Geneva: WHO 1962.
52. American Academy of Pediatric. Committee on nutrition. Calcium requirements in infancy and childhood. *Pediatric* 1978; 62: 826-834.
53. Committee on dietary allowances. Food and nutrition board. National Research Council. Recommended dietary allowances. National Academy of Sciences. Washington DC, 1980.
54. NIH Consensus Conference. Optimal Calcium Intake. *JAMA* 1994; 272: 1942-1948.
55. Institute of Medicine. Food and Nutrition Board. Dietary reference intakes for calcium, phosphorus, magnesium, vitamin D and fluoride. Washington: National Academy Press; 1997.
56. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Calcium requirements of infants, children, and adolescents. *Pediatrics* 1999; 104: 1152-1157.
57. Yeste D, Albisu MA, Carrascosa A. Metabolismo fosfocalcio III. Vitamina D. En: Argente J, Carrascosa A, Gra-
cia R, Rodríguez F (eds.). *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. Barcelona: Doyma; 2000. p. 1155-1182.
58. Vieth R. Vitamin D supplementation, 25-hydroxyvitamin D concentrations, and safety. *Am J Clin Nutr* 1999; 69: 842-856.
59. Mora S, Pitukcheewanont P, Nelson JC, Gilsanz V. Serum levels of insulin-like growth factor I and the density, volume, and cross-sectional area of cortical bone in children. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2780-2783.
60. Ahima RS, Prabakaran D, Mantzoros C. Role of leptin in the neuroendocrine response to fasting. *Nature* 1996; 382: 250-252.
61. Audí L, Vidal-Puig A, Mantzoros C, Vargas D, Gussinyé M, Carrascosa A. Leptin in relation to resumption of menses in women with anorexia nervosa. *Mol Psychiatry* 1988; 3: 544-547.
62. Muñoz MT, Argente J. Anorexia nervosa in female adolescents: endocrine and bone mineral density disturbances. *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 275-86.
63. Carrascosa A, Gussinyé M, Terrades P et al. Spontaneous, but not induced, puberty permits adequate bone mass acquisition in adolescent Turner syndrome patients. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 2005-2010.
64. Audí L, Vargas D, Gussinyé M, Yeste D, Martí G, Carrascosa A. Clinical and biochemical determinants of bone metabolism and bone mass in adolescent female patients with anorexia nervosa. *Pediatr Res* 2002; 51: 1-8.
65. Ballabriga A, Carrascosa A. Masa ósea y nutrición. En: *Nutrición en la Infancia y Adolescencia*. Madrid: Ergon 2001. p. 731-758.
66. Rubin MR, Bilezikian JP. The role of parathyroid hormone in the pathogenesis of corticoid-induced osteoporosis: a re-examination of the evidence. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4033-4041.
67. Riggs L, Khosla S, Melton LJ. Sex steroids and the constnction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rew* 2002; 23: 279-302.

Técnicas de medición ósea en pediatría

L. del Río

CETIR. Barcelona

Palabras Clave: Masa ósea. Técnicas de medición ósea.

INTRODUCCIÓN

La densidad mineral ósea justifica hasta un 85% su resistencia efectiva. La Organización Mundial de la Salud ha adaptado de manera cuantitativa la definición de osteopenia y osteoporosis sobre la base de las mediciones del contenido mineral y densidad mineral de los huesos explorados. En este sentido en las dos últimas décadas se han desarrollado múltiples técnicas que permiten el cálculo preciso y fiable de la masa ósea.

En su mayoría, estos métodos se basan en el uso de los rayos-X y van desde la interpretación subjetiva de las radiografías a las sofisticadas técnicas cuantitativas. Se ofrece un resumen de estos métodos en la Tabla 1.

Desde un punto de vista clínico, éstos pueden ser divididos según su capacidad para efectuar mediciones de la densidad mineral ósea (DMO) en el esqueleto completo, con aplicación al análisis /determinación de la composición corporal (densitometría central) y los que miden la masa ósea en una única región del esqueleto y se concreta a regiones de las extremidades (densitometría periférica).

Cabe distinguir en el esqueleto, por su distinta estructura y ritmo en el recambio metabólico: el hueso trabecular, que tan sólo representa el 20% del total de la masa ósea del esqueleto pero que justifica el 80% de los cambios metabólicos, y el hueso cortical. En cambio, el hueso cortical (80% de la masa ósea) cuenta con un ritmo metabólico mucho menor con cambios lentos y de menor magnitud relativa.

La densitometría central ofrece la posibilidad de medir regiones óseas con mayor riqueza de hueso trabecular que la densitometría periférica, por lo que ofrece información

TABLA 1. Métodos de medición in vivo del contenido mineral.

A)	Contenido mineral del cuerpo entero
	- Absorciometría radiológica de doble energía (DXA)
B)	Contenido mineral en regiones específicas
	- Fotodensitometría radiográfica
	- Absorciometría fotónica de simple energía (SPA)
	- Absorciometría radiológica de simple energía (SXA)
	- Absorciometría fotónica de doble energía (DPA)
	- Absorciometría radiológica de doble energía (DXA)
	- Ultrasonidos (QUS)
	- Tomografía computarizada (QCT)
	- Columna
	- Antebrazo

más precoz de los cambios en el esqueleto que la medición de huesos eminentemente corticales. Este hecho tiene como única excepción los casos de hiperparatiroidismo en el que se ve más afectado el hueso cortical.

Gracias al uso clínico y en investigación de las diferentes técnicas, la complejidad de la mineralización del esqueleto comienza a ser entendida. Parece que no sólo el hueso trabecular y cortical presentan diferencias ante un estímulo físico u hormonal, sino que individualmente algunos huesos o sectores del hueso pueden variar su grado de respuesta. Esto explicaría por qué no hay una única técnica ideal que ofrezca respuestas a todas las incógnitas acerca del *status* mineral del esqueleto y por qué es de la mayor importancia la selección de la región más apropiada para una investigación específica, a fin de conseguir resultados comprensibles.

Los resultados de estos métodos de medición se ofrecen de muy diversas formas, desde la medición del grosor cortical (mm) o su volumen (cc) a la masa ósea (g) y contenido mineral (g/cm³); en algunos sistemas la densidad ósea (densidad por área en g/cm², o densidad en mg/cc). El propósito de todos los métodos es medir la cantidad de los

Correspondencia: Luis del Río. CETIR Barcelona.

C/Londrés, 6. 08029 Barcelona.

Recibido: Diciembre 2002

REV ESP PEDIATR 2003;59(1):29-46

depósitos minerales óseos, asumiendo que éstos mantienen una composición química constante. Cambios significativos en la composición química de la fase mineral ósea pueden introducir una nueva variable que no está contemplada. Los cambios cualitativos en la composición corporal deben ser considerados en las mediciones del contenido mineral óseo.

Su utilización en infancia y adolescencia tiene como objetivos principales el determinar y predecir el pico de masa ósea, la identificación de grupos de población de riesgo y la valoración de cambios óseos ya sean de la influencia de alguna patología o para comprobar la efectividad de terapéuticas.

La medición de DMO en edades pediátricas no puede ser entendida como una mera adaptación de la metodología utilizada en los adultos, por lo que la técnica de elección debe reunir unas características bien definidas. 1) Debe ser una técnica incruenta; 2) con buena reproducibilidad (precisión); 3) escasa o nula dosis de radiación; 4) las mediciones en determinadas regiones del esqueleto tienen que tener valor predictivo sobre otras regiones; y 5) disponer de capacidad para detectar pequeños cambios de contenido mineral, al objeto de valorar efectos terapéuticos. Aunque actualmente existen múltiples técnicas de medición de masa ósea, algunas de ellas debido a la dosis de radiación a la que someten a los pacientes o por el hecho de que no pueden ser adaptadas a las características específicas del paciente pediátrico (bajo contenido mineral, geometría ósea que se modifica con el crecimiento, menor volumen de tejidos blandos, etc.) no serán descritas en este capítulo. En este sentido, de la revisión de las múltiples técnicas disponibles sobresalen sobre el resto por su aplicación en edades pediátricas: a) la absorciometría radiológica de doble energía (DXA) en las técnicas de medición que pueden explorar cualquier región del esqueleto o en su totalidad (con análisis de composición corporal), y b) los ultrasonidos (QUS) como método que disponen de características que pueden contribuir a su uso potencial en la exploración del esqueleto periférico.

CONSIDERACIONES ESPECIALES EN LAS MEDICIONES DE MASA ÓSEA EN PEDIATRÍA

Las mismas controversias que afectan a las mediciones de DMO en los adultos se dan también en pacientes pediátricos. Por lo tanto para contestar a la cuestión: ¿de qué forma podemos conocer mejor la salud del esqueleto?, debemos seguir las siguientes reflexiones:

Parece que si se realizan mediciones sobre áreas del esqueleto con mayor proporción de hueso trabecular como en los adultos, conoceremos con mayor sensibilidad los cambios y el estado esquelético que el hueso cortical.

¿Qué región es más idónea para detectar la salud de los huesos? Si la técnica lo permite, quizás la medición del esqueleto en su totalidad. Otra de las regiones es la columna

lumbar, pero también se pueden explorar regiones del esqueleto periférico. Las mediciones en la cadera, antebrazo y calcáneo son potenciales indicadores para la densidad global del esqueleto y la valoración del riesgo de fractura. Sin embargo, la región más idónea va a depender de la naturaleza de la patología que se quiera estudiar.

MEDICIONES ÓSEAS Y CRECIMIENTO DEL ESQUELETO

Las mediciones de masa ósea mediante DXA no son independientes del tamaño óseo. Como el contenido mineral es medido mediante DXA, también se reciben datos sobre la mineralización y tamaño óseos. La definición de densidad mineral ósea (DMO), como es obtenida con los métodos de medición basados en la absorciometría (SPA, DPA, SXA y DXA) en las que se realizan las mediciones en dos planos, sin poder valorar la profundidad, equivale al contenido mineral en gramos dividido por el área proyectada por el sector óseo que se pretende medir. Este cálculo corrige los resultados según el tamaño óseo en el plano de exploración pero no los puede corregir en volumen, y por tanto no tiene en cuenta el grosor de los huesos.

La única técnica que puede obtener resultados de contenido mineral en un determinado volumen óseo es la tomografía computarizada cuantitativa.

Este aspecto, que en los adultos apenas tiene significación sobre la interpretación clínica de las mediciones, puede tener un elevado impacto cuando se hace sobre los huesos de una persona que van modificando el tamaño de sus huesos en tres dimensiones (Fig. 1).

Al objeto de solucionar este problema que tiene relevancia clínica cuando se pretenden valorar cambios en niños en crecimiento e intervalo significativo entre mediciones se ha propuesto el uso de transformaciones matemáticas de los resultados de las mediciones, en lo que se denomina “densidad ósea aparente”, cuyos resultados se ofrecen en g/cc para distinguirlos de la densidad mineral ósea obtenida a partir del área proyectada en g/cm² (1). La transformación consiste en atribuir al hueso explorado una geometría cilíndrica.

- $DMO_{\text{por área}} = CMO / \text{Área} \quad (\text{g/cm}^2)$
- $DMO_{\text{aparente}} = CMO / (\text{Área})^{3/2} \quad (\text{g/cc})$
Columna lumbar
- $DMO_{\text{aparente}} = CMO / (\text{Área})^2 \quad (\text{g/cc})$
Fémur y antebrazo

Las curvas de evolución de la masa ósea en población sana de referencia son distintas según se utilice uno u otro parámetro (Fig. 2). Las estimaciones de densidad mineral aparente coincide con las estimaciones realizadas mediante tomografía computarizada cuantitativa en población adolescente en la que se observan similitud de resultados en am-

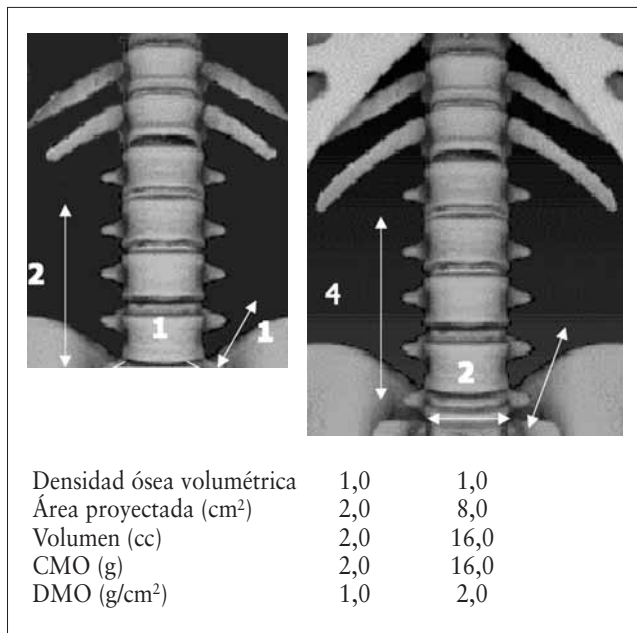


FIGURA 1. Con unas dimensiones que en el ejemplo son el doble una de otra, pero con una densidad mineral volumétrica similar, la densidad ósea estimada según el área proyectada sobreestima los valores.

bos sexos y distintos orígenes étnicos, de tal forma que el volumen óseo trabecular y que las diferencias encontradas en el contenido mineral eran atribuibles sólo al distinto tamaño óseo.

Las placas epifisarias de los huesos largos son durante el crecimiento muy activas metabólicamente y disponen de un contenido mineral aumentado. La contribución de las placas epifisarias individuales al CMO regional o total puede variar dependiendo de su estado de maduración; son por tanto un factor importante de variabilidad en las mediciones hechas en poblaciones.

Las regiones de interés sobre huesos largos deben procurar excluir estas placas epifisarias.

Los cambios de dimensiones óseas que ocurren en el esqueleto en crecimiento pueden entrar en conflicto con las asunciones hechas en los adultos.

En los niños pequeños el tamaño físico de los huesos y los niveles relativamente bajos de CMO pueden originar problemas técnicos para los fabricantes. La detección del borde de los huesos con menor contenido mineral son causa en la práctica de una deficiente evaluación del área proyectada, hecho que incide en los resultados.

De forma paralela la heterogeneidad de la absorción causada por los tejidos blandos (proporción de grasas) puede influir en el resultado de las mediciones. Para corregir estos potenciales factores de error se requieren programas de adquisición y análisis de las exploraciones diseñados específicamente para niños de corta edad.

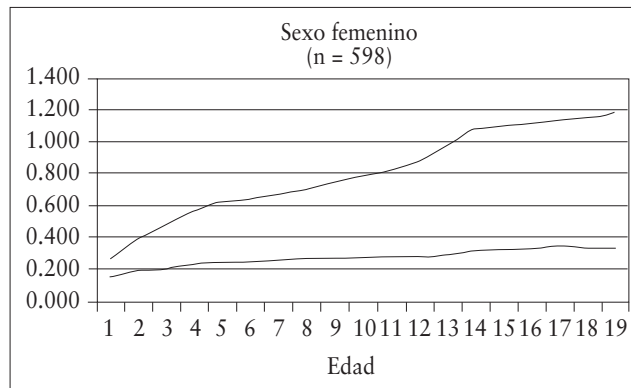


FIGURA 2. Curvas de evolución de DMO por área y aparente en la población femenina española⁽²⁾.

PRINCIPIOS GENERALES DE LAS MEDICIONES IN VIVO CON RAYOS X

Las radiaciones ionizantes son una forma de energía invisible y cuentan con un gran número de aplicaciones en el campo de la medicina. Es asombroso cómo algo que no se puede ver, oler, probar o sentir ha llegado a ser un instrumento médico prácticamente imprescindible. Los rayos X son parte de la familia de las ondas electromagnéticas, entre las que se incluyen todos los tipos de luz (infrarroja, visible y ultravioleta), ondas de radio, radar y señales de televisión. Los rayos X disponen de una energía más elevada que la luz visible y, como se ha mencionado anteriormente, no son visibles al ojo humano. La característica que distingue este tipo de radiación del resto es su capacidad para ionizar las partículas, de ahí su denominación de “radiaciones ionizantes”. Normalmente, cuando utilizamos el término radiación, nos estamos refiriendo a radiaciones ionizantes, como los rayos X.

El descubrimiento de los rayos X, como otros muchos descubrimientos científicos importantes, fue accidental. Fue en 1895 cuando Wilhelm Röntgen experimentaba con un tubo de rayos catódicos en su laboratorio de Wurzburg, Alemania. Observó que al excitar un tubo con un alto voltaje, algunos cristales cercanos sobre un banco comenzaron a brillar. Especuló con la posibilidad de que algunos rayos desconocidos emitidos por el tubo podían causar este comportamiento. También observó que los rayos que causaban este fenómeno podían atravesar la materia sólida. Röntgen denominó este descubrimiento “rayos X”, la X indicaba su carácter, en aquel momento misterioso y desconocido.

La primera imagen de rayos X fue tomada en el laboratorio de Röntgen en la mano de su esposa. La imagen resultante revelaba claramente los huesos de la mano rodeados de los tejidos blandos de los dedos. La importancia del descubrimiento de Röntgen fue inmediatamente advertida. A las pocas semanas, la noticia del descubrimiento se esparció por todo el mundo. A los pocos meses, se ad-

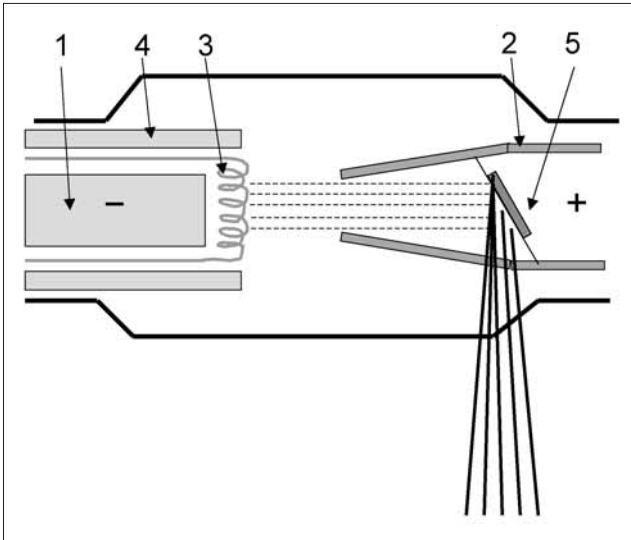


FIGURA 3. 1) Ánodo, 2) Cátodo, 3) Filamento, 4) Cazoleta, 5) Diana.

quirían ya imágenes de rayos X en muchos lugares del mundo. Es llamativo cómo su descubrimiento se difundió entre la comunidad médica ya que compartió gratuitamente su descubrimiento con otros investigadores.

Producción de rayos X

Para generar un haz de rayos X, es necesario tener: 1) una fuente de electrones, 2) una diana para que choquen los electrones y 3) una forma de acelerar los electrones a altas velocidades hacia la diana. Estas partículas sub-atómicas cargadas negativamente son diferentes de los rayos X, ya que ellas disponen de una masa y los rayos X, no.

Los electrones son relativamente fáciles de obtener por calentamiento de un filamento a una temperatura elevada (como en una bombilla) (Fig. 3). Cuanto más alta es la temperatura más elevada la cantidad de electrones liberados. Este filamento es llamado también cátodo y representa el terminal negativo del tubo de rayos X.

El terminal positivo del tubo de rayos X es la diana, que también es llamada ánodo. Mediante la colocación de una carga de alto voltaje entre el cátodo y el ánodo, los electrones son acelerados a altas velocidades, dirigiéndose hacia la diana. Sin embargo, los electrones no pueden viajar muy lejos en el aire, ya que interactúan con otros electrones o con las mismas moléculas del aire. Para eliminar el problema, es necesario acelerar los electrones en una cámara al vacío, donde el aire ha sido eliminado. Un tubo de cristal proporciona el envase más apropiado. La diana es el lugar del tubo donde los electrones que llevan una alta velocidad producen los rayos X. El material componente de la diana debe tolerar altas temperaturas. Casi todos los tubos están compuestos de tungsteno. La intensidad de los rayos X depende del voltaje a que se somete al tubo, la intensidad del haz de electrones

y el tipo de material del que está compuesta la diana. Aumentar la corriente eléctrica de un tubo de rayos X incrementa el número de electrones, lo que conduce a un aumento de la intensidad del haz de rayos X. Por otro lado, al aumentar el voltaje de un tubo de rayos X, aumenta la velocidad de los electrones, o su energía, lo que conduce a aumentar, por consiguiente, la energía media del haz de rayos X.

Cuando los electrones acelerados chocan contra el ánodo, se producen los rayos X por uno de los dos mecanismos siguientes. Si el electrón se encuentra lo bastante cercano a un núcleo de un átomo de la diana, el electrón puede ser desviado perdiendo una cierta cantidad de su energía; esta energía perdida se transforma en un rayo X. El proceso se denomina “*bremsstrahlung*” o, traducido del alemán, radiación de frenado. Los rayos producidos de esta manera pueden variar desde justo por encima de 0 kiloelectrón-voltios (keV) hasta el pico máximo del voltaje que el tubo de rayos X pueda admitir. No es posible generar rayos X de energía más alta.

La media o promedio de la energía de los rayos X puede situarse entre 0 y un kVp, dependiendo de las características del tubo. El segundo proceso ocurre cuando un electrón incidente choca con otro electrón de la órbita de uno de los átomos del material de la diana, provocando un salto de una órbita a otra para cubrir el agujero. La energía liberada en este proceso se hace en forma de un rayo X, con energía igual a la diferencia entre las dos órbitas atómicas. Éstos son los rayos X típicos o característicos y disponen de una energía siempre fija y dependiente de la composición atómica del material de la diana.

Atenuación de rayos X. Interacción con la materia

Cuando un rayo X penetra en el cuerpo, pueden darse varias formas de interacción con la materia. La manera más simple de todas es que atraviese el cuerpo sin ningún tipo de interacción. Éstos son los rayos X que podemos detectar en una radiografía o midiendo la densidad ósea. Los rayos X que no llegan a atravesar el cuerpo directamente son absorbidos o, dicho de forma más adecuada, atenuados. La atenuación ocurre por medio de uno de tres posibles sucesos físicos.

Para los rayos X de baja energía (por debajo de 30 kiloelectrón voltios), el proceso más común es el denominado efecto fotoeléctrico. Como el nombre indica, un rayo X incidente o fotón impacta con un electrón y arranca el electrón de la órbita atómica. El rayo X se absorbe por completo en este proceso (Fig. 4).

El electrón liberado deposita su energía en los tejidos vecinos. Al objeto de que ocurra el efecto fotoeléctrico el rayo X incidente debe disponer de tanta energía al menos como la fuerza de unión del electrón. Para cualquier material simple, un brusco incremento en la absorción ocurre cuando la energía de los rayos X supera la energía de unión del electrón. El primer punto del incremento de la absorción es de

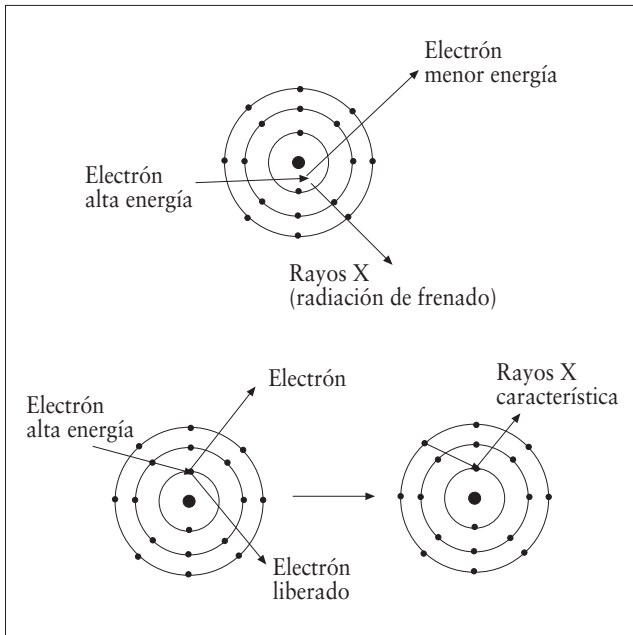


FIGURA 4. Modos de producción de rayos X. *Arriba*, radiación de frenado (*bremsstrahlung*), generada cuando un electrón pierde parte de su energía en una diana atómica. La energía se transforma en un rayo X. *Abajo*, la radiación generada por la liberación de un electrón cuando arranca a otro de una órbita atómica. Cuando el hueco es llenado se produce la liberación de un rayo X.

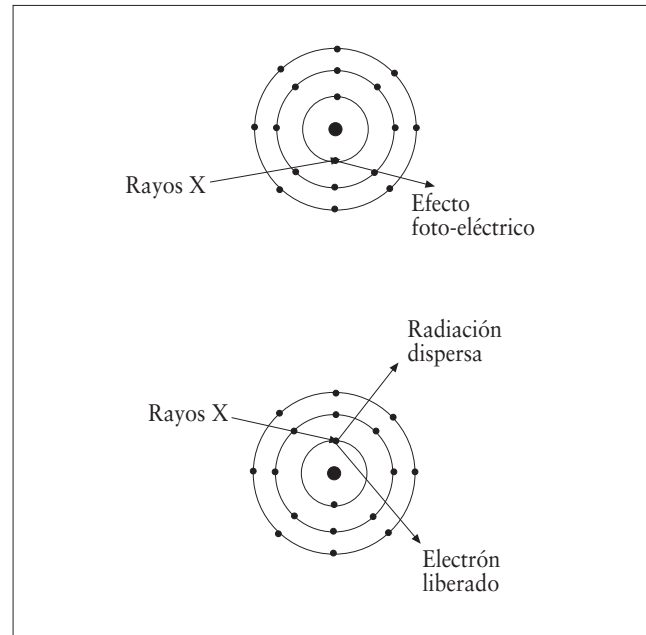


FIGURA 5. Interacciones primarias de rayos X con la materia. *Arriba*, Efecto foto-eléctrico, donde un rayo X incidente cede toda su energía a un átomo de la diana (ánodo), liberando un electrón. *Abajo*, fenómeno Comptón, donde un rayo X libera un electrón y un rayo X de menor energía (radiación dispersa).

nominado “borde-K” y ocurre a una energía igual a la de unión de la órbita-K del electrón para ese material. La absorción del borde K es un fenómeno importante para la generación de los haces de rayos X de doble energía en algunos equipos de DXA. Por encima de energías de 30 keV, un proceso denominado “efecto Comptón” puede producirse. En el efecto Comptón, el rayo X incidente transfiere parte de su energía a un electrón, resultando un fotón atenuado y un rayo X de menor energía. Parecido al efecto fotoeléctrico, el rayo X no es absorbido completamente en este proceso. Un simple rayo X puede participar en varios efectos Comptón antes de que sea absorbido por completo (Fig. 5).

Las diferentes soluciones técnicas para las mediciones óseas, listadas en la Tabla 1, tienen en común que pueden ser entendidas en los términos generales de interacción fotónica con la materia. La interacción fotoeléctrica, efecto Comptón y la producción de pares, son los procedimientos principales que suelen tener lugar; en cambio la fluorescencia y la activación neutrónica ocurren sólo bajo circunstancias específicas.

La mayoría de estas técnicas utilizan la transmisión de los rayos X o g por el cuerpo. Las mediciones de transmisión, específicamente la SPA, DPA y DXA, se basan en el almacenamiento de los datos provenientes de la atenuación o absorción de los fotones de un haz incidente con niveles ba-

jos de energía (30-140 keV) donde la absorción o atenuación fotoeléctrica es el modo predominante de interacción del hueso. Los fotones generados por la dispersión son excluidos, tanto como es posible, de las mediciones, mediante el uso de colimadores pequeños, paralelos, situados tanto en el haz incidente de fotones como en los detectores.

La cantidad de radiación transmitida depende: A) de la energía de los rayos X incidentes, B) de la naturaleza del material que los rayos atraviesan y C) del grosor del material. Esto se expresa por el “coeficiente de atenuación”. Para un determinado grosor del material x, si la intensidad incidente de la radiación es I_0 e I_x es la intensidad que se transmite por el material para una energía dada

$$\text{Ecuación 1} \quad I_x = I_0 e^{-\mu x}$$

Donde (μ) es el coeficiente de atenuación lineal, (μ) es considerada constante para una determinada energía. Las mediciones de absorciometría, a excepción del QCT, no permiten la determinación del volumen donde está distribuido el contenido mineral, que corresponde a las dimensiones anatómicas (x) del hueso. Las mediciones también se afectan por los diversos grados de atenuación de los tejidos situados alrededor del hueso. Cuando no se pueden obtener mediciones de volumen, las comparaciones se realizan tomando áreas similares, asumiendo que expresan el mismo volumen. La DXA introduce en los cálculos una corrección por los te-

jididos que rodean el hueso y definen el volumen óseo teniendo en cuenta tan sólo el área proyectada. La QCT proporciona información cuantitativa de los tejidos óseos en las imágenes de los cortes del cuerpo. Al principio, este método se aplicó a la cuantificación del hueso en el esqueleto periférico, la técnica se expandió más tardíamente para incluir la columna y en un menor grado también la cadera.

Los datos cuantitativos obtenidos en el QCT de la expresión de los valores de los coeficientes de atenuación lineal de la médula y tejidos óseos, tanto trabecular como cortical o ambos, aplicando un factor corrector para la médula.

Cuando un haz de fotones traspasa una sustancia en un determinado punto (x), el haz de radiación experimenta una atenuación. El grado de atenuación depende de la composición del material y de la cantidad de él que es atravesada. Para un material isotrópico con un coeficiente de atenuación másico o de masa, μ dado en cm^2/g , una densidad ρ (en g/cc) y un grosor $w(x)$ ofrecido en cm , en la localización x, la intensidad transmitida $I(x)$ se relaciona con la intensidad incidente I_0 de acuerdo con la fórmula (ecuación 2).

Ecuación 2
$$I(x) = I_0 e^{-\mu \rho w(x)}$$

En la práctica, ningún material es enteramente isotrópico, y el coeficiente de atenuación másico depende tanto de la energía de los fotones como de la composición atómica del material atenuante. Asumiendo que el haz de radiación pasa por diferentes materiales (J), la ecuación anterior puede ser re-escrita como:

Ecuación 3
$$I(x) = I_0 \exp\left[-\sum_{j=1}^J \mu_j \rho_j w_j(x)\right]$$

La presencia de materiales distintos obliga a jugar con dos incógnitas y por tanto el tratamiento matemático requiere ecuaciones de segundo grado en las que, gracias a los datos provenientes de la atenuación del haz de radiación con dos distintas energías, se puede determinar el coeficiente de atenuación másico de diferentes materiales situados en la zona explorada.

Desgraciadamente, los tejidos blandos se componen de múltiples sustancias distintas y varían ampliamente de individuo a individuo. A efectos prácticos debemos asumir que los tejidos blandos constan de dos componentes principales, la grasa y el tejido magro (sin grasa), y que la grasa tiene una distribución uniforme en los tejidos blandos del sujeto. Los coeficientes de atenuación apropiados para cada energía para tejidos blandos son medidos y usados para determinar la densidad / área del hueso. El porcentaje de grasa en los tejidos blandos se conoce como factor R. Esto ofrece la posibilidad a la DXA de conseguir un análisis de la composición corporal utilizando un modelo de tres compartimentos: a) contenido mineral, b) grasa y c) tejido libre de grasa.

Las energías utilizadas habitualmente en DXA son bajas, habitualmente suelen ser de 38 y 70 keV. Este tipo de energías es el más usado para las exploraciones DXA. Estas bajas energías fotónicas permiten la detección de cambios muy pequeños en el sistema de los dos componentes. Los flujos fotónicos pueden ser medidos directamente y los coeficientes de atenuación pueden ser determinados por varios métodos.

DESCRIPCIÓN DE MÉTODOS DE DENSITOMETRÍA ÓSEA

I. Absorciometría radiológica de doble energía (DXA)

Esta técnica en la que basa los principios físicos la DXA fue inicialmente introducida por Cameron y Sorensen⁽³⁾ en 1963. Los instrumentos originales utilizaban fuentes emisoras de una única energía como el ^{125}I (28keV) o el ^{241}Am (60 keV) y calculaban el contenido mineral de un determinado hueso por la capacidad de absorción de un haz de radiación de baja energía al atravesarlo, lo que justifica el nombre la absorciometría de simple energía (SPA). Una de las limitaciones físicas subrayadas en el método original es que requería que los sectores explorados estén recubiertos o inmersos en un baño de agua o de otros materiales con propiedades equivalentes a los tejidos blandos.

La limitación principal de esta técnica emergente fue la incapacidad de explorar regiones del esqueleto con gran volumen de tejidos blandos (columna, tronco, cadera o esqueleto completo). La utilización de isótopos radiactivos como el gadolinio¹⁵³, emisor de radiación gamma de dos distintas energías, hizo posible las mediciones en estas áreas del esqueleto. Esta técnica se denominó absorciometría fotónica de doble energía (DPA).

Como sucesores tecnológicos del SPA y DPA se desarrollaron mediante la sustitución de las fuentes emisoras isotópicas por generadores de rayos X, la absorciometría radiológica simple (SXA) y de doble energía (DXA).

La absorciometría radiológica de doble energía fue introducida comercialmente por Hologic en 1987 y dio respuesta a gran parte de los problemas que contaba la DPA sustituyendo la fuente emisora por un tubo de rayos X. El elevado flujo de radiación emitida por el tubo de rayos X permite tiempos de exploración drásticamente menores que los previos de DPA (primera generación de equipos 5-10 minutos). La precisión de las mediciones y la resolución se vieron notablemente mejoradas y contaban con la ventaja de poder utilizar los valores de referencia de la DPA.

Ambas técnicas disminuyeron radicalmente el tiempo de exploración. La segunda energía utilizada en los sistemas DXA permite la corrección de la variación del grosor de los tejidos blandos. Es, así mismo, posible la selección de regiones de composición predominantemente trabecular o cortical. Las regiones de medición difieren según los diferentes sistemas utilizados y por tanto son difícilmente comparables.

Las ventajas de la SXA incluyen su pequeño tamaño, menor costo que los equipos DXA convencionales y facilidad de operación. Comparándolos con la SPA tienen una mejor precisión para las mediciones del antebrazo el CV = 0,8% comparándolo con el 1% de la SPA, con una correlación entre ambas mediciones de $r = 0,98^{(4)}$. Éstos representan resultados a corto plazo y bajo condiciones óptimas, sin embargo, se deben esperar errores de precisión del 1-2%.

La DXA se usa mayoritariamente en la determinación de la DMO del fémur y columna. Programas especiales de análisis y adquisición permiten también las mediciones de otras regiones como la mano, calcáneo en los equipos DXA convencionales^(5,6). Recientemente, sin embargo, se encuentran disponibles equipos comerciales de DXA dedicados sólo al esqueleto periférico (PIXI de Lunar-GE, pDEXA de Norland y Osteometer DTX200). Los sistemas DXA ofrecen las mismas ventajas que la SXA e incluso un posicionamiento más sencillo. Las fuentes de error de exactitud, como suelen ser la variación del grosor y heterogeneidad en la composición de los tejidos blandos, ofrecen mejores resultados en los equipos de doble energía que los de energía simple (Fig. 6).

Las fuentes que emiten múltiples energías con tubos de rayos X de potencial constante deben ser filtrados mediante tierras raras (como el cerio o samario); requieren detectores con contadores de fotones discriminadores de energías. Los tubos de rayos X con interrupción secuenciada de energías puede combinarse con detectores integrados que no requieren discriminadores de energía.

En los sistemas de interrupción de energía, el potencial del tubo de rayos X es rápidamente cambiado entre dos distintas energías. En los densitómetros Hologic, el potencial es cambiado para ofrecer rangos de energía de 70 y 140 kVp sincrónicamente con línea de frecuencia, resultando en pulsos de 8,33 m en sistemas de 60 Hz y pulsos de 10 m en sistemas de 50 Hz. Las calibraciones simultáneas se consiguen mediante la interposición de cantidades conocidas de material similar al hueso y a los tejidos blandos en el haz de radiación. El material de calibración es montado en una rueda que gira sincrónicamente con los pulsos de los rayos X.

Estos sistemas de rayos X producen un amplio espectro de energía que debe ser tenido en cuenta como “endurecimiento del Haz”. Cuando un haz de rayos X policromático (que es uno compuesto de múltiples energías diferentes) atraviesa el cuerpo del paciente, los fotones de energía más baja suelen ser absorbidos. Como resultado, el haz saliente contiene una proporción de fotones de alta energía, “endurecido”. Este fenómeno puede introducir errores en la estimación del contenido mineral si esto no es corregido. Los equipos Hologic QDR compensan el endurecimiento del haz, estrechando la anchura del espectro de alta energía con un filtro de 2 mm de latón y aluminio. Además, la calibración simultánea también compensa el endurecimiento

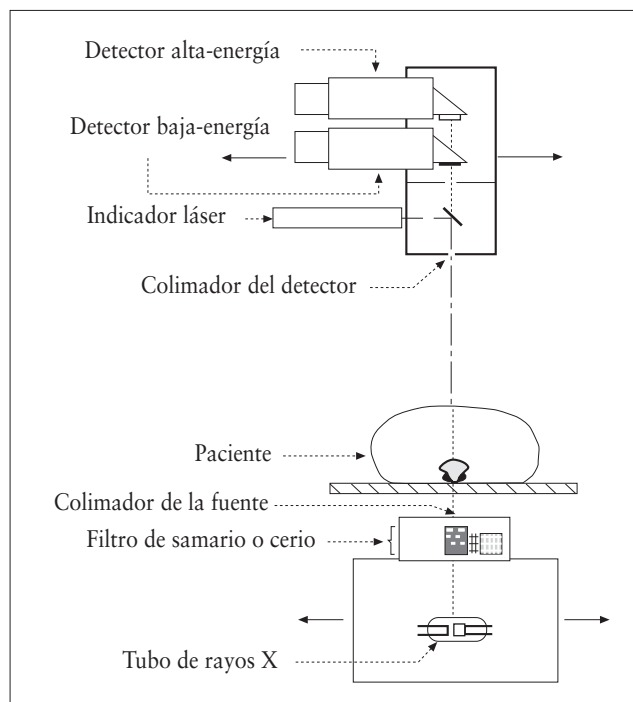


FIGURA 6. Una fuente de radiación que puede ser isotópica o radiológica emite fotones que son colimados en un haz. El flujo de radiación está enfrentado a un detector al que se halla unido mecánicamente y ambos se encuentran cuidadosamente alineados. El haz fotónico atraviesa el sistema a estudiar (hueso y tejidos blandos). Se registra tanto la intensidad del haz de radiación antes de atravesar el sistema a estudiar y después. El movimiento de este sistema a lo largo de la región a explorar permite realizar cortes representando el perfil de atenuación de una simple línea de exploración.

del haz. Finalmente, las correcciones son aplicadas durante la fase de análisis de la imagen.

Sistemas de haz en “abanico”

Recientemente varios fabricantes de equipos DXA han introducido el concepto de exploración con “haz de abanico”. Los densitómetros convencionales DXA han utilizado un haz lineal siendo conocidos como de “haz de lapicero o lineales” (*pencil-beam*), configurado por una pequeña colimación de carácter circular que se encuentra enfrentado y alineado contra el detector, aunque el tiempo de exploración, la reproducibilidad y la resolución han mejorado significativamente frente a los sistemas originarios DPA. Los nuevos sistemas utilizan como colimación una estrecha ranura que configura un haz con forma de sección cónica, denominándose de “abanico” en conjunción con un detector de múltiples elementos. Las exploraciones de columna en proyección lateral se pueden obtener rotando el sistema emisor-detector 90°. La utilización de esta geometría permite explorar al paciente siguiendo el eje longitudinal del paciente sin necesidad de movimientos transversales. La geo-

metría de haz en abanico puede causar una distorsión geométrica que afecta tanto al área proyectada como al CMO de la misma manera, hecho a tener en cuenta dependiendo de la región explorada.

Análisis de composición corporal

La aplicación de la densitometría ósea corporal total presenta dos vertientes diferenciadas aunque no totalmente independientes entre sí. En primer lugar, los estudios corporales totales permiten determinar de forma no invasiva y sencilla la composición tisular corporal en situaciones fisiológicas y patológicas, así como valorar el efecto de una terapéutica sobre la composición corporal. En este sentido, la información sobre la composición corporal de los diferentes tejidos tiene interés para los estudios de gasto energético, de almacenamiento de la energía, de la masa proteica y para la evaluación de la situación mineral en el esqueleto, así como para definir la situación de hidratación relativa del individuo. Esta información tiene utilidad para la evaluación de los estudios sobre nutrición, sobre crecimiento y desarrollo del individuo, medicina deportiva y para controlar el impacto de un régimen o pauta terapéutica sobre la composición de los tejidos corporales.

En segundo lugar, la densitometría corporal total también permitiría obtener una estimación de la masa ósea corporal total en el individuo. Puede avanzarse ya que el impacto de estas mediciones en el manejo clínico de la osteoporosis no supera a las determinaciones regionales de columna lumbar y fémur proximal; sin embargo, sí puede utilizarse esta técnica para la monitorización sencilla y no invasiva de aquellas situaciones patológicas o terapéuticas que conllevan modificaciones significativas en la masa ósea del individuo.

En primer lugar, se considera que el cuerpo está compuesto por tejido mineral óseo y tejido blando. En segundo lugar, el tejido blando se divide en grasa y tejido magro no grasa mediante una técnica de calibración basada en la atenuación del tejido blando alrededor del hueso. El tejido magro en principio incluiría el músculo esquelético y los componentes no grasos del tejido adiposo.

Las técnicas de composición corporal basadas en la DXA y DPA requieren supuestos específicos además de los inherentes al planteamiento de los compartimentos corporales. Existe el problema de que el tejido blando situado por encima del hueso no puede determinarse, y su composición se extrapola a partir de la composición del tejido adyacente. Ésta es la razón por la que se requiere un posicionamiento que sea estrictamente reproducible (área ósea proyectada sobre el área de partes blandas). La disminución en la exactitud con los sujetos muy obesos o muy delgados puede también en parte deberse a este problema.

Para las determinaciones de la densidad mineral ósea (DMO), donde se considera el área de tejido óseo, resulta

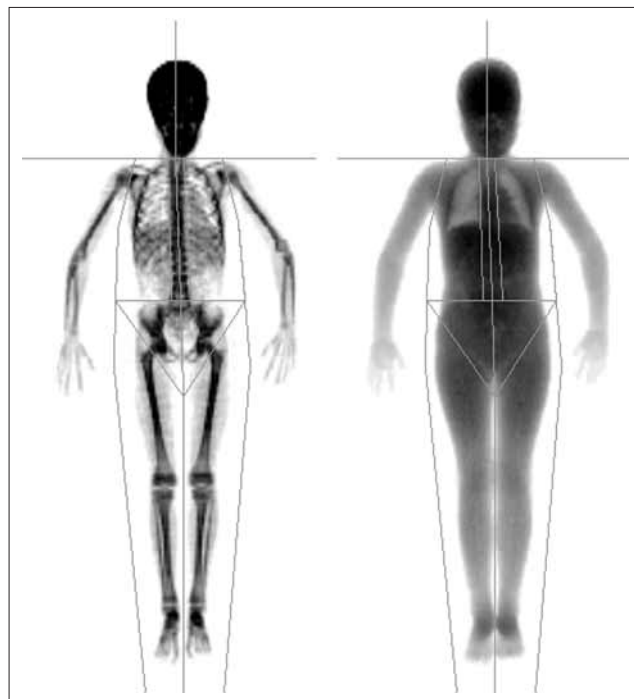


FIGURA 7. Exploración de cuerpo entero que permite el cálculo de la densidad mineral ósea total y regional. De igual forma el análisis de los datos ofrece la posibilidad de obtener información de la composición corporal.

crítico conseguir un posicionamiento reproducible del paciente. En condiciones normales, las piernas deben estar rectas sobre la mesa y los pies se fijarán a la mesa y deben estar lo más juntos posibles. El posicionamiento siempre debe ser el mismo para que las adquisiciones, y por tanto las mediciones, sean reproducibles. A partir del área corporal total explorada, pueden seleccionarse regiones de interés (ROIs) para su estudio particular (Fig. 7). La magnificación de las imágenes permite la mejor delimitación de dichas ROIs. Además, para realizar correctamente la prueba, es importante haber obtenido una pequeña historia clínica a fin de poder descartar posibles interferencias en la prueba como son: contrastes (bario, yodo), catéteres radioopacos, objetos externos (joyas, marcapasos), objetos internos (prótesis, clips metálicos) y otras interferencias (calcificaciones aórticas, cálculos biliares). También se recomienda que los pacientes a los que se hayan administrado isótopos radiactivos dejen pasar unos 7 días a partir del cese de la actividad del isótopo para realizar la prueba, aunque esto no es necesario tenerlo en cuenta en los densitómetros de última generación.

En muchas ocasiones, más que la propia determinación de los valores de la composición corporal o de DMO en los estudios corporales totales, tiene mayor valor e implicaciones pronósticas averiguar la evolución cronológica de estos resultados, especialmente cuando se ha instaurado una pauta terapéutica y se desea evaluar la respuesta a la misma. En

estos casos resulta de vital importancia obtener estudios comparativamente fiables de un mismo sujeto. Para ello, en primer lugar debe considerarse aquí especialmente el posicionamiento estandarizado y reproducible de todos los pacientes. En el apartado de análisis de los estudios densitométricos, debe tenerse en cuenta que estos equipos generan máscaras de las diferentes regiones en el estudio original que deben ser copiadas o transferidas a las imágenes del estudio evolutivo. Con ello, aumenta la precisión de los resultados de estudios seriados ya que se disminuye la variabilidad introducida por el análisis del operador.

En este sentido, la determinación de la composición corporal regional y total ha cobrado un interés ascendente por las asociaciones existentes entre la grasa intra-abdominal y la diabetes⁽⁷⁾, la enfermedad cardiovascular⁽⁸⁾, la mortalidad global y el riesgo de caída y fractura asociado⁽⁹⁾.

La DEXA también ha demostrado su utilidad para el estudio del aumento de la masa muscular y la disminución del tejido adiposo en el tratamiento con hormona del crecimiento (GH). Estudios recientes han confirmado que prácticamente no existe un efecto sobre el hueso⁽¹⁰⁻¹²⁾. De la misma forma, la testosterona y los esteroides anabolizantes tienen una mayor influencia sobre la masa muscular que sobre la masa ósea^(22,23).

La utilización de la DEXA es especialmente importante a la hora de calcular la masa sin grasa de los pacientes con trastornos de pérdida de líquidos, donde el contenido del potasio y del agua del tejido sin grasa aparece alterado^(13,14). También existe una alteración en la composición corporal durante el embarazo y el post-parto⁽¹⁵⁾. En estas condiciones, existen otras técnicas (K⁴⁰, potasio intercambiable, agua corporal) que no pueden ser utilizadas, ya que el agua corporal puede variar entre el 68 y el 80% de la masa del tejido sin grasa. Las alteraciones en el contenido de elementos y de agua del tejido sin grasa provocan unos efectos leves, si es que los produce, sobre el coeficiente de atenuación y por lo tanto los resultados de la DEXA no se afectan⁽¹⁶⁾.

En el ámbito de la pediatría, los efectos yatrogénicos de fármacos utilizados para el tratamiento de determinadas enfermedades pueden alterar el crecimiento corporal de forma profunda. Además, el control de la evolución de la masa adiposa con la edad puede ser de utilidad en situaciones patológicas como la resistencia periférica a la insulina. En este contexto, tienen utilidad las mediciones antropométricas o los índices de masa corporal pero la DEXA tiene además la precisión y la sensibilidad para determinar la composición corporal y sus cambios en el individuo^(17,18). En este sentido, los estudios realizados con cerdos^(19,20) han demostrado una correlación excelente entre las determinaciones densitométricas y la composición química de la masa adiposa y no adiposa en los cuerpos de animales dentro del rango del peso pediátrico (15 a 35 kg).

TABLA 2. Posibles aplicaciones clínicas de las determinaciones obtenidas en los estudios de densitometría de cuerpo entero.

Endocrinología:	Hormona del crecimiento (HG) Hiperparatiroidismo primario Testosterona/Andrógenos
Gastroenterología:	Cuadros de malabsorción
Ginecología:	Estrógenos
Nefrología:	Hiperparatiroidismo secundario
Pediatría:	Trastornos del crecimiento
Rehabilitación:	Patología neuromuscular
Reumatología:	Terapéutica con corticosteroides
Medicina deportiva:	Efectos del ejercicio

Método de análisis

Para el estudio de las variaciones en la masa ósea corporal, generalmente se divide el cuerpo en 10 regiones preestablecidas: cabeza, extremidad superior derecha, extremidad superior izquierda, parrilla costal derecha, parrilla costal izquierda, columna dorsal, columna lumbar, pelvis, extremidad inferior derecha y extremidad inferior izquierda (Fig. 7). Algunos equipos consideran el análisis único de la columna lumbar (incluyendo el sector dorsal y el lumbar), resultando finalmente 9 regiones corporales a evaluar. Estas áreas corporales son fácilmente reproducibles y además permiten realizar estudios comparativos de zonas simétricas homólogas, salvo en la cabeza y la pelvis. De esta forma, en una misma prueba y en un tiempo de duración ligeramente superior al que se utiliza en estudiar una sola región se estudia la totalidad del cuerpo, dividiéndolo en las regiones de interés mencionadas. En el estudio de las 10 regiones corporales mencionadas existen algunas zonas que poseen, en principio, más valor para su estudio, siendo las cifras obtenidas más significativas desde un punto de vista clínico teórico. Así la calota craneal es una zona que, salvo en determinadas enfermedades que alteren los valores normales (por ejemplo, enfermedad de Paget), no suelen experimentar modificaciones valorables médica o biomecánicamente. Además, según se ha visto, su exclusión puede aumentar el poder de predicción de fractura en las determinaciones de la DMO⁽²¹⁾. Al igual que sucede con todos los estudios densitométricos, no debe olvidarse que los datos numéricos no son definitivos por sí solos, ya que deben compararse con los de una población normal para su valoración, existiendo para cada edad unos valores de normalidad. Las cifras de la masa ósea se van modificando a lo largo de la vida, junto con otras variables que afectan a las cifras de normalidad como sexo y raza. Sin embargo, los valores de normalidad del tanto por ciento de grasa corporal y tejido muscular son más variables dependiendo del biotipo, entrenamiento, sexo o regímenes que de otras variables. Si se realizan promedios con relación a la edad, en las distintas regiones analizadas se observa que, aparte de

TABLA 3. Dosis del paciente para las exploraciones DXA de columna y cadera.

Sistemas DXA	Geometría del haz	Dosis efectiva	Velocidad
Lunar DPX	Haz lineal	0,06 μ Sv	750 μ A media (5 m)
Hologic QDR1000	Haz lineal	0,3 μ Sv	Rápida (3 m)
Hologic QDR4500	Haz en abanico	2,6 μ Sv	Rápida (30 seg)
Lunar Expert-XL	Haz en abanico	34 μ Sv	5mA Rápida (15 seg)

ser las cifras totales distintas para cada región dependiendo del grado de mineralización ósea, las curvas obtenidas siguen un curso muy semejante para las distintas zonas corporales.

Resultan comprensibles las diferencias encontradas entre los valores de masa ósea de las extremidades superiores y de las inferiores, siendo casi siempre los valores de las inferiores más altos que en las superiores. Esto es biomecánicamente explicable, ya que los huesos y articulaciones sometidos a mayores presiones o cargas aumentan su densidad media y se esclerosan, mientras que al contrario los huesos con cargas menores resultan con osteopenia. Por ello, las extremidades inferiores, al soportar mayores cargas, poseen valores más elevados de densidad ósea. La pelvis, con gran cantidad de hueso esponjoso (recordemos que es usado en muchos casos quirúrgicos como elemento proveedor de injertos óseos), podría verse afectada por los procesos osteoporóticos; por ello parece interesante *a priori* su estudio densitométrico. Algunos autores han observado que los valores de masa ósea obtenidos presentan una buena correlación con la curva de distribución normal de columna, existiendo un aumento de la densidad ósea hasta los 30 años, un descenso paulatino hasta los 50 años, la pérdida parece que se estabiliza a los 50-60 años, y vuelve a descender hasta los 70 años donde se aprecia un aumento de las cifras. Por ello se puede pensar que la medición de la densidad ósea en la pelvis es una buena medida para cuando no se pueda realizar la medición en otras localizaciones por problemas como grandes artrosis o escoliosis en columna o la existencia de prótesis femorales⁽²²⁾.

La valoración total del esqueleto nos da una idea del grado de calcificación general del mismo, pero las cifras que resultan no nos diferencian zonas de interés o de riesgo, e incluyen en su cuantificación el cráneo, que siempre resulta con valores altos de masa ósea, aunque se puede realizar una valoración subtotal con exclusión del cráneo. Los valores de la densidad mineral ósea obtenido del total del cuerpo entero son siempre superiores a los de columna lumbar. En oposición al concepto de densidad global, puede ser de interés la cuantificación comparativa entre regiones homólogas del esqueleto apendicular en las situaciones de distrofia simpática refleja, y especialmente en la valoración de su respuesta terapéutica⁽²³⁾. Incluso, como ya se ha mencionado en el apartado anterior de metodología, el *software*

TABLA 4. Comparación de las dosis efectivas en distintos casos.

Tipo de exposición	Dosis efectiva, μ Sv
Sobrecarga radiactiva natural anual	2400
Proyección lateral de la columna lumbar	700
Medición del contenido óseo mineral con DXA	1
Topograma lateral de la columna lumbar	30
Medición del contenido óseo mineral con TACc	30
Radiografía AP de tórax	50
Vacaciones durante 4 semanas a una altura de 2.000 m	50
Vuelo Munich-New York (ida y vuelta)	80

de análisis integrado en los equipos de densitometría corporal total permite la creación de ROIs en áreas particulares de interés (por ejemplo, para el estudio comparativo de unas rodillas), que además pueden guardarse para posteriores controles evolutivos del paciente.

Los parámetros convencionales de los estudios de la masa ósea total ya mencionados son la DMO y el CMO. Sin embargo algunos estudios⁽²⁴⁾ han mostrado que el índice corporal total, definido como el cociente entre el CMO y el índice de masa corporal (IMC) total, presenta un poder predictivo superior para el riesgo de fractura.

Dosis de radiación

Los estudios de irradiación en pacientes que han sido sometidos a exploraciones DXA confirman que la dosis del paciente es pequeña comparada con la sometida mediante otros procedimientos diagnósticos que utilizan radiaciones ionizantes^(25,26). El término utilizado para expresar la dosis sometida al paciente es la “dosis efectiva” que es definida como la dosis uniforme a la que se somete al cuerpo entero del paciente sobre la base del riesgo equivalente de los efectos carcinógenos y genéticos de la radiación. Una consecuencia de la introducción de los haces en abanico que mejoran la resolución de la imagen es una dosis de radiación significativamente más alta que los equipos que utilizan haces lineales (en lapicero). En la Tabla 3, se compara la dosis efectiva recibida de la primera generación de equipos con haz lineal y los equipos de última generación en las exploraciones de columna y cadera con DXA. A pesar de las mejoras obtenidas con los cambios tecnológicos, la do-

TABLA 5. Dosis de radiación (μSv) en exploraciones DXA en la población infantil.

Órgano	DXA columna	DXA fémur	Límite dosis miembros del público	Rx tórax recién nacidos
Piel	10,25	10,25	50.000	59
Gónadas niños	0,25	0,50	20.000	0,8
Gónadas niñas	0,50	0,31	20.000	0,8
Médula ósea	9	-	41.500	-

Dosis de radiación por exploración en órganos críticos afectados en micro Sievert (μSv).

sis sometida al paciente con la DXA sigue siendo muy baja cuando se la compara con el fondo de radiación natural u otros procedimientos radiológicos.

Asociados con el incremento en la dosis del paciente y el alto rendimiento de los equipos DXA de haz en abanico somete al personal a un riesgo laboral derivado de la radiación dispersa. Para los sistemas de haz lineal como los equipos Lunar DPX y Hologic QDR 1000, la dosis promedio con el tiempo es muy baja cuando el operador se sitúa a 1 m del punto donde se explora al paciente. Sin embargo, la dosis dispersa en sistemas como el QDR 4500 o Lunar Expert-XL es considerada potencialmente como más alta y se acerca a los límites permitidos para la población profesionalmente expuesta a la radiación. Cuando se instala uno de estos equipos deben considerarse las precauciones necesarias para eliminar la dosis de radiación dispersa para el operador, como la utilización de barreras (blindajes) o buscando habitaciones amplias para situar al operador a una distancia de 3 m del punto de exploración al paciente.

Uso de distintos equipos de medición

En la práctica clínica surge en ocasiones la necesidad de poder comparar los estudios densitométricos de un mismo paciente que ha sido explorado con equipos de diferentes marcas comerciales. Aunque hay una elevada correlación entre los valores de DMO obtenidos con diferentes equipos de distintos fabricantes, sistemáticamente existen diferencias en los resultados de la exploración. Además, esta diferencia no es la misma para la DMO, el CMO o el área de interés.

A modo de ejemplo, la diferencia de los resultados de DMO en columna lumbar entre equipos DXA de Lunar y Hologic es aproximadamente de un 12%. Sin embargo, apenas hay diferencias en los resultados de composición corporal entre estos dos fabricantes⁽²⁷⁾.

Aunque la diferencia de resultados que existe entre instrumentos de un mismo fabricante suele ser generalmente poco importante, entre un 1 y 2%, las diferencias de resultados que se han publicado en la literatura al comparar equipos de diferentes marcas comerciales son excesivas. Por ello, los valores de DMO obtenidos no pueden ser comparados y se hace imprescindible la conversión de los datos de un equipo a otro.

Para resolver este problema, se creó el *International DXA Standardization Committee* (IDSC) con la finalidad de que coordinara la realización de procedimientos de calibraciones cruzadas.

Fórmulas para intercambio de resultados

Aunque algunos trabajos han comparado diferentes equipos DXA⁽²⁸⁻³¹⁾, era necesario realizar un estudio con un amplio número de pacientes a los que se practicaran estudios densitométricos de forma consecutiva en los diferentes equipos de los principales fabricantes. De gran relevancia es el trabajo que realizaron Genant et al.⁽³²⁾ de calibraciones cruzadas para establecer una estandarización universal de la DXA, auspiciado por el IDSC.

La aplicación de fórmulas permite convertir los valores de masa ósea de uno de los tres equipos Hologic, Lunar o Norland a valores que se ajusten a los resultados obtenidos en cualquiera de los otros dos. Es decir, se podría realizar una estandarización de resultados haciendo que los valores de dos de los equipos se ajustaran al tercero. Sin embargo, puesto que no se conoce cuál de los tres equipos es el que ofrece los resultados realmente correctos, no es aceptable este método de estandarización.

Otra forma de estandarización consiste en basarse en los resultados obtenidos a partir de las mediciones en fantomas (dispositivos que cuentan con materiales que permiten su exploración repetida y con resultados conocidos). Si se cuantifican las diferencias entre los distintos sistemas, se pueden adquirir datos de normalización que serán de ayuda para la unificación de resultados obtenidos en diferentes equipos.

En un estudio llevado a cabo con fantomas que asemejan la columna lumbar⁽³³⁾ en el que se compararon los resultados obtenidos con los equipos Hologic QDR 1000, Lunar DPX y Norland XR-26, se hallaron coeficientes de correlación superiores a 0,99 entre los tres equipos. En el estudio de calibraciones cruzadas para establecer una estandarización universal de la DXA, auspiciado por el IDSC y comentado anteriormente⁽³²⁾, los valores de DMO de los fantomas así como la DMO en columna lumbar de las pacientes demostraron coeficientes de correlación muy altos en el análisis de regresión lineal cuando se compararon los tres sistemas. Este trabajo se planteó, además, utilizar los

TABLA 6.

	DMO media no corregida (g/cm ²)	DMO media corregida (mg/cm ²)
Hologic	0,972	1.045
Lunar	1,100	1.045
Norland	0,969	1.043

resultados de las pacientes conjuntamente con los resultados de los fantoma para conseguir la equivalencia de valores entre los equipos de medición. Como requisitos previos se utilizaron los resultados de DMO de todos los pacientes que habían sido explorados por densitometría ósea en la Universidad de California, San Francisco (UCSF), y éstos fueron corregidos para que los valores medios fueran lo más similares posible en los tres equipos, como puede verse en la Tabla 6.

Los resultados estandarizados de DMO para la columna lumbar PA (L₂-L₄) (conocidos como DMOs y expresados en mg/cm²) se derivan de las valores existentes de la DMO de los fabricantes (expresados en unidades de g/cm²), utilizando las siguientes ecuaciones de conversión^(32, 34):

- Para instrumentos Hologic:
DMOs = 1000 (DMO Hologic * 1.0755)
- Para instrumentos Lunar:
DMOs = 1000 (DMO Lunar * 0.9522)
- Para instrumentos Norland:
DMOs = 1000 (DMO Norland * 1.0761)

Utilizando la misma sistemática, también es posible disponer de valores estandarizados para el CMO, siendo las ecuaciones de conversión:

- Para instrumentos Hologic:
CMOs = 1000 (CMO Hologic * 1.0102)
- Para instrumentos Lunar:
CMOs = 1000 (CMO Lunar * 0.9690)
- Para instrumentos Norland:
CMOs = 1000 (CMO Norland * 1.0209)

Para la obtención de valores estandarizados para el área de interés también pueden aplicarse fórmulas de corrección, pero puede simplificarse simplemente dividiendo los valores de CMOs / DMOs de cada equipo. Los resultados obtenidos aplicando cualquiera de estos dos métodos son muy similares, siendo la diferencia entre ellos de un 0,3 a un 0,7%.

Interpretación de resultados en diferentes equipos

Además de las diferencias en la cuantificación de la DMO entre equipos, como se ha visto anteriormente, los distintos fabricantes incluyen otros parámetros en los estudios que también pueden diferir y que deben tenerse en consideración.

Las gráficas de valores normales

Para ser clínicamente útiles, los resultados de DMO para pacientes individuales deben ser comparados con valores similares obtenidos en la población normal de referencia. La población de referencia es usualmente descrita en términos de la DMO media y las desviaciones estándar para edad, sexo y raza. Los informes de los fabricantes incluyen una gráfica de normalidad en la cual la DMO del paciente y la edad quedan representadas con respecto a la población de referencia. Estas representaciones dan una rápida y clara interpretación de los hallazgos del estudio. La mayoría de los centros utilizan los datos de referencia proporcionados por el fabricante, ya que habitualmente los centros no disponen de los recursos necesarios para un estudio adecuado de su población local para tener su propia población normal. Sin embargo, los datos provenientes de los fabricantes se derivan en la mayoría de los casos de sujetos caucásicos de Norteamérica y hay poca información disponible sobre población de raza negra, asiática o hispana. Además, varios estudios han comunicado dudas sobre la exactitud de los datos de referencia de los fabricantes, incluso aplicados a sujetos caucásicos^(35,36).

Puntuación T (T-Score)

La puntuación T es un parámetro ampliamente utilizado en los adultos para ayudar a la interpretación de los resultados de DMO. Mide la desviación de los resultados del paciente en relación con la DMO media de una población adulta joven (de 20 a 40 años) en unidades de desviación estándar. La DMO media y su desviación estándar deriva generalmente de un grupo de población sana de 20 a 40 años de edad, de igual sexo y raza que los pacientes con los que son comparados. En este grupo de edad se espera que se haya alcanzado el máximo valor de DMO en su vida. En los valores de referencia de Hologic, el pico de masa ósea en la columna se alcanza a la edad de 30 años y este valor se toma como base para el cálculo de la puntuación T. Este parámetro ha alcanzado una importancia considerable en la interpretación de los estudios de densitometría ósea desde la publicación del Informe Técnico de la OMS para la definición de osteopenia, osteoporosis u osteoporosis establecida⁽³⁷⁾. Sin embargo, aunque el fabricante pueda ofrecerlos en sus hojas de resultados en edades pediátricas ;;;NO DEBE SER UTILIZADO!!!

Puntuación Z (Z-Score)

El concepto es similar al de la puntuación T ya que se trata de la comparación con los valores medios de DMO y desviación estándar (DE) para la población sana de referencia, pero en este caso se trata de un grupo de población de similares características a las del paciente en cuanto a edad y sexo.

Este tipo de comparación se expresa en forma de desviaciones estándar y tiene por tanto en cuenta la variabili-

dad inter-población. Las gráficas de normalidad incluyen en los densitómetros Hologic unos límites de ± 2 DE, mientras que en los densitómetros Lunar tienen unos límites de ± 1 DE.

En edades pediátricas es la forma adecuada de estimar las mediciones de densidad mineral ósea.

II. Ultrasonidos cuantitativos (QUS)

Introducción

Ninguna de las técnicas de medición ósea ha experimentado un desarrollo tan rápido como los ultrasonidos en estos últimos años. El éxito de los ultrasonidos en la valoración del riesgo de fractura no es sorprendente, ya que durante mucho tiempo atrás han sido utilizados en ingeniería para el estudio de resistencia de materiales⁽³⁸⁾. Las primeras investigaciones en el campo médico datan de los años 1960 y 1970, y fue tras el trabajo de Langton et al. quienes describieron su uso potencial en la osteoporosis^(39,40). Después de varios estudios transversales que mostraban una buena discriminación de pacientes adultos con fracturas fueron publicados en la década de 1980. En los últimos 2-3 años se han instalado varios miles de equipos de ultrasonidos y varios fabricantes de equipos de densitómetros DXA disponen de líneas de fabricación de estos sistemas de medición. Reconociendo este importante crecimiento existe un gran interés por alcanzar un consenso entre especialistas en el uso y desarrollos adicionales de los equipos de ultrasonidos cuantitativos.

Los ultrasonidos son atractivos debido a la ausencia de radiaciones ionizantes, son menos costosos que las exploraciones DXA y además suelen ser de pequeño tamaño y en la mayoría de casos pueden ser transportables. Los ultrasonidos cuentan con gran potencial de uso por estos motivos que incluye su utilización en el cribado preventivo de la población⁽⁴¹⁾. En contraste con la DMO los cambios de los parámetros ultrasónicos reflejan la anisotropía estructural del tejido óseo y este parámetro muestra dependencia con la elasticidad y resistencia óseas. Por lo tanto, los ultrasonidos cuentan con un gran potencial para la compresión en tres dimensiones de la estructura y resistencia de los huesos.

Principios técnicos de las mediciones con ultrasonidos

El uso de ultrasonidos en el contexto de las enfermedades metabólicas óseas se basa en la interacción de las ondas del sonido con el tejido óseo. Los ultrasonidos, energía vibratoria con una determinada frecuencia, cuando se aplican sobre cualquier material, pueden reflejarse y transmitirse. La transmisión del sonido por el tejido conduce a alteraciones en dos propiedades acústicas: la velocidad de las ondas y la amplitud (intensidad).

El sistema consiste en dos transductores de ultrasonidos enfrentados, uno de los cuales actúa como transmisor y otro como receptor, situándose entre ambos el sector óseo a ex-

plorar. A fin de eliminar las interferencias que los ultrasonidos tienen con el aire, se requiere un medio de transmisión (baño de agua cuando se explora el calcáneo o utilizando geles que aumenten la transmisión cuando se explora también el calcáneo, la rótula, tibia o falanges).

Las exploraciones pueden realizarse de dos formas: a) en forma de reflexión, donde el transductor emisor de ultrasonidos actúa también de receptor, o b) en forma de transmisión, en el cual dos transductores están situados uno opuesto al otro (equipos que mide el calcáneo, falanges de los dedos) o en el mismo lado con una ligera inclinación (sistema de medida de la cortical tibial). El modo de transmisión es el más utilizado.

Parámetros estudiados

Velocidad de transmisión

La velocidad (v) con la cual se transmite una onda de sonido a través del material está en función del módulo de elasticidad (módulo de Young E) y de la densidad, resultando que $V = (E/\text{densidad ósea})^{1/2}$. El módulo de Young es, a su vez, proporcional a la resistencia mecánica a la deformación, indicador de las características estructurales. La velocidad de los ultrasonidos al atravesar el hueso refleja tanto aspectos cuantitativos como cualitativos. La velocidad del sonido (**SOS**) es proporcional a la raíz cuadrada del producto de la «rigidez» o módulo de elasticidad y a la densidad ósea y está influida por la densidad y elasticidad del tejido óseo^(42,43).

Atenuación

La atenuación o pérdida de amplitud de las ondas de sonido cuando atraviesan el tejido óseo es consecuencia de dos procesos: la dispersión y la absorción. Por definición, la dispersión ocurre cuando el sonido viaja de un medio a otro. El hueso en general, y el componente trabecular en particular, es un material no homogéneo que tiende a una dispersión completa. La absorción es la transformación de la energía de propagación de las ondas y se realiza en forma de calor. La atenuación aumenta cuando se incrementa la frecuencia de las ondas. En gran parte de los materiales esta relación es lineal e un amplio rango de frecuencias; sin embargo, para el tejido óseo, la relación se limita a un rango de frecuencia relativamente estrecho (< 1 MHz). Langton demostró que cuando la frecuencia de un haz de ultrasonidos variaba entre 200 y 600 kHz el gradiente aportaba información sobre la densidad ósea⁽⁴³⁾.

La atenuación habitualmente es expresada por las siglas BUA (*broadband ultrasound attenuation*) y traduce la pendiente de la relación existente entre la pérdida de amplitud, en decibelios (dB), y la frecuencia en mega-hertzios (MHz) de los ultrasonidos, después de la corrección por la atenuación debida a los tejidos blandos que rodean al hueso y el medio transmisor (habitualmente agua o gel). Los resul-

tados de los estudios *in vitro* sugieren que la BUA esta relacionada con aspectos estructurales del hueso así como con la conectividad trabecular⁽⁴⁴⁾, aunque otros autores no encuentran relación teórica entre BUA y la elasticidad del hueso. Los equipos de medición disponibles comercialmente son capaces de medir en algunos casos uno de estos parámetros y en ocasiones los dos. Uno de los sistemas que miden SOS y BUA (Achilles, LUNAR) puede calcular un parámetro adicional denominado **Stiffness** y que combina los otros dos. La traducción literaria de este término correspondería a «rigidez», aunque no debe confundirse con el término mecánico y debería denominarse «índice de calidad ósea o de consistencia», ya que combina los resultados del BUA y SOS normalizados⁽⁴⁵⁾.

A pesar de que por el momento no ha sido posible una correlación suficientemente fiable con los parámetros histomorfométricos, alrededor del 70% de las variaciones de los índices SOS y BUA y la densidad mineral ósea (DMO) del calcáneo se encuentran asociados al espesor de las trabéculas medidas por histomorfometría⁽⁴⁶⁾.

Nicholson et al.⁽⁴⁷⁾ notificaron recientemente una alta correlación entre la BUA (0,96) y la SOS (0,90) con la densidad aparente del hueso trabecular vertebral, pero los resultados dependían de la orientación de las trabéculas.

Otro parámetro estudiado ha sido la reflexión de los ultrasonidos y, aunque se cree que puede proporcionar algún índice de las propiedades del material en el tejido óseo⁽⁴⁸⁾, no se ha profundizado en su utilización.

Regiones exploradas

Las regiones elegidas se caracterizan por ser fácilmente accesibles a las mediciones de las propiedades ultrasónicas. Estos sectores deben estar rodeados por el menor volumen de tejidos blandos ya que también influyen en los cambios del haz de ultrasonidos. Las regiones de interés incluyen al calcáneo, falanges de los dedos, diáfisis de tibia, pero también se han hecho experiencias en otras regiones como la metafisis distal de húmero, rótula etc.

Dependiendo de la región explorada, se encuentra hueso de distinta estructura y disposición geométrica con diferentes proporciones de hueso trabecular y cortical. Por ejemplo, el calcáneo y rótula muestran mayor riqueza de hueso trabecular y la tibia de hueso cortical, mientras que en las falanges de los dedos (metafisis distal) se exploraría en proporción similar hueso cortical y trabecular.

También hay que considerar que las cargas mecánicas a las que están sometidos los huesos explorados son drásticamente distintas (por ejemplo, calcáneo y falanges).

El calcáneo es el hueso más estudiado debido a la alta proporción de hueso trabecular (90%), a las superficies planas y paralelas y al hecho de que se trata de una estructura ósea sometida a la carga, característica que podría mimetizar algunas de las características del fémur proximal.

Al igual que en DXA, las mediciones sobre las placas de crecimiento epifisarias pueden ofrecer resultados erróneos, por lo que deben evitarse cuando sea evidente que aún se encuentran activas.

Factores que afectan a las mediciones con ultrasonidos *Relación con tamaño óseo y el corporal*

En las exploraciones del calcáneo se ha observado que la anchura del talón influye en las mediciones de la BUA y, por tanto, también en el índice de calidad, aunque afecta escasamente a la SOS. Aunque en los pacientes adultos hay una limitada escala de variación (± 5 mm) en la anchura del talón (40 a 60 mm), con un promedio de aproximadamente 50 ± 5 , en infancia y adolescencia. Los cambios de tamaño son significativos y deben ser tenidos en cuenta.

Influencia de la grasa

En las exploraciones del calcáneo se debe tener en cuenta la existencia de tres fases diferentes en el talón: hidroxiapatita, tejidos blandos y grasa (medular y subcutánea).

Algunos estudios⁽⁴⁹⁾ demuestran una alta concordancia entre las mediciones de BUA *in vivo* y los calcáneos provenientes de cadáveres, sugiriendo que la presencia de los tejidos blandos que rodean al hueso no afecta de forma notoria a los resultados de este parámetro. Otros autores muestran que el contenido en grasa en el calcáneo muestra una pequeña influencia sobre la SOS, pero ninguna sobre la BUA, por lo que de hecho tiene muy poca influencia sobre el índice de consistencia⁽⁵⁰⁾.

Otro de los factores que pueden influir en los resultados es la presencia de edema regional, que incide básicamente en los resultados de BUA. Las excoriaciones o lesiones dérmicas ofrecen una causa potencial de errores en las mediciones ya que inciden en el acoplamiento entre el transductor y la piel.

Temperatura

Para los equipos de ultrasonidos que utilizan el agua como medio de transmisión es importante indicar que la SOS depende de la temperatura, por lo cual ésta debe mantenerse tan constante como sea posible para asegurar mediciones exactas y reproducibles. La temperatura óptima del baño de agua debe situarse entre 32 ± 2 °C, ya que puede darse una disminución de los valores de BUA con temperaturas por encima de los 34°.

Posicionamiento

Además, la reproducibilidad es altamente dependiente del posicionamiento. Pequeñas diferencias en el posicionamiento de la región explorada conducen a que el trayecto y características del viaje de las ondas se modifique y ofrezcan diferencias en los resultados de las mediciones. En los sistemas que exploran el calcáneo, la posición del pie es con-

siderada la principal fuente de errores⁽⁵¹⁾. La introducción de avances tecnológicos que permiten la obtención de una imagen del calcáneo puede, teóricamente, incrementar la reproducibilidad de las mediciones, si bien por el momento se mantienen en niveles parecidos a los equipos con exploración a ciegas (CV ~ 1,8%).

Reproducibilidad

Es la capacidad que una técnica tiene de ofrecer los mismos resultados en estudios repetidos y se expresa en forma de error de precisión o coeficiente de variación. Este aspecto del rendimiento de los sistemas es particularmente importante de cara a la monitorización de los cambios óseos y evaluación de la eficacia terapéutica. La posibilidad de estudiar los cambios óseos y monitorización de enfermedades y tratamientos requiere que el método de medición ósea cuente con un error de precisión lo más bajo posible.

En este sentido, la precisión a corto plazo de las mediciones de BUA con equipos que exploran el calcáneo con baño de agua oscila entre un 1,7-5%⁽⁵²⁻⁵⁷⁾. La precisión de la BUA y SOS en los equipos sin baño de agua es de 3 a 5 veces peor, un porcentaje no recomendable en la rutina clínica. Incluso en el mejor de los casos, la precisión de la BUA (± 2 dB/MHz) es demasiado grande con respecto a la diferencia normal-osteoporótico. Esto parece deberse a las dificultades potenciales de acople de los transductores con la piel de la región explorada.

El porcentaje de error del SOS es aparentemente pequeño (~1%), si bien esto se debe a que el valor medio del SOS es alto. Por tanto, para realizar una valoración más realista se debería sustraer el valor más bajo del SOS, consiguiendo las medidas entre los valores a los que oscilan las mediciones (~1.400 m/seg para calcáneo o 3.600 m/seg para tibia). Esta forma del error de precisión para su comparación con otras técnicas o parámetros (diferentes unidades) es denominado coeficiente de variación estandarizado (CVs). Cuando se utiliza el CVs en los equipos que exploran el calcáneo, el SOS va desde 2,9-5,7% y el BUA se situaba entre 1,4-8,7%. Los equipos que ofrecen una combinación de los dos parámetros anteriores en forma de índice de calidad, su CVs es de 2,4-3,8%. En población española el CV para las mediciones en calcáneo es de 4,88% para el BUA y de 3,45% para el índice de calidad⁽⁵⁸⁾.

Las mediciones DXA cuentan con un error de precisión significativamente inferior de 0,8-1,7% para mediciones en columna, 0,9-1,9% en cuello de fémur y 2,4-3,2% para el esqueleto total.

Comparación con mediciones de DMO

Calcáneo

Estudios experimentales han mostrado que la medición con ultrasonidos tiene una correlación moderadamente alta ($r = 0,6-0,91$) con las mediciones de DMO en el mismo

talón⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾ (18-20). Las correlaciones más bajas se deben en parte: a) a la alta imprecisión de la BUA medida con los primeros densitómetros por ultrasonidos⁽⁶²⁾ (21), y b) a la falta de una coincidencia anatómica exacta entre las regiones medidas por ultrasonidos y las efectuadas con densitometría ósea. Con unas mediciones más precisas y una exacta coincidencia en el lugar de medición, la correlación es de alrededor de 0,9.

Columna y fémur

A pesar de la correlación relativamente buena de los parámetros ultrasónicos en calcáneo con las mediciones de DMO en las mismas regiones, la correlación empeora con la DMO en regiones axiales remotas ($r \sim 0,4$ a $0,7$) y es similar a las observadas cuando se hace la comparación con de mediciones de DMO de regiones periféricas con sectores axiales^(62,63) (21,28).

Relación con parámetros de crecimiento

Se ha encontrado una correlación positiva entre los cambios de la velocidad de los ultrasonidos y la edad en las mediciones en radio ($r = 0,64$ en chicas, $0,62$ en chicos) y en tibia ($r = 0,65$ en chicas y $0,54$ en chicos)⁽⁶⁴⁾. Sin embargo, en otros estudios no se ha detectado relación entre mediciones de velocidad de ultrasonidos y otros parámetros como el peso, talla o índice de masa corporal.

La correlación entre la BUA y la edad fue de $r = 0,61$ y con edad ósea de $r = 0,67$. La correlación con mediciones de DMO mediante DXA en columna lumbar (AP y lateral), cadera, y por QCT fue relativamente alta $\oplus 0,7$ ⁽⁶⁵⁾. La relación de las mediciones ultrasónicas con edad, edad ósea, peso y talla son menores en las regiones óseas periféricas que las obtenidas mediante DXA en regiones centrales ($r \oplus 0,9$)⁽⁶⁶⁾.

COMPARACIÓN ENTRE DXA Y QUS EN ESTUDIOS PEDIÁTRICOS

La ausencia de radiaciones ionizantes y el menor coste de las mediciones con ultrasonidos son los principales argumentos que apoyan su uso en edades pediátricas.

Sin embargo, existen múltiples aspectos aún sin resolver en esta técnica que son importantes en este tipo de pacientes y que disminuyen su valor potencial para ser recomendados como técnica de elección en las mediciones óseas. Algunos de éstos son la falta de acuerdo en el uso de un determinado parámetro (SOS, BUA, índice de calidad) o en la valoración de un determinado sector óseo.

No existe por el momento ningún equipo de ultrasonidos especialmente diseñado para regiones óseas de pequeño tamaño, adecuando las dimensiones de los transductores y la distancia entre ellos para las exploraciones infantiles. Pequeños movimientos de los pacientes durante la exploración pueden ser el origen de errores en las medi-

ciones, hecho que apenas tiene incidencia en los estudios DXA.

La correlación con variables relacionadas con el crecimiento en los ultrasonidos es modesta en comparación con las técnicas DXA, probablemente debido a una mayor variabilidad inter-población y una peor precisión de las mediciones.

Es importante distinguir entre el uso diagnóstico y pronóstico de las mediciones óseas. La modesta correlación de los ultrasonidos con la DMO de regiones óseas del esqueleto axial es un elemento negativo para aquellos que consideran que el propósito general de los ultrasonidos es el diagnóstico de osteopenia. Las correlaciones son comparables a las existentes entre la DMO axial y periférica; a pesar de ello, cuentan con una buena sensibilidad diagnóstica en los estudios realizados en grupos de población con enfermedades que afectan al metabolismo óseo. Su potencial como instrumento pronóstico radica en la capacidad de alertar sobre el padecimiento de la enfermedad en el futuro. En este sentido, la magnitud del error de precisión de la técnica sigue siendo todavía dos veces más grande que el que ofrece el DXA, y las regiones exploradas del esqueleto periférico no siguen una evolución «paralela» a las regiones axiales en crecimiento óseo ni en la respuesta a agentes terapéuticos.

Por el momento, el DXA es claramente el «patrón oro» en densitometría debido a que el esqueleto axial tiene una mayor sensibilidad para la detección precoz de estados de osteopenia y responde más precozmente y en mayor cuantía a las terapias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Katzman DH, Bachrach LK, Carter DR, Marcus R. Clinical and anthropometric correlates of bone and mineral acquisition in healthy adolescent girls. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 1333-1339.
2. Yeste, del Río L, Carrascosa A. Valores CMO, DMO y DMOv en niños y adolescentes en la columna lumbar y en el fémur. En: Argente Oliver J, Carrascosa Lezcano A, Gracia Boutheiller R, Rodríguez Hierro F (eds.). *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. 2ª Edición. Madrid: Doyma; 2000. p. 1501-1513.
3. Cameron JR, Sorenson J. Measurement of bone mineral *in vivo*: an improved method. *Science* 1963; 143: 230.
4. Guglielmi G, Gluer CC, Majumdar S, Blunt BA, Genant HK. Current methods and advances in bone densitometry. *Eur Radiol* 1995; 5(2): 129-139.
5. Eastell R, Wahner HW, O'Fallon WM. Unequal decrease in bone density of lumbar spine and ultradistal radius in Colles' and vertebral fracture syndromes. *J Clin Invest* 1989; 83: 168-174.
6. Lang SB. Elastic coefficients of animal bone. *Science* 1969; 165: 287-288.
7. Kisselbah AH, Vydellingum N, Murray R et al. Relation of body fat distribution to metabolic complications of obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 54: 254.
8. Larsson B, Svardsudd K, Welin L et al. Abdominal adipose tissue distribution, obesity and risk of cardiovascular disease and death: a 13 year follow-up of participants in the study of men born in 1913. *Br Med J* 1984; 288: 1401-4.
9. Seidell JC, Osterlee A, Deurenberg P et al. Abdominal fat deposits measured with computed tomography: effects of degree of obesity, sex and age. *Europ J Clin Nutr* 1988; 42: 805-815.
10. Toogood AA, Adams JE, O'Neill PA, Shalet SM. Body composition in growth hormone deficient adults over age of 60 years. *Clin Endocrinol* 1996; 45: 399-405.
11. Baum HBA, Biller BMK, Finkelstein JS, Cannistraro KB, Oppenheim DS, Schoenfeld DA et al. Effects of physiologic growth hormone therapy on bone density and body composition in patients with adult-onset growth hormone deficiency. *Ann Intern Med* 1996; 125: 883-890.
12. Sartorio A, Ortolani S, Conti A, Cherubini R, Galbiati E, Gaglia G. Effects of recombinant growth hormone (GH) treatment on bone mineral density and body composition in adults with childhood onset growth hormone deficiency. *J Endocrinol Invest* 1996; 19: 524-529.
13. Waters D, Danska J, Hardy K, Koster F, Qualls C, Nickell D et al. Recombinant human growth hormone, insuline-like growth factor 1, and combination therapy in AIDS-associated wasting. A randomized, double-blind, placebo controlled trial. *Ann Intern Med* 1996; 125: 865-872.
14. Grinspoon S, Corcoran C, Lee K, Burrows B, Hubbard J, Katznelson L et al. Loss of lean body and muscle mass correlates with androgen levels in hypogonadal men with acquired immunodeficiency syndrome and wasting. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 4051-4058.
15. Hopkinson JM, Butte NF, Ellis KJ, Wong WW, Puyau MR, O'Brien Smith E. Body fat estimation in late pregnancy and early postpartum: comparison of two-, three-, and four-component models. *Am J Clin Nutr* 1997; 65: 432-438.
16. Pietrobello A, Formica C, Wang Z, Heymsfield SB. Dual-energy x-ray absorptiometry body composition model: review of physical concepts. *Am J Physiol* 1996; 271: E941-E951.
17. Ellis KJ. Measuring body fatness in children and young adults: comparison of bioelectric impedance analysis, total body electrical conductivity, and dual-energy X-ray absorptiometry. *Intl J Obes* 1996; 20: 866-873.
18. Yanovski JA, Yanovski SZ, Filmer KM, Hubbard VS, Avila N, Lewis B et al. Differences in body composition of black and white girls. *Am J Clin Nutr* 1996; 64: 833-839.
19. Mitchell AD, Conway JM, Scholz AM. Incremental changes in total and regional body composition of growing pigs measured by dual-energy x-ray absorptiometry. *Growth, Dev Aging* 1996; 60: 113-123.
20. Pintauro SJ, Nagy TR, Duthie CM, Goran MI. Cross-calibration of fat and lean measurements by dual-energy x-ray absorptiometry to pig carcass analysis in the pediatric body weight range. *Am J Clin Nutr* 1996; 63: 293-298.
21. Brismar TB, Ringertz J. Effect of bone density of the head on total body DEXA measurements in 100 healthy Swedish women. *Acta Radiol (Denmark)* 1996; 37(1): 101-6.
22. Zwart JJ, Pradas MA, Parunella C. La tomografía densitométrica ósea aplicada a la extremidad inferior. *Arch Diag Med* 1990; 6: 14-16.

23. Del Río L, Minoves M, García JR, Herranz R, Costansa JM. Utilización de la densitometría ósea en el diagnóstico diferencial del síndrome de distrofia simpática refleja: estudio prospectivo. En: III Simposio de la Sociedad Española de Investigaciones Óseas y Metabolismo Mineral. SEIOMM 91, Oviedo 25-28 de septiembre de 1991.
24. Yagi D. Evaluation of the usefulness of whole body bone mineral measurement using dual energy x-ray absorptiometry for the diagnosis of osteoporosis in Japanese women. *Nippon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi (Japan)* 1996; 56(1): 37-41.
25. Cosman F, Herrington B, Himmelstein S et al. Radiographic absorptiometry: A simple method for determination of bone mass. *Osteoporosis Int* 1991; 2: 34-38.
26. Genant HK, Boyd D. Quantitative bone mineral analysis using dual energy computed tomography. *Invest Radiol* 1977; 12: 545-551.
27. Dunn WL, Wahner HW. Instrument evaluation and routine quality control procedures. En: Wahner HW y Fogelman I, ed. *The evaluation of osteoporosis: dual energy X-ray absorptiometry in clinical practice*. London: Martin Dunitz; 1995. p. 49-74.
28. Faulkner KG, Glüer CC, Estilo M, Genant HK. Cross-calibration of DXA equipment: Upgrading from a Hologic QDR 1000/W to QDR 2000. *Calcif Tissue Int* 1993; 52: 79-84.
29. Lai KC, Goodsitt MM, Murano R, Chesnut III CH. A comparison of two dual energy x-ray absorptiometry systems for spinal bone mineral measurement. *Calcif Tissue Int* 1992; 50: 203-208.
30. Van Stetten EC, Steiger S, Steiger P, Kelly TL. Cross-calibration of dual-energy x-ray absorptiometry (DXA) bone densitometry systems. *Calcif Tissue Int* 1992; 52: 166.
31. Pocock N, Sambrook P, Nguyen T, Kelly P, Freund J, Eisman J. Assessment of spinal and femoral bone density by dual x-ray absorptiometry: Comparison of Lunar and Hologic instruments. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 1081-1084.
32. Genant HK, Grampp S, Glüer CC et al. Universal standardization for dual x-ray absorptiometry: Patient and phantom cross-calibration results. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1503-1514.
33. Arai H, Nagao K, Furutachi K. The evaluation of three different bone densitometry systems: XR-26, QDR-1000, and DPX. *Image Technol Inform Display* 1990; 22: 1-6.
34. Steiger P. Standardization of measurements for assessing BMD by DXA. *Calcif Tissue Int* 1995; 57: 469 (letter).
35. Looker AC, Wahner HW, Dunn WL et al. Proximal femur bone mineral levels of US adults. *Osteoporosis Int* 1995; 5: 389-409.
36. Faulkner KG, Roberts LA, McClung MR. Discrepancies in normative data between Lunar and Hologic DXA systems. *Osteoporosis Int* 1996; 6: 432-436.
37. WHO Technical Report Series 843. *Assessment of fracture risk and its application to screening for postmenopausal osteoporosis*. Geneva: World Health Organization; 1994.
38. Kratkramer J, Krautkramer H. *Ultrasonic Testing of Materials*. New York, NY: Springer Verlag; 1983.
39. Lang SB. Elastic coefficients of animal bone. *Science* 1969; 165: 287-288.
40. Porter R, Miller C, Grainger D et al. Prediction of hip fracture in elderly women: A prospective study. *BMJ* 1990; 301: 638-641.
41. Yamamoto I, Yuu I, Morita R. Mass-screening for osteoporosis: Assessment by ultrasound measurements (in Japanese). *Osteoporosis Japan* 1995; 3: 112-114.
42. Ashman RB, Corin JD, Turner CH. Elastic properties of cancellous bone: measurement by an ultrasonic technique. *J Biomechanics* 1987; 20(10): 979-986.
43. Langton CM, Palmer SB, Porter RW. The measurement of broadband ultrasonic attenuation in cancellous bone. *Engineering in Medicine* 1984; 13: 89-91.
44. Glüer CC, Wu CY, Jergas M, Goldstein SA, Genant HK. Three qualitative ultrasound parameters reflect bone structure. *Calcif Tissue Int* 1994; 55: 46-52.
45. Smith S, Gautam PC, Porter RW. Bone stiffness in elderly women with hip fracture. *Bone* 1992; 13(3): 281-282.
46. Hans D, Arlot ME, Schott AM, Roux JP, Kotzki PO, Meunier PJ. Do ultrasound measurements on the os calcis reflect more the bone microarchitecture than the bone mass?: a two-dimensional histomorphometric study. *Bone* 1995; 16: 295-300.
47. Nicholson PHF, Haddaway MI, Davie MWJ. The dependence of ultrasonic properties on orientation in human vertebral bone. *Phys Med Biol* 1994; 39: 1013-1024.
48. Antich PP. Measurements of mechanical properties of bone-material in vitro by ultrasound reflection: methodology a comparison with ultrasound transmission. *J Bone Miner Res* 1991; 6: 417-426.
49. Kotzki PO, Buick D, Hans D et al. Influence of fat on ultrasound measurements of the os calcis. *Calcif Tissue Int* 1994; 54: 91-95.
50. Kotzki PO, Buyck D, Hans D, Thomas E, Bonnel Favier F, Meunier PJ et al. Influence of fat on ultrasound measurement of the os calcis. *Calcif Tissue Int* 1994; 54: 91-95.
51. Evans WD, Jones EA, Owen GM. Factors affecting the in vivo precision of broadband ultrasonic attenuation. *Phys Med Biol* 1995; 40: 137-151.
52. Waud CE, Lew R, Baran DT. The relationship between ultrasound and densitometric measurements of bone mass at the calcaneus in women. *Calcif Tissue Int* 1992; 51: 415-418.
53. Glüer CC, Vahlensieck M, Faulkner KG, Englke K, Black D, Genant HK. Site matched calcaneal measurements of broadband ultrasound attenuation and single X-ray absorptiometry: do they measure different skeletal properties? *J Bone Miner Res* 1992; 7: 1071-1079.
54. Salamone LM, Krall EA, Harris S, Dawson, Hughes B. Comparison of broadband ultrasound attenuation to single x-ray absorptiometry measurements at the calcaneus in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1994; 54: 87-90.
55. Palacios S, Menéndez C, Calderón J, Rubio S. Spine and femur density and broadband ultrasound attenuation at the calcaneus in normal Spanish women. *Calcif Tissue Int* 1993; 52: 99-102.
56. Faulkner KG, McClung MR, Coleman LJ, Kingston-Sandahl E. Quantitative ultrasound of the heel correlation with densitometric measurements at different skeletal sites. *Osteoporosis Int* 1994; 4: 42-47.

57. Carro A, González I, Román JA, Vilanova S, Rodríguez N. Error de precisión de un analizador óseo ultrasónico en calcáneo. *REEMO* 1994; 3: 17-18.
58. Sosa M, Saavedra P, Muñoz-Torres M, Alegre J, Gómez C, González Macías J et al. Quantitative ultrasound calcaneus measurements: Normative data and precision in the Spanish population. *Osteoporosis Int* 2002; 13: 487-492.
59. Waud CE, Lew R, Baran DT. The relationship between ultrasound and densitometric measurements of bone mass at the calcaneus in women. *Calcif Tissue Int* 1992; 51: 415-418.
60. Glüer CC, Vahlensieck M, Faulkner KG, Englke K, Black D, Genant HK. Site matched calcaneal measurements of broadband ultrasound attenuation and single x-ray absorptiometry: do they measure different skeletal properties? *J Bone Miner Res* 1992; 7: 1071-1079.
61. Salamone LM, Krall EA, Harris S, Dawson Hughes B. Comparison of broadband ultrasound attenuation to single x-ray absorptiometry measurements at the calcaneus in postmenopausal women. *Calcif Tissue Int* 1994; 54: 87-90.
62. Palacios S, Menéndez C, Calderón J, Rubio S. Spine and femur density and broadband ultrasound attenuation at the calcaneus in normal Spanish women. *Calcif Tissue Int* 1993; 52: 99-102.
63. Bock O, Biedermann T, Oldenburg A, Berndsen M, Fersenberg D. Quantitative ultrasonometry at radius and tibia shows different age and puberty related changes in girls and boys (results of SOS measurements in 570 healthy Caucasian children, aged 6-18 years). *J Bone Miner Res* 2001; 16 (Suppl 1): S435.
64. Fan B, Njeh CF, Shepherd JA, Grigorian M, Cheng X, Genant HK et al. The correlation between ultrasound of the calcaneus and axial BMD in pediatric population. *J Bone Miner Res* 2001; 16 (Suppl 1): S350.
65. Del Río L, Carrascosa A, Pons F, Gusinye M, Yeste D, Doménech FM. Bone mineral density of the lumbar spine in white mediterranean spanish children and adolescents: changes related to age, sex and puberty. *Pediatric Research* 1994; 35: 362-366.

Factores genéticos determinantes de la masa ósea

L. Audí Parera, G. Martí Aromir

Unidad Investigación Endocrinología y Nutrición Pediátricas. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

Palabras Clave: Masa ósea. Factores genéticos.

Las investigaciones clínicas, bioquímicas y moleculares sobre la regulación genética de la adquisición y el mantenimiento de la masa ósea (MO) en humanos han aportado un gran volumen de información y de publicaciones a lo largo de los últimos años, aunque esto no conlleva que dispongamos de unos conocimientos muy exactos ni mucho menos completos. La existencia de un factor genético que pudiera condicionar la adquisición de la masa ósea era conocida desde hace años a través de estudios en familias con una elevada incidencia de osteoporosis, de cohortes de gemelos monocigotos o dicigóticos y de las diferencias interraciales⁽¹⁻¹¹⁾. Los posibles genes candidatos implicados en esta regulación han sido descritos y discutidos a lo largo de los últimos años habiéndose identificado un número importante de asociaciones entre mutaciones y/o polimorfismos en algunos genes y las variaciones en la MO detectadas⁽¹²⁻²²⁾. Aunque existen algunas enfermedades citogenéticas (por ejemplo, los síndromes de Turner y de Klinefelter) y monogénicas (mutaciones en un solo gen) que conllevan un estado de osteoporosis, las variaciones cuantitativas en los diversos parámetros definitorios del estado de la MO en la población no parecen ser debidas a variaciones monogénicas sino que sólo pueden ser debidas a una regulación multigénica que resulta de las interacciones entre los efectos producidos por múltiples alelos polimórficos y los factores endógenos y medioambientales (alimentación y estilos de vida). A partir de la publicación reciente de la secuencia completa del genoma humano^(23,24) tenemos acceso a la investigación de un gran número de nuevas variantes polimórfi-

cas y entre ellas las de un solo nucleótido (SNPs: *single-nucleotide polymorphisms*)⁽²⁵⁾.

Las metodologías utilizadas para localizar los genes de susceptibilidad para la osteoporosis son varias:

- 1) La investigación de genes candidatos a partir de la gran variedad de genes que codifican proteínas implicadas en la regulación del metabolismo óseo⁽²⁶⁾. Estos estudios analizan la/s asociación/es entre una/s determinada/s variante/s estructurales del gen (alelo) y un determinado fenotipo (ostopenia/osteoporosis) que puede contener una variable cuantitativa (DMO, variaciones en la DMO, etc.); las diferencias de distribución de alelos del gen entre dos poblaciones (sanos *versus* afectados) o la transmisión de padres a hijos de alelos y fenotipos (test TDT, desequilibrio en la transmisión, *disequilibrium transmission test*). Este tipo de análisis no permite demostrar que la variante alélica sea la causa del fenotipo y por otra parte el análisis de las asociaciones entre varias variantes en el mismo gen o en más de un gen candidato demuestra efectos potenciadores sobre el fenotipo estudiado, de modo que la interpretación de los resultados es de dudosa eficacia. Los genes candidatos discutidos hasta la actualidad suman unos 24 (Tabla 1). Entre los más estudiados están los del receptor de la vitamina D (VDR), el del receptor α del estradiol (ER α), el de la cadena 1 α del colágeno de tipo 1 (COL1A1), el del factor de crecimiento transformante β_1 (TGF- β_1), el de la interleucina 6 (IL-6), el del receptor de la calcitonina (CTR), el de la α_2 glicoproteína ácida (AHSG), el de la osteocalcina (BGLAP), el del receptor sensible al calcio (CASR), el del antagonista del receptor de la interleucina 1 (IL1-RA), el del receptor β_3 adrenérgico (β -ARG), el de la apolipoproteína E (APOE), el del receptor de la parathormona (PTH1R), el del factor insulinoide tipo 1 (IGF-I) y otros. Quedan por caracterizar otros genes localizados en *locis* que se asocian significativamente

Correspondencia: Laura Audí Parera. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Paseo Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.

Recibido: Diciembre 2002

REV ESP PEDIATR 2003;59(1):47-60

TABLA 1. Genes candidatos para la determinación genética de la masa ósea en humanos.

Proteína	Gen / Locus	Cromosoma	Tipo de estudio	Referencias
<i>Hormonas calciotropas y receptores</i>				
Receptor vitamina D	VDR	12q12-q14	Asociaciones alélicas Mutaciones	35-106
Receptor estrógenos α	ER1 (α)	6q25.1	Asociaciones alélicas Mutaciones	71, 128-134
Receptor estrógenos β	ER2 (β)	14q23	Asociaciones alélicas	137
Receptor de la calcitonina	CTR	7q21.3	Asociaciones alélicas	163, 164
Receptor sensor del calcio	CASR	3q21-q24	Asociaciones alélicas	171, 172
Aromatasa	CYP19	15q21.1	Asociación alélica Mutaciones	187
Receptor tipo 1 de la parathormona	PTH1R	3p22-p21.1	Asociación alélica	188
Receptor tipo α de glucocorticoides	GR α	5q31	Asociación alélica	186
Osteoprotegerina	TNFRSF11B *	8q24	Asociación alélica	192, 193
<i>Citoquinas, factores de crecimiento, receptores</i>				
Factor de crecimiento transformante β_1	TGFB1	19q13.2	Asociación alélica	153, 154
Factor insulinoide tipo 1	IGF1	12q22-q23	Asociación alélica Mutación	183
Interleucina 6	IL6	7p21	Asociación alélica	156-159
Antagonista del receptor de la interleucina 1	IL1-RA	2q14.2	Asociación alélica	173-175
Receptor del factor de necrosis tumoral	TNFRGF5	1p36.3-p36.2	Ligamiento Asociación alélica	189
<i>Proteínas de la matriz ósea</i>				
Cadena α_1 del colágeno tipo 1	COL1A1	17q21.3-q22.1	Asociación alélica Mutación	142-148
Osteocalcina	BGLAP	1q25-q31	Asociación alélica	169, 170
Glicoproteína α_2 ácida	AHSG	3q27	Asociación alélica	166-168
<i>Miscelánea</i>				
Receptor β_3 adrenérgico	ADRB3	8p12-p11.2	Asociación alélica	179
Apolipoproteína E	APOE	19q13.2	Asociación alélica	180-182
Metilentetrahidrofolato reductasa	MTHFR	1p36.3	Ligamiento	190
Inhibidor 1c de la quinasa ciclina-dependiente	P57,KIP2	11p15.5	Ligamiento	191
Complejo mayor de histocompatibilidad de clase II, DR β_1	HLA DRB1	6p21.3	Ligamiento	194, 195
Proteína 5 relacionada con el receptor de LDL	LRP5	11q12-q13	Ligamiento Mutaciones	198-200
		1p36	Ligamiento	198
		2p23-24	Ligamiento	198
		4q32-34	Ligamiento	198

* TNFRSF11B = Tumor Necrosis Factor Receptor SuperFamily member 11B.

a variaciones en la MO que pueden alcanzar rangos patológicos.

- Los estudios de ligamiento de marcadores génicos en familias extensas o en hermanos con un determinado fenotipo (MO disminuida o aumentada) han permitido describir varios locus con genes por caracterizar y alguno bien caracterizado como recientemente LRP5, proteína 5 relacionada con el receptor de la lipoproteína, que se asocian claramente con la transmisión de un fenotipo anómalo (Tabla 1).

Esta larga lista de genes indica que las bases genéticas que condicionan las variaciones en rangos normales o anormales de la MO residen en variaciones genómicas

en múltiples genes polimórficos que presentan alelos con funcionalidades variables y en sus interacciones. La caracterización de genes candidatos a regular el nivel alcanzado en el pico de MO del final de la adolescencia y en su mantenimiento, teniendo en cuenta nuestros conocimientos sobre los genes reguladores de la diferenciación y del metabolismo del tejido óseo, no ha hecho más que comenzar.

GEN DEL RECEPTOR DE LA VITAMINA D (VDR)

La vitamina D es uno de los principales reguladores del metabolismo del calcio y del hueso ya que entre sus acciones están la regulación de la absorción intestinal del

calcio, de las actividades osteoblásticas y osteoclasticas, de la producción de PTH y de la hidroxilación renal de la 25(OH)vitamina D para su transformación en la forma más activa, la 1,25 (OH)₂vitamina D. Pequeñas variaciones en la expresión y/o en la actividad de su receptor pueden contribuir a provocar diferencias significativas en la regulación de otros genes diana. Por lo tanto el gen del receptor de la vitamina D (VDR) a través de la interacción del VDR con los elementos de respuesta de los genes diana (VDRE) es un buen candidato para modular el metabolismo del calcio y óseo y en consecuencia la mineralización ósea^(27,28). Una de las áreas de la biomedicina en las que más controversias han surgido es la de las posibles implicaciones de varios polimorfismos en VDR no sólo sobre la determinación de la MO, la fisiopatología de la osteoporosis, el hiperparatiroidismo primario y secundario y los carcinomas mamario y prostático⁽²⁸⁾, sino también sobre la susceptibilidad para algunas enfermedades con base inmunológica como la diabetes mellitus^(29,30) y la osteoartritis⁽³¹⁻³³⁾.

VDR está localizado en el cromosoma 12 a nivel 12q13-14 en una región que contiene otros genes de interés para el metabolismo del hueso: el gen de la cadena α_1 del colágeno de tipo 2 (COL2A1) (el colágeno más abundante en la zona de proliferación del cartílago de crecimiento) y el gen de la 1 α -hidroxilasa (responsable de la hidroxilación en 1 α de la 25(OH)-vitamina D y cuyas mutaciones dan lugar al raquitismo pseudo-vitamina D-deficiente o vitamina D-dependiente)⁽³⁴⁾.

VDR presenta similitud estructural con los otros miembros de la super-familia de receptores nucleares para hormonas esteroides y tiroideas. El gen VDR fue inicialmente descrito como conteniendo 9 exones pero actualmente se le atribuyen un mínimo de 11 exones⁽²⁸⁾. Las variantes polimórficas descritas hasta la actualidad incluyen un cluster situado en el intrón 8 y el exón 9 con un alto índice de ligamiento (polimorfismos para *BsmI* y para *ApaI* en intrón 8, para *TaqI* en exón 9 y cola poli-A) y el polimorfismo del codón de inicio de la transcripción en el exón 2 reconocido por *FokI*⁽²⁸⁾.

La primera región polimórfica descrita está localizada en el intrón 8 y consiste en el cambio de C por T en el intrón 8, a nivel -1044 del exón 9 según la secuencia GI 3617739. El cambio de nucleótido es reconocido por la enzima de restricción *BsmI* de manera que la enzima corta la secuencia CTTACG pero no la CTTACA. Los alelos resultantes son denominados *b* si la enzima corta la secuencia y *B* si no la corta. Este cambio no provoca ningún cambio estructural en la proteína VDR y los resultados en cuanto a cambios según el genotipo en la actividad transcripcional han sido contradictorios en la literatura. En 1992 Morrison et al.⁽³⁵⁾ describieron un efecto de este polimorfismo sobre los niveles sanguíneos de osteocalcina en una población australiana con unas concentraciones su-

periores en los individuos homocigotos *BB*. Posteriormente demostraron que los gemelos monocigotos presentaban una mayor concordancia en la MO que los dicigotos y que, entre estos últimos, los que presentaban el mismo genotipo para el polimorfismo de VDR presentaban la misma concordancia en la MO que los monocigotos⁽³⁶⁾. Sugirieron que VDR podría explicar el 75% del efecto genético sobre la regulación de la MO. Además, en la población general la MO variaba de acuerdo con el genotipo de VDR, asociándose el alelo *B* a una menor MO y el *b* a una MO superior. Sugirieron entonces que la determinación del genotipo de VDR permitiría predecir el riesgo de osteoporosis en edades adultas y en consecuencia tomar medidas preventivas durante la infancia y adolescencia, en edades en las que es posible optimizar la adquisición de un correcto pico de MO.

Los trabajos sobre el polimorfismo de VDR para *BsmI* en población normal y en poblaciones con riesgo de osteoporosis se sucedieron rápidamente dando lugar a numerosos trabajos, algunos confirmando los resultados de Morrison et al.⁽³⁷⁻³⁹⁾ pero otros no⁽⁴⁰⁻⁴⁷⁾, algunos incluso describiendo resultados inversos (mayor MO para el genotipo conteniendo el alelo *B*). Las discrepancias podrían explicarse por diferencias poblacionales^(48,49) y/o por asociaciones con variaciones en otros genes con influencia distinta según la población^(48,50).

Otros polimorfismos descritos para VDR en la región 3' han sido, también en el intrón 8, otro cambio puntual que es reconocido por la enzima de restricción *ApaI*, de manera que la secuencia reconocida es cortada por la enzima y da lugar al alelo *a* mientras que la secuencia no reconocida es *A*. En el exón 9 se localiza otro polimorfismo reconocido por *TaqI*: se trata de otro cambio puntual que no da lugar a cambio de aminoácido. El alelo *t* es reconocido por la enzima y cortado mientras que el *T* no es cortado. Los dos polimorfismos para *BsmI* y para *TaqI* se presentan ligados en un alto porcentaje de la población, mientras que el de *ApaI* presenta menor ligamiento, de forma que se pueden hallar combinaciones alélicas diferentes en distintas poblaciones. Muchos trabajos han analizado las variaciones en la MO en relación con estas combinaciones, coincidiendo en un cierto porcentaje de ellos los que hallan que el genotipo que se asocia con una MO más elevada es el *bbaaTT*.

Otro polimorfismo descrito en el extremo 5' del gen está localizado en el exón 2 y afecta al codón de inicio de la transcripción, de forma que ésta se inicia en un primer codón ATG dando lugar a una proteína con 427 aminoácidos (aa) mientras que el cambio de ATG por ACG a este nivel provoca que la transcripción se inicie en la segunda ATG dando lugar a una proteína más corta de 424 aa⁽⁵¹⁾. Este cambio de T por C es reconocido por la enzima de restricción *FokI* de forma que el alelo reconocido y cortado es denominado *f* y es el que da lugar a la proteína más larga,

mientras que el no cortado es *F* y codifica la proteína más corta⁽⁵¹⁻⁵³⁾. Así como los anteriores polimorfismos en el intrón 8 y el exón 9 no provocaban cambios en la proteína VDR ni los resultados obtenidos en estudios de actividad transcripcional parecían concluyentes, en el caso del polimorfismo para *FokI* en el exón 2 se ha demostrado que la proteína VDR más corta es más activa⁽⁵¹⁾. En todos los estudios poblacionales la forma corta *F* está representada en un 65% de los alelos aproximadamente. Los estudios que han relacionado los alelos y genotipos para *FokI* en relación con la MO han descrito que los genotipos que contienen *f* se asocian a una menor MO⁽⁵¹⁻⁵³⁾ aunque no todos los trabajos presentan esta asociación^(54,55), pero el estudio de los genotipos combinados permite detectar que la presencia de *FF* podría reforzar el efecto positivo sobre la MO en los sujetos con genotipos *bbaa*.

Los trabajos publicados sobre asociación entre genotipos de polimorfismos en VDR y MO han mostrado tanto resultados positivos o afirmativos⁽⁵⁶⁻⁷³⁾ como negativos^(54,74-91). Se han generado debates y revisiones^(12-22,92-98). El genotipo que más frecuentemente ha sido relacionado con una mayor MO es el *FFbbaaTT* mientras que el genotipo *BB* presenta una MO superior en estudios neerlandeses⁽⁶³⁾ y escoceses⁽⁶²⁾. Si embargo, dos amplios estudios realizados en familias que analizaron la posible asociación del locus 12q12-14 que contiene VDR con la MO y la osteoporosis no consiguieron resultados significativos^(99,100).

Los polimorfismos en VDR han sido también relacionados con el crecimiento (talla y peso al nacer, crecimiento en etapas pre-puberales, a lo largo de la pubertad y talla final) así como con el índice de masa corporal^(95,101,102). Se han relacionado con las concentraciones circulantes de IGF-I^(95,102). Un estudio no había hallado asociación entre VDR y la MO durante el primer año de vida⁽¹⁰³⁾ pero dos estudios subsiguientes sí hallaron asociación en niñas sanas: en población americana de etnia blanca de 8-13 años el genotipo *BB* se relacionaba con una menor MO⁽¹⁰⁴⁾ y en niñas suizas de 8 años⁽¹⁰⁵⁾. En los estudios de Ferrari et al.^(70,105) los genotipos *BB* y *Bb* responden positivamente, incrementando la MO, al suplemento de calcio. Sainz et al.⁽¹⁰⁶⁾ reportaron que en población de niñas pre-puberales de origen mexicano los genotipos *bb* y *aa* se relacionaban con una mayor MO y las niñas pre-puberales australianas presentaban una asociación entre MO, la talla y el peso y el polimorfismo para *TaqI* (el genotipo *TT* presentaba mayor talla y peso). También se ha descrito una asociación entre el efecto ejercido por VDR y los polimorfismos del gen del receptor tipo *a* del estradiol: durante los dos primeros años de vida los niños con genotipos combinados *BBpp* presentan menor talla al nacer y a los 10 meses.

Los genotipos de VDR han sido relacionados no sólo con la regulación de la MO y el crecimiento sino también con la de otros sistemas como la regulación de la secre-

ción de parathormona (PTH) en los hiperparatiroidismos primario y secundario⁽¹⁰⁷⁻¹¹³⁾, la incidencia de carcinoma de mama y de próstata^(28,114-121), con la susceptibilidad para la diabetes mellitus tipo 1⁽²⁹⁾ y tipo 2⁽³⁰⁾, así como con la de otras enfermedades con base autoinmune como la osteoartritis⁽³¹⁻³³⁾.

Los efectos de los polimorfismos de VDR sobre la adquisición y el mantenimiento de la MO no han sido confirmados en todos los estudios. Las asociaciones halladas dependen de las poblaciones estudiadas (orígenes étnicos, factores ambientales diferenciales, situación de edad y condiciones patológicas añadidas) así como de la zona esquelética (así las asociaciones son más significativas en zonas de hueso trabecular como la columna que en las de hueso cortical como el fémur)^(2,4).

Que las variaciones en el estado de aporte y síntesis de vitamina D y de su actividad influyen sobre la composición del esqueleto es indudable, pero que las pequeñas variaciones en la actividad de la vitamina D debidas a los polimorfismos descritos en VDR influyan sobre la regulación de la MO parece sugerido por numerosos trabajos aunque no todos lo hallan. Pero probablemente, en ausencia de variaciones estructurales que realmente interfieran de forma significativa con la acción, la regulación genética de la MO es debida a la interacción de las variaciones en múltiples genes.

GEN DE LOS RECEPTORES α Y β DEL ESTRADIOL (ER α Y ER β)

Si la acción del estradiol había sido implicada en la pérdida de MO que ocurre a partir de la menopausia⁽¹²²⁾, los datos obtenidos a lo largo de los últimos años en modelos animales o en pacientes índice con estados de deficiencia congénita de E₂ por inactividad del mismo (ratón nulo para ER α y/o para ER β y hombre con resistencia completa al E₂ por mutación de ER α)^(123,124) o por defecto de síntesis en el déficit de aromatasa por mutación de su gen⁽¹²⁵⁻¹²⁷⁾ han demostrado claramente que la acción del E₂ es necesaria para la mineralización ósea en los dos sexos.

Aunque algunos trabajos no habían hallado relación entre la MO y algunas variaciones polimórficas en ER α (reconocidas mediante 2 enzimas de restricción; *PvuII* y *XbaI*), otros habían sugerido asociaciones^(71,128-133). Willing et al.⁽¹³⁴⁾ describieron una asociación entre el genotipo de ER α y la MO en mujeres premenopáusicas y perimenopáusicas americanas así como una potenciación del efecto al combinarlo con el genotipo de VDR: así las mujeres con los genotipos *PvuII* (*-/-*) y *bb* presentaban la mayor MO. El efecto de ER α sería distinto según las poblaciones: *PvuII* (*-/-*) se asociaría con menor MO en mujeres japonesas e italianas^(71,131) mientras que el genotipo *PvuII* (*+/+*) sería el relacionado con menor MO en mujeres americanas y finlandesas^(132,133). Aunque el posible efecto de interacción entre

los genes $ER\alpha$ y VDR sobre la regulación de la MO pueda ser variable según la población^(71,134), existe una posible interrelación fisiológica entre las acciones de la vitamina D y las del E_2 : la vitamina D es uno de los reguladores de la expresión del gen de la aromatasa (la enzima que transforma andrógenos en estrógenos)⁽¹³⁵⁾ y esta enzima se expresa en los osteoblastos⁽¹³⁶⁾.

Más recientemente se ha descrito una asociación entre un polimorfismo en el gen del receptor tipo β para los estrógenos y variaciones en la MO⁽¹³⁷⁾.

Sin embargo el mismo trabajo de ligamiento génico relacionado con la MO mencionado para VDR tampoco ha hallado ligamiento significativo entre $ER\alpha$ y/o $ER\beta$ con la MO en un amplio estudio familiar⁽⁹⁹⁾.

GENES DE LA CADENA α_1 Y DE LA CADENA α_2 DEL COLÁGENO DE TIPO 1 (COL1A1 Y COL1A2)

El colágeno de tipo 1 constituye el principal componente de la matriz proteica del hueso. Las mutaciones en los genes de las cadenas α_1 y α_2 del colágeno de tipo 1 provocan alteraciones en la producción y la estructura de las cadenas de colágeno que provocan la osteogénesis imperfecta caracterizada por osteopenia, estructura anómala de la matriz ósea y fracturas. Diversos trabajos habían apuntado ciertas coincidencias fenotípicas y génicas entre la osteogénesis imperfecta y la osteoporosis grave pero se han descrito muy pocos casos de mutaciones en el gen COL1A1 en pacientes con osteoporosis⁽¹³⁸⁻¹⁴⁰⁾. Spotila et al.⁽¹⁴¹⁾ no hallaron ningún ligamiento entre 3 genes candidatos (genotipo para *BsmI* de VDR, COL1A1 y COL1A2) con la osteoporosis presente en 27 miembros de 7 familias, pero estudios posteriores comenzaron a describir asociaciones entre una variante polimórfica de COL1A1 y variaciones en la MO⁽¹⁴²⁻¹⁴⁸⁾: se trata del cambio G/T a nivel del intrón 1 en la primera base de una secuencia de unión para el factor de transcripción Sp1. Como en el caso de VDR los resultados son significativos en algunas poblaciones pero no en todas. El mismo estudio de ligamiento génico familiar con la MO que no halló resultados positivos para VDR, $ER\alpha$ ni $ER\beta$ tampoco los ha hallado para COL1A1 ni para COL1A2⁽⁹⁹⁾.

GEN DEL FACTOR DE CRECIMIENTO TRANSFORMANTE β_1 (TGF β_1)

El TGF β_1 fue implicado como posible mediador en el acoplamiento entre los procesos de formación y de resorción ósea porque por una parte inhibe *in vitro* la proliferación de los precursores mononucleados de los osteoclastos así como a los osteoclastos maduros, estimula la proliferación o la diferenciación de los pre-osteoblastos y la matriz ósea es uno de los tejidos que presenta una concentración de TGF β_1 más elevada^(149,150). Además, algunas mutaciones en el gen TGF β_1 provocan el síndrome de Camurati-Engelmann con displasia ósea esclerótica⁽¹⁵¹⁾. Langdahl et al.⁽¹⁵²⁾ describieron en

una serie de pacientes osteoporóticas la presencia de una mayor proporción con respecto a una población normal de dos polimorfismos en la secuencia del gen del TGF β_1 : una sustitución C/T en el exón 5 en la posición 788 y la delección de una base en el intrón 4 (713-8delC). Otro polimorfismo (la sustitución T/C en el nucleótido 29 provoca el cambio del aminoácido 10 del péptido señal: Leu a Pro) ha sido descrito en población japonesa: las mujeres postmenopáusicas homocigotas CC presentan mayor MO a nivel de columna lumbar, menor frecuencia de fracturas vertebrales y concentraciones séricas superiores de TGF β_1 que las homocigotas TT o las heterocigotas CT⁽¹⁵³⁾. Más recientemente otro polimorfismo ha sido también asociado a la MO en un estudio realizado en gemelos⁽¹⁵⁴⁾. Existen pues varias evidencias que sugieren que el gen TGF β_1 es un regulador de la MO, sin embargo los mecanismos a través de los cuales las variantes descritas actúan están por describir.

GEN DE LA INTERLEUCINA 6 (IL-6)

La IL-6 es una citoquina que actúa sobre la diferenciación de los osteoclastos e interviene en la pérdida de MO asociada al déficit de estrógenos. Su gen presenta una zona polimórfica de repeticiones TA a nivel del extremo 3'⁽¹⁵⁵⁾ habiéndose descrito 6 variantes según el número de repeticiones, denominadas A-F. En una cohorte de mujeres escocesas el mayor porcentaje presentaban uno de los dos genotipos: F/F (57,5%) o C/F (29%). El grupo con genotipo C/F presentaba una MO significativamente superior al grupo F/F. Los mecanismos que puedan explicar el efecto de estos polimorfismos del gen IL-6 sobre la MO no han sido descritos⁽¹⁵⁶⁾. Otros estudios han confirmado la existencia de un ligamiento génico entre el locus de IL-6 y la MO⁽¹⁵⁷⁻¹⁵⁹⁾.

GEN DEL RECEPTOR DE LA CALCITONINA (CTR)

El receptor de la calcitonina (CTR) se expresa en los osteoclastos y pertenece a la familia de receptores con 7 dominios transmembrana. Se han descrito diversas isoformas de CTR que se caracterizan por diferencias en la respuesta a la hormona^(160,161). Se han descrito dos polimorfismos en CTR, uno discriminado por la enzima de restricción *AluI*^(162,163) y otro por *TaqI*⁽¹⁶⁴⁾. Ambos polimorfismos han sido relacionados con la DMO a nivel de columna lumbar en mujeres italianas postmenopáusicas^(163,164), pero estos resultados no han sido confirmados en otras poblaciones ni las bases moleculares y bioquímicas que expliquen el efecto de estos alelos demostradas.

GEN DE LA α_2 -GLICOPROTEÍNA ACÍDICA (AHSG)

La α_2 -glicoproteína acídica (AHSG) está entre las proteínas no colágenas más abundantes de la matriz ósea y parece intervenir en el proceso de reclutamiento de precursores osteoclasticos y en la regulación de la resorción ósea. El gen AHSG está localizado en el cromosoma 3q27 y presenta

dos variantes, AHSG1 presenta un codón ACG (Thr) en posición 230 en el exón 6 y un codón ACC (Thr) en posición 238 en el exón 7, mientras la variante AHSG2 presenta ATG (Met) en posición 230 y ACG (Ser) en posición 238⁽¹⁶⁵⁾. Este polimorfismo ha sido asociado a la determinación de la talla en un estudio⁽¹⁶⁶⁾ y de la DMO en otros dos^(167,168), presentando los individuos homocigotos para la variante AHSG2 tallas y DMOs superiores.

GEN DE LA OSTEOCALCINA (BGLAP)

La osteocalcina (también conocida como Gla proteína y BGLAP) constituye también una de las proteínas no colágenas más abundantes del hueso, siendo sintetizada por los osteoblastos bajo el control transcripcional de un elemento de respuesta a la vitamina D en el promotor de su gen. Se ha descrito una variante polimórfica en la región promotora que se asociaría a la DMO y a la prevalencia de osteopenia en mujeres japonesas postmenopáusicas⁽¹⁶⁹⁾ así como en otra población⁽¹⁷⁰⁾.

GEN DEL RECEPTOR SENSOR DEL CALCIO (CASR)

La regulación de las concentraciones de calcio extracelular por la PTH es mediada a través de un receptor de membrana denominado “receptor sensor del calcio” (CASR). Las mutaciones en su gen provocan hipocalcémias o hipercalcemias familiares según tengan un efecto inactivador o activador. El gen presenta polimorfismos en el extremo 3' que provocan cambio de aminoácido en la proteína. Entre ellos los más frecuentes en la población son A986S y R990G, siendo sus frecuencias en mujeres canadienses caucásicas 16,2% para A986S y 13,1% para R990G⁽¹⁷¹⁾. Este estudio demuestra que el genotipo heterocigoto compuesto A986S/R990G es predictor de los niveles de calcio iónico en suero. Estos polimorfismos son pues candidatos a regular la masa ósea de la población tal como ha sido demostrado en el estudio de Tsukamoto et al.⁽¹⁷²⁾.

GEN DEL ANTAGONISTA DEL RECEPTOR DE LA INTERLEUCINA 1 (IL1-RA)

El antagonista del receptor de la interleucina 1 (IL1-RA) actúa como inhibidor de las acciones de la IL1. Dos estudios han analizado las posibles asociaciones entre variantes polimórficas de IL1-RA y la pérdida de masa ósea postmenopáusica en mujeres inglesas^(173,174), existiendo pérdidas de masa ósea significativamente superiores según los genotipos generados por un número variable de repeticiones a nivel del intrón 2. Estos resultados fueron confirmados por Langdahl et al.⁽¹⁷⁵⁾ pero no por otros estudios realizados en mujeres coreanas⁽¹⁷⁶⁾ y húngaras⁽¹⁷⁷⁾.

GEN DEL RECEPTOR β_3 -ADRENÉRGICO (B3ARG)

El gen del receptor β_3 -adrenérgico presenta un polimorfismo Trp64Arg que ha sido descrito como alelo de pre-

disposición a la obesidad, diabetes tipo 2 precoz y resistencia a la insulina⁽¹⁷⁸⁾. Un estudio preliminar demostró que este alelo era más frecuente en pacientes con osteoporosis clínica y que las mujeres sanas homocigotas para él presentaban menor DMO⁽¹⁷⁹⁾.

GEN DE LA APOLIPOPROTEÍNA E (APOE)

Los genotipos de la apolipoproteína E (APOE) han sido relacionados también con la DMO de modo que los valores más elevados se alcanzan con el genotipo ApoE e4 -/-, intermedios para el e +/- e inferiores para el e +/+, con valores de osteocalcina sérica superiores para este último genotipo⁽¹⁸⁰⁾. En la población japonesa estudiada el efecto de los genotipos de la APOE sería independiente de los efectos de los polimorfismos de VDR y de ER anteriormente mencionados. Esta asociación de la MO con los genotipos de APOE no ha sido confirmada por otros estudios^(181,182).

GEN DEL IGF-I

Una asociación entre polimorfismos del gen del IGF-I y la incidencia de osteoporosis de origen idiopático ha sido descrita por Rosen et al.⁽¹⁸³⁾, aunque no ha sido hallada por otros autores^(184,185).

GEN DEL RECEPTOR DE GLUCOCORTICOIDES (GR)

El gen del receptor de glucocorticoides presenta el polimorfismo Asp363Ser por un cambio a nivel del nucleótido 1220. Este alelo estaría presente en el 6% de la población holandesa, presentando los heterocigotos una mayor sensibilidad a los glucocorticoides, un mayor IMC y una menor masa ósea⁽¹⁸⁶⁾. Este polimorfismo podría influir sobre la masa ósea en la población de edad avanzada.

GEN DE LA AROMATASA (CYP19)

Si variaciones polimórficas en el gen del receptor α de estradiol habían sido relacionadas con variaciones en la MO, el gen de la aromatasa (enzima imprescindible para la síntesis de estrógenos), CYP19, ha sido también relacionado con la regulación multigénica de la MO en un estudio⁽¹⁸⁷⁾.

GEN DEL RECEPTOR TIPO 1 DE LA PARATHORMONA (PTH1R)

El análisis de ligamiento de marcadores de genes candidatos a regular la MO detectó el gen del receptor tipo 1 de la PTH (PTH1R) como más significativamente ligado a la DMO a nivel de la cadera, con respecto a otros genes como los de EGF, COL1A1, COL1A2, VDR, IL-4 e IL-6⁽¹⁸⁸⁾.

GEN DEL RECEPTOR DEL FACTOR DE NECROSIS TUMORAL α (TNFR2)

El gen del receptor tipo 2 del factor de necrosis tumoral α (TNFR2) había sido sugerido como implicado en la regulación de la MO por estudios de ligamiento a nivel del

cromosoma 1p36. Se ha identificado un polimorfismo en TNFR2 que ha podido ser relacionado con disminuciones en la MO⁽¹⁸⁹⁾.

GEN DE LA METILENTETRAHIDROFOLATO REDUCTASA (MTHFR)

El gen de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR), también situado a nivel del cromosoma 1p36, ha sido caracterizado como conteniendo un polimorfismo que se asociaría a la MO⁽¹⁹⁰⁾.

GEN DEL INHIBIDOR 1c DE LA QUINASA CICLINA-DEPENDIENTE (P57,KIP2)

El gen del inhibidor 1c de la quinasa ciclina-dependiente (P57,KIP2) situado en el cromosoma 11p15.5 también ha sido implicado en la regulación de la MO⁽¹⁹¹⁾.

GEN DE LA OSTEOPROTEGERINA (TNFRSF11B)

La osteoprotegerina (OPG) es una proteína de la superfamilia de receptores de TNF, sintetizada por los osteoblastos y que actúa como regulador paracrino del metabolismo óseo al inhibir la resorción ósea por bloquear la diferenciación y la activación de los osteoclastos. El análisis de varios polimorfismos en el promotor del gen TNFRSF11B ha permitido describir una asociación significativa de los dos polimorfismos G209A y T245G con la osteoporosis en mujeres postmenopáusicas^(192,193).

OTROS GENES

Los haplotipos del sistema HLA han sido también relacionados con el pico de masa ósea. Así la asociación de HLA-B*07 con DRB*01 provocaría un pico de masa ósea inferior en mujeres japonesas jóvenes^(194,195).

ESTUDIOS DE LIGAMIENTO GÉNICO

Se había demostrado que el cromosoma 11 presentaba a nivel 11q12-13 un locus que se asociaba tanto a masa ósea elevada como al síndrome de osteoporosis-pseudoglioma, sugiriéndose que debía contener algún gen regulador de la masa ósea^(196,197). Por otra parte, los estudios de ligamiento genético realizados en extensas familias con DMO disminuida habían demostrado que existía un ligamiento máximo a nivel del marcador CD3D en el cromosoma 11q⁽¹⁹⁸⁾. Este marcador está situado a 50 cM del locus identificado por Gong et al.⁽¹⁹⁶⁾ y Johnson et al.⁽¹⁹⁷⁾. Se sugirió que debía existir en el cromosoma 11q una región amplia que contendría genes reguladores de la masa ósea. El análisis de ligamiento también identificó regiones asociadas en los cromosomas 1p36, 2p23-24 y 4q32-34. A nivel del cromosoma 1p36 se sitúan los genes para la lisil-hidroxilasa, enzima que interviene en la hidroxilación de las lisinas del colágeno de tipo 1 y el del receptor tipo 2 del factor de necrosis tumoral α (TNFR2) que regula los osteoclastos. La

existencia de polimorfismos en TNFR2 asociados a la regulación de la MO fue demostrada⁽¹⁸⁹⁾ así como la asociación con el gen de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR) también contenido en 1p36⁽¹⁹⁰⁾.

En 11q12-13 se ha clonado el gen de la proteína 5 relacionada con el receptor de LDL (LRP5), habiéndose demostrado que las mutaciones con efecto activador son las responsables del fenotipo de MO elevada⁽¹⁹⁹⁾, mientras que las mutaciones con efecto inactivador provocan el síndrome de osteoporosis-pseudoglioma⁽²⁰⁰⁾. Las mutaciones inactivadoras de LRP5 tienen un efecto de dosis puesto que los portadores heterocigotos presentan una MO disminuida⁽²⁰⁰⁾. LRP5 es una proteína implicada en la transducción de señal de Wnt e interviene por lo tanto en la regulación de la MO aunque los mecanismos no han sido descritos.

El análisis del genoma humano permitirá no sólo caracterizar las variaciones monogénicas responsables de patologías sino también conocer las relaciones entre multitud de variantes polimórficas y las variaciones en la MO que se producen tanto en población sana a lo largo de los diferentes periodos del desarrollo como predecir las consecuencias que puedan tener diversas patologías y terapias sobre la MO. Los conocimientos actuales permiten sugerir que las variaciones que se observan en la población considerada normal en parámetros cuantitativos como el pico de MO alcanzado al final de la adolescencia no son debidas a variaciones monogénicas sino a la interacción de múltiples variantes en múltiples genes que implican variaciones en su expresión o en las funciones de sus proteínas. El reto de ir describiendo cada uno de los genes implicados y todas las variantes detectables ha aportado ya un largo listado de genes y de polimorfismos, así como la identificación de variantes con efectos deletéreos en el caso de mutaciones. El estudio de los genes de susceptibilidad para la osteoporosis no parece demostrar la existencia de un solo gen con un efecto mayor o predominante; por lo tanto, en las formas más comunes de osteopenia/osteoporosis no parece posible, con los conocimientos y tecnologías actuales, indicar un estudio o diagnóstico genético. En el futuro se puede prever que los avances tecnológicos permitirán el establecimiento de mapas de variantes en múltiples genes como indicadores de susceptibilidad, lo cual podría ser útil para indicar medidas preventivas o terapéuticas en pacientes con situaciones de riesgo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Smith DM, Nance WE, Kang KW, Christian JC, Johnston Jr CC. Genetic factors in determining bone mass. *J Clin Invest* 1973; 52: 2800-2808.
2. Pocock NA, Eisman JA, Hopper JL, Yeates MG, Sambrook PN, Eberl S. Genetic determinants of bone mass in adults. A twin study. *J Clin Invest* 1987; 80: 706-710.
3. Dequecker J, Nijs J, Verstraeten A, Geusens P, Gevers G. Genetic determinants of bone mineral content at the spine and radius: a twin study. *Bone* 1987; 8: 207-209.

4. Seeman E, Hopper JL, Bach LA, Cooper ME, Parkinson E, McKay J et al. Reduced bone mass in daughters of women with osteoporosis. *N Engl J Med* 1989; 320: 554-558.
5. Krall EA, Dawson-Hughes B. Heritable and life-style determinants of bone mineral density. *J Bone Miner Res* 1989; 4: 1-9.
6. Kelly PJ, Hopper JL, Macaskill GT, Pocock NA, Sambrook PN, Eisman JA. Genetic factors in bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 808-813.
7. Slemenda CW, Christian JC, Williams CJ, Norton JA, Johnston CC Jr. Genetic determinants of bone mass in adult women: a reevaluation of the twin model and potential importance of gene interaction on heritability estimates. *J Bone Miner Res* 1991; 6: 561-567.
8. Hansen MA, Hassager C, Jensen SB, Christiansen C. Is heritability a risk factor for postmenopausal osteoporosis? *J Bone Miner Res* 1992; 7: 1037-1043.
9. Soroko SB, Barret-Conner E, Edelstein SL, Kritz-Silverstein D. Family history of osteoporosis and bone mineral density at the axial skeleton: The Rancho Bernardo study. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 761-769.
10. Hopper JL, Green RM, Nowson CA, Young D, Sherwin AJ, Kaymakci B et al. Genetic, common environment, and individual specific components of variance for bone mineral density in 10- to 26-year-old females: a twin study. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 17-29.
11. Livshits G, Karasik D, Otremski I, Kobylansky E. Genes play an important role in bone aging. *Am J Hum Biol* 1998; 10: 421-438.
12. Eisman JA. Genetics of osteoporosis. En: Papapoulos SE, Lips P, Johnston CC, Delmas PD (eds.). *Osteoporosis 1996*. Elsevier Science BV. 1996. p. 131-135.
13. Rogers J, Mahaney MC, Beamer WG, Donahue LR, Rosen CJ. Beyond one gene-one disease: alternative strategies for deciphering genetic determinants of osteoporosis. *Calcif Tissue Res* 1997; 60: 225-228.
14. Keen RW, Kelly PJ. Genetic factors in osteoporosis. What are the implications for prevention and treatment? *Drugs & Aging* 1997; 11: 333-337.
15. Parfitt AM. Genetic effects on bone mass and turnover-relevance to black/white differences. *J Am Col Nutr* 1997; 16: 325-333.
16. Greenfield EM, Goldberg VM. Genetic determination of bone density. *Lancet* 1997; 350: 1263.
17. Nguyen TV, Howard GM, Kelly PJ, Eisman JA. Bone mass, lean mass, and fat mass: same genes or same environments? *Am J Epidemiol* 1998; 147: 3-16.
18. Gilsanz V. Phenotype and genotype of osteoporosis. *TEM* 1998; 9: 184-190.
19. Wood RJ, Fleet JC. The genetics of osteoporosis. Vitamin D receptor polymorphisms. *Annu Rev Nutr* 1998; 18: 233-258.
20. Stewart TL, Ralston SH. Role of genetic factors in the pathogenesis of osteoporosis. *J Endocrinol* 2000; 166: 235-245.
21. Peacock M, Turner CH, Econs MJ, Foroud T. Genetics of osteoporosis. *Endocr Rev* 2002; 23: 303-326.
22. Ralston SH. Perspective: Genetic control of susceptibility to osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2460-2466.
23. International Human Genome Sequencing Consortium. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature* 2001; 409: 860-921.
24. Venter JC, Adams MD, Myers EW, Li PW, Mural RJ, Sutton GG et al. The sequence of the human genome. *Science* 2001; 291: 1304-1351.
25. The International SNP Map Working Group. A map of human genome sequence variation containing 1.42 million single nucleotide polymorphisms. *Nature* 2001; 409: 928-933.
26. Ho NC, Libin J, Driscoll CC, Gutter EM, Francomano CA. A skeletal gene database. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 2095-2122.
27. Bouillon R, Okamura WH, Norman AW. Structure-function relationships in the vitamin D endocrine system. *Endocr Rev* 1995; 16: 200-257.
28. Haussler MR, Whitfield GK, Haussler CA, Hsieh J-C, Thompson PD, Selznick SH et al. The nuclear vitamin D receptor: biological and molecular regulatory properties revealed. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 325-349.
29. McDermott MF, Ramachandran A, Ogunkolade BW, Aganna E, Curtis D, Boucher BJ et al. Allelic variation in the vitamin D receptor influences susceptibility to IDDM in Indian Asians. *Diabetologia* 1997; 40: 971-975.
30. Hitman GA, Mannan M, McDermott MF, Aganna E, Ogunkolade BW, Hales CN et al. Vitamin D receptor gene polymorphism influence insulin secretion in Bangladeshi Asians. *Diabetes* 1998; 47: 688-690.
31. Uitterlinden AG, Burger H, Huang Q, Van Duijn CM, Hofman A, Birkenhäger JC et al. Vitamin D receptor genotype is associated with osteoarthritis. En: Papapoulos SE, Lips P, Johnston CC, Delmas PD (eds.). *Osteoporosis 1996*. Elsevier Science BV; 1996. p. 395-399.
32. Uitterlinden AG, Burger H, Huang Q, Odling E, Van Duijn CM, Hofman A et al. Vitamin D receptor genotype is associated with radiographic osteoarthritis at the knee. *J Clin Invest* 1997; 100: 250-263.
33. Keen RW, Hart DJ, Lanchbury JS, Spector TD. Association of early osteoarthritis of the knee with a TaqI polymorphism of the vitamin D receptor gene. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1444-1449.
34. Labuda M, Fujiwara TM, Ross MV, Morgan K, García-Heras J, Ledbetter DH et al. Two hereditary defects related to vitamin D metabolism map to the same region of human chromosome 12q13-14. *J Bone Miner Res* 1992; 12: 1447-1453.
35. Morrison NA, Yeoman R, Kelly PJ, Eisman JA. Contribution of trans-acting factor alleles to normal physiological variability: Vitamin D receptor gene polymorphisms and circulating osteocalcin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 6665-6669.
36. Morrison NA, Qi JC, Tokita A, Kelly PJ, Crofts L, Nguyen TV et al. Prediction of bone density from vitamin D alleles. *Nature* 1994; 367: 284-287.
37. Spector TD, Keen RW, Arden NK, Major PJ, Baker JR, Morrison NA et al. Vitamin D receptor gene alleles and bone density in postmenopausal women: a UK twin study. *J Bone and Min Res* 1994; 9: S143.
38. Yamagata Z, Miyamura T, Iijima S, Asaka A, Sasaki M, Kato J et al. Vitamin D receptor gene polymorphism and bone mineral density in healthy Japanese women. *The Lancet* 1994; 344: 1027.

39. Ferrari S, Rizzoli R, Chevalley T, Slosman D, Eisman JA, Bonjour J-P. Vitamin-D-receptor-gene polymorphisms and changes in lumbar-spine bone mineral density. *The Lancet* 1995; 345: 423-424.
40. Melhus H, Kindmark A, Amér S, Wilén B, Lindh E, Ljunghall S. Vitamin D receptor genotypes in osteoporosis. *The Lancet* 1994; 344: 949-950.
41. Hustmyer FG, Peacock M, Hui S, Johnston CC, Christian J. Bone mineral density in relation to polymorphism at the vitamin D receptor gene locus. *J Clin Invest* 1994; 94: 2130-2134.
42. Gallagher JC, Goldgar D, Kinyamu H, Fannon P. Vitamin D receptor genotypes in type I osteoporosis. *J Bone Min Res* 1994; 9: S143.
43. Looney J, Fisher M, Yoon H, Wergedal J, Farley S, Sparkes R et al. Lack of evidence for an increased prevalence of the BB vitamin D receptor genotype in severe osteoporosis. *J Bone Min Res* 1994; 9: S148.
44. Kröger H, Mahonen A, Ryhänen S, Turunen AM, Alhava E, Mäenpää P. Vitamin D receptor genotypes and bone mineral density. *The Lancet* 1995; 345: 1238.
45. Keen RW, Major PJ, Lanchbury JS, Spector TD. Vitamin-D-receptor-gene polymorphism and bone loss. *The Lancet* 1995; 345: 990.
46. Lim SK, Park YS, Park JM, Song YD, Lee EJ, Kim KR et al. BB genotype of VDR is not a good marker for prediction of low bone density. 77th Annual Meeting. *The Endocrine Society*. Washington 1995. Abstract P2-598.
47. Garnero P, Borel O, Sornay-Rendu E, Delmas PD. Vitamin D receptor gene polymorphisms do not predict bone turnover and bone mass in healthy premenopausal women. *J Bone Min Res* 1995; 10: 1283-1288.
48. Parfitt AM. Vitamin D receptor genotypes in osteoporosis. *The Lancet* 1994; 344: 1580.
49. Ferrari SL, Rizzoli R, Chevalley T, Eisman J, Bonjour J-P. Vitamin D receptor genotypes and bone mineral density. *The Lancet* 1995; 345: 1239.
50. Farrow A. Allelic variation and vitamin D receptor. *The Lancet* 1994; 343: 1242.
51. Arai H, Miyamoto KI, Taketani Y, Yamamoto H, Iemori Y, Morita K et al. A vitamin D receptor gene polymorphism in the translation initiation codon: effect on protein activity and relation to bone mineral density in Japanese women. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 915-921.
52. Gross C, Eccleshall TR, Malloy OJ, Villa ML, Marcus R, Feldman D. The presence of a polymorphism at the translation initiation site of the vitamin D receptor gene is associated with low bone mineral density in postmenopausal Mexican-American women. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1850-1855.
53. Harris SS, Eccleshall TR, Gross C, Dawson-Hughes B, Feldman D. The vitamin D start codon polymorphism (FokI) and bone mineral density in premenopausal American black and white women. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1043-1048.
54. Eccleshall TR, Garnero P, Gross C, Delmas PD, Feldman D. Lack of correlation between start codon polymorphism of the vitamin D gene and bone mineral density in premenopausal French women: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 31-35.
55. Ferrari S, Rizzoli R, Manen D, Slosman D, Bonjour JP. Vitamin D receptor gene start codon polymorphisms (FokI) and bone mineral density: interaction with age, dietary calcium, and 3'-end region polymorphisms. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 925-930.
56. White CP, Morrison NA, Gardiner EM, Eisman JA. Vitamin D receptor alleles and bone physiology. *J Cell Biochem* 1994; 56: 307-314.
57. Krall EA, Parry P, Lichter JB, Dawson-Hughes B. Vitamin D receptor alleles and rates of bone loss: influences of years since menopause and calcium intake. *J Bone Min Res* 1995; 10: 978-984.
58. Fleet JC, Harris SS, Wood RJ, Dawson-Hughes B. The BsmI vitamin D receptor restriction fragment length polymorphism (BB) predicts low bone density in premenopausal black and white women. *J Bone Min Res* 1995; 10: 985-990.
59. Riggs BL, Nguyen TV, Melton LJ, Morrison NA, O'Fallon WM, Kelly PJ et al. The contribution of vitamin D receptor gene alleles to the determination of bone mineral density in normal and osteoporotic women. *J Bone Min Res* 1995; 10: 991-996.
60. Eisman JA. Vitamin D receptor gene alleles and osteoporosis: an affirmative view. *J Bone Min Res* 1995; 10: 1289-1293.
61. Beavan S, Prentice A, Yan L, Dibba B, Ralston S. Differences in vitamin D receptor genotype and geographical variation in osteoporosis. *Lancet* 1996; 348: 136-137.
62. Young RP, Lau EMC, Birjandi Z, Critchley JAJ II, Woo J. Interethnic differences in hip fracture rate and the vitamin D receptor polymorphism. *Lancet* 1996; 348: 688-689.
63. Uitterlinden AG, Pols HAP, Burger H, Huang Q, Van Daele PLA, Van Diujn CM et al. A large scale population based study of the association of vitamin D receptor polymorphisms with bone mineral density. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 1241-1248.
64. Houston LA, Grant SFA, Reid DM, Ralston SH. Vitamin D receptor polymorphism, bone mineral density, and osteoporotic vertebral fracture: studies in a UK population. *Bone* 1996; 18: 249-252.
65. Need AG, Horowitz M, Stiliano A, Scopacasa F, Morris HA, Chatterton BE. Vitamin D receptor genotypes are related to bone size and bone density in men. *Eur J Clin Invest* 1996; 26: 793-796.
66. Vandevyver C, Wylin T, Cassiman JJ, Raus J, Geusens P. Influence of the vitamin D receptor gene alleles on bone mineral density in postmenopausal and osteoporotic women. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 241-247.
67. Tamai M, Yokouchi M, Komiya K, Hidaka S, Narita S, Inoue A et al. Correlation between vitamin D receptor genotypes and bone mineral density in Japanese patients with osteoporosis. *Calcif Tissue Int* 1997; 60: 229-232.
68. Lazaretti-Castro M, Duarte-de-Oliveira MA, Russo EMK, Vieira JGH. Vitamin D receptor alleles and bone mineral density in a normal premenopausal Brazilian female population. *Braz J Med Biol Res* 1997; 30: 929-932.
69. Sigurdsson G, Magnusdottir DN, Kristinsson JÖ, Kristjansson K. Association of BsmI vitamin-D receptor gene polymorphism with combined bone mass in spine and proximal femur in Icelandic women. *J Intern Med* 1997; 241: 501-505.
70. Ferrari SL, Rizzoli R, Slosman DO, Bonjour JP. Do dietary calcium and age explain the controversy surrounding the relationship between bone mineral density and vitamin D recep-

- tor gene polymorphisms? *J Bone Miner Res* 1998; 13: 363-370.
71. Gennari L, Becherini L, Masi L, Mansani R, Gonnelli S, Ceppolario C et al. Vitamin D and estrogen receptor allelic variants in Italian postmenopausal women: evidence of multiple gene contribution to bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 939-944.
 72. Gough A, Sambrook P, Devlin J, Lilley J, Huisoon A, Bette-ridge J et al. Effect of vitamin D receptor gene alleles on bone loss in early rheumatoid arthritis. *J Rheumatol* 1998; 25: 864-868.
 73. Feskanich D, Hunter DJ, Willett WC, Hankinson SE, Hollis BW, Hough HL et al. Vitamin D receptor genotype and the risk of bone fractures in women. *Epidemiology* 1998; 9: 535-539.
 74. Looney JE, Yoon HK, Fischer M, Farley SM, Farley JR, Werdegall JE et al. Lack of high prevalence of the BB vitamin D receptor genotype in severely osteoporotic women. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2158-2162.
 75. Peacock M. Vitamin D receptor gene alleles and osteoporosis: a contrasting view. *J Bone Min Res* 1995; 10: 1294-1297.
 76. Garnero P, Borel O, Sornay-Rendu E, Arlot ME, Delmas PD. Vitamin D receptor gene polymorphisms are not related to bone turnover, rate of bone loss, and bone mass in postmenopausal women: the OFELY study. *J Bone Min Res* 1996; 11: 827-834.
 77. Berg JP, Falch JA, Haug E. Fracture rate, pre- and postmenopausal bone mass and early and late postmenopausal bone loss are not associated with vitamin D receptor genotype in a high-endemic area of osteoporosis. *Eur J Endocrinol* 1996; 135: 96-100.
 78. Ewald B, Eun-Kyun S, Richard MW, Thomas L, Dieter SWM, Simon P. Genotypes of the vitamin-D-receptor gene and bone mineral density in Caucasoid postmenopausal females. *Maturitas* 1996; 24: 91-96.
 79. Jorgensen HL, Scholler J, Sand JC, Bjuring M, Hassager C, Christiansen C. Relation of common allelic variation at vitamin D receptor locus to bone mineral density and postmenopausal bone loss: cross sectional and longitudinal study. *Brit Med J* 1996; 313: 586-590.
 80. Spotila LD, Caminis J, Johnston R, Shimoya KS, O'Connor MP, Prockop DJ et al. Vitamin D receptor genotype is not associated with bone mineral density in three ethnic/regional groups. *Calcif Tissue Int* 1996; 59: 235-237.
 81. Alahari KD, Lobaugh B, Econs MJ. Vitamin D receptor alleles do not correlate with bone mineral density in premenopausal caucasian women from the southeastern United States. *Metabolism* 1997; 46: 224-226.
 82. Francis RM, Harrington F, Turner E, Papiha SS, Datta HK. Vitamin D receptor gene polymorphism in men and its effect on bone density and calcium absorption. *Clin Endocrinol* 1997; 46: 83-86.
 83. Mocharla H, Butch AW, Pappas AA, Flick JT, Weinstein RS, De Togni P et al. Quantification of vitamin D receptor mRNA by competitive polymerase chain reaction in PBMC: lack of correspondence with common allelic variants. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 726-733.
 84. Zmuda JM, Cauley JA, Danielson ME, Wolf RL, Ferrell RE. Vitamin D receptor gene polymorphisms, bone turnover, and rates of bone loss in older African-American women. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1446-1452.
 85. Rauch F, Radermacher A, Danz A, Schiedermaier U, Golücke A, Michalk D et al. Vitamin D receptor genotypes and changes of bone density in physically active German women with high calcium intake. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1997; 105: 103-108.
 86. Hansen TS, Abrahamsen B, Henriksen FL, Hermann AP, Jensen LB, Horder M et al. Vitamin D receptor alleles do not predict bone mineral density or bone loss in Danish perimenopausal women. *Bone* 1998; 22: 571-575.
 87. Laskey MA, Prentice A, Hanratty LA, Jarjou LMA, Dibba B, Beavan SR et al. Bone changes after 3 mo of lactation: influence of calcium intake, breast-milk output, and vitamin D-receptor genotype. *Am J Clin Nutr* 1998; 67: 685-692.
 88. Sosa Henríquez M, Torres Ramírez A, Domínguez Cabrera C, Saldaña E, Saavedra Santana P, Barrios Y et al. Polimorfismo genético del receptor de la vitamina D y osteoporosis. *Medic Clin (Barc)* 1998; 110: 646-650.
 89. Ramalho AC, Lazaretti-Castro M, Hauache O, Kasamtsu T, Brandao C, Reis AF et al. Fractures of the proximal femur: correlation with vitamin D receptor gene polymorphism. *Braz J Med Biol Res* 1998; 31: 921-927.
 90. Järvinen TLN, Järvinen TAH, Sievänen H, Heinonen A, Tanner M, Huang XH et al. Vitamin D receptor alleles and bone's response to physical activity. *Calcif Tissue Int* 1998; 62: 413-417.
 91. Kung AWC, Yeung SSC, Lau KS. Vitamin D receptor gene polymorphisms and peak bone mass in Southern Chinese women. *Bone* 1998; 22: 389-393.
 92. Econs MJ, Speer MC. Genetic studies of complex diseases: let the reader beware. *J Bone Min Res* 1996; 12: 1835-1840.
 93. Cooper GS, Umbach DM. Are vitamin D receptor polymorphisms associated with bone mineral density? A meta-analysis. *J Bone Min Res* 1996; 12: 1841-1849.
 94. Seeman E, Hopper JL, Young NR, Formica C, Goss P, Tsalamandris C. Do genetic factors explain associations between muscle strength, lean mass, and bone density? A twin study. *Am J Physiol* 1996; 270 (Endocrinol Metab 33): E320-E327.
 95. Matkovic V. Nutrition, genetics and skeletal development. *J Am Coll Nutrition* 1996; 15: 556-569.
 96. Nelson DA, Kleerekoper M. Editorial: the search for the osteoporosis gene. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 989-990.
 97. Rauch F, Radermacher A, Schönau E. Prediction of bone density from vitamin D receptor alleles. En: Schönau E (ed). *Paediatric osteology: New developments in diagnostics and therapy*. Elsevier Science BV; 1996 p. 59-65.
 98. Morrison N. Vitamin D receptor gene variants and osteoporosis: A contributor to the polygenic control of bone density. En: Feldman, Glorieux & Pike (eds.). *Vitamin D*. New York: Academic Press; 1997. p. 713-731.
 99. Koller DL, Econs MJ, Morin PA, Christian JC, Hui SL, Parry P et al. Genome screen for QTLs contributing to normal variation in bone mineral density and osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3116-3120.
 100. Zee RYL, Myers RH, Hannan MT, Wilson PWF, Ordovas JM, Schaefer EJ et al. Absence of linkage for bone mineral density to chromosome 12q12-14 in the region of the vitamin D receptor gene. *Calcif Tissue Int* 2000; 67: 434-439.

101. Minamitani K, Takahashi Y, Minagawa M, Yasuda T, Niimi H. Difference in height associated with a translation start site polymorphism in the vitamin D receptor gene. *Pediatr Res* 1998; 44: 628-632.
102. Matkovic V, Ilich JZ, Klisovic D, Skugor M, Badenhop N, An B et al. Vitamin-D-receptor gene (VDR) polymorphism differentiated insulin-like growth factor (IGF-I) and body composition during growth. *J Bone Miner Res* 1996; 11: S209.
103. Specker BL, Williams LA, Kalkwarf H, Langland C, Ho M, Hess H et al. Vitamin D receptor genotype and its relation to bone growth and bone mineralization in infants 3 to 12 months of age. *J Bone Min Res* 1995; 10 (suppl 1): S185.
104. Klisovic D, Young AP, Ilich JZ, Skugor M, Badenhop N, Matkovic V. Vitamin D receptor gene polymorphism (VDR) and bone mineral density (BMD) in prepubertal females. *J Bone Miner Res* 1995; 10 (suppl 1): S189.
105. Ferrari SL, Rizzoli R, Theintz G, Slosman DO, Bonjour JP. Vitamin D-receptor (VDR) gene polymorphisms and the effects of calcium supplementation on bone mass accumulation in prepubertal girls. *J Bone Miner Res* 1995; 10 (suppl 1): S187.
106. Sáinz J, Van Tornout JM, Loro ML, Sayre J, Roe TF, Gilsanz V. Vitamin D-receptor gene polymorphisms and bone density in prepubertal American girls of Mexican descent. *N Engl J Med* 1997; 337: 77-82.
107. Carling T, Kindmark A, Hellman P, Holmberg L, Akerstrom G, Rastad J. Vitamin D receptor alleles b, a and T: risk factors for sporadic hyperparathyroidism (HPT) but not HPT of uremia or MEN 1. *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 231: 329-332.
108. Carling T, Kindmark A, Hellman P, Lundgren E, Ljunghall S, Rastad J et al. Vitamin D receptor genotypes in primary hyperparathyroidism. *Nature Med* 1995; 1: 1309-1311.
109. Carling T, Ridefelt P, Hellman P, Rastad J, Akerström G. Vitamin D receptor polymorphisms correlate to parathyroid cell function in primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1772-1775.
110. Carling T, Rastad J, Akerström G, Westin G. Vitamin D receptor (VDR) and parathyroid hormone messenger ribonucleic acid levels correspond to polymorphic VDR alleles in human parathyroid tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2255-2259.
111. Torres A, Machado M, Concepción MT, Martín N, Lorenzo V, Hernández D et al. Influence of vitamin D receptor genotype on bone mass changes after renal transplantation. *Kidney Intern* 1996; 50: 1726-1733.
112. Fernández E, Fibla J, Betriu A, Piulats JM, Almirall J, Montoliu J. Association between vitamin D receptor gene polymorphism and relative hypoparathyroidism in patients with chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 1546-1552.
113. Yokoyama K, Shigematsu T, Tsukada T, Ogura Y, Takemoto F, Hara S et al. Apa I polymorphism in the vitamin D receptor gene may affect the parathyroid response in Japanese with end-stage renal disease. *Kidney Int* 1998; 53: 454-458.
114. Ingles SA, Ross RK, Yu MC, Irvine RA, La Pera G, Haile RW et al. Association of prostate cancer risk with genetic polymorphisms in vitamin D receptor and androgen receptor. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 166-170.
115. Feldman D. Androgen and vitamin D receptor gene polymorphisms: the long and short of prostate cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 109-111.
116. Taylor JA, Hirvonen A, Watson M, Pittman G, Mohler JL, Bell DA. Association of prostate cancer with vitamin D receptor gene polymorphism. *Cancer Res* 1996; 56: 4108-4110.
117. Ingles SA, Ross RW, Yu MC, Irvine RA, La Pera G, Haile RW et al. Association of prostate cancer risk with vitamin D receptor and androgen receptor genetic polymorphisms. *J Natl Cancer Inst* 1997; 89: 166-170.
118. Ingles S, Haile R, Henderson B, Kolonel L, Coetzee G. Association of vitamin D receptor genetic polymorphism with breast cancer risk in african-american and hispanic women. En: Norman A, Bouillon R, Thomasset M (eds.). *Vitamin D: Chemistry, Biology and Clinical Applications of the Steroid Hormone*. USA: University of California, Printing and Re-reprographics, Riverside, CA; 813-814.
119. Ingles SA, Coetzee GA, Ross RK, Henderson BE, Kolonel LN, Corcitto L et al. Association of prostate cancer with vitamin D receptor haplotypes in African-Americans. *Cancer Res* 1998; 58: 1620-1623.
120. Ma J, Stampfer MJ, Gann PH, Hough HL, Giovannucci E, Kelsey KT et al. Vitamin D receptor polymorphisms, circulating vitamin D metabolites, and risk of prostate cancer in United States physicians. *Cancer Epidemiol Biom Prev* 1998; 7: 385-390.
121. Ruggiero M, Pacini S, Aterini S, Fallai C, Ruggiero C, Pacini P. Vitamin D receptor gene polymorphism is associated with metastatic breast cancer. *Oncol Res* 1998; 10: 43-46.
122. Turner RT, Riggs BL, Spelsberg TC. Skeletal effects of estrogen. *Endocr Rev* 1994; 15: 275-300.
123. Korach KS. Insights from the study of animals lacking functional estrogen receptor. *Science* 1994; 266: 1524-1527.
124. Smith EP, Boyd J, Frank GR, Takahashi H, Cohen RM, Specker B et al. Estrogen resistance caused by a mutation in the estrogen-receptor gene in a man. *N Engl J Med* 1994; 331: 1056-1061.
125. Morishima A. Aromatase deficiency in the male: The physiologic role of estrogens. *Clin Endocrinol J* 1996; 44: 65-74.
126. MacGillivray MH, Morishima A, Conte F, Grumbach M, Smith EP. Pediatric endocrinology update: An overview. The essential roles of estrogens in pubertal growth, epiphyseal fusion and bone turnover: Lessons from mutations in the genes for aromatase and the estrogen receptor. *Horm Res* 1998; 49 (suppl 1): 2-8.
127. Bilezikian JP, Morishima A, Bell J, Grumbach MM. Brief report: Increased bone mass as a result of estrogen therapy in a man with aromatase deficiency. *N Engl J Med* 1998; 339: 599-603.
128. Hoshino S, Inoue S, Hosoi T, Saito T, Ikegami A, Kaneki M et al. Demonstration of isoforms of the estrogen receptor in the bone tissues and in osteoblastic cells. *Calcif Tissue Int* 1995; 57: 466-468.
129. Sano M, Inoue S, Hosoi T, Ouchi Y, Emi M, Shiraki M et al. Association of estrogen receptor dinucleotide repeat polymorphism with osteoporosis. *Biochem Biophys Res Com* 1995; 217: 378-383.

130. Van Leuwen JPTM, Uitterlinden AG, Burger H, Huang Q, Birkenhäger JC, Pols HAP. Estrogen receptor genotypes and bone mineral density: the Rotterdam study. En: Papapoulos SE, Lips P, Johnston CC, Delmas PD (eds.). *Osteoporosis* 1996. Elsevier Science BV; 1996. p. 171-173.
131. Kobayashi S, Inoue S, Hosoi T, Ouchi Y, Shiraki M, Orimo H. Association of bone mineral density with polymorphisms of the estrogen receptor gene. *J Bone Miner Res* 1996; 11: 306-311.
132. Mahonen A, Turunen AM, Kroger H, Maenpää PH. Estrogen receptor gene polymorphism is associated with bone mineral density in perimenopausal Finnish women. *J Bone Miner Res* 1997; 12 (Suppl 1): T614.
133. Langdahl BL, Lokke E, Carstens M, Eriksen EF. Polymorphisms in the estrogen receptor gene show different distributions in osteoporotic patients and normal controls. *J Bone Miner Res* 1997; 12 (Suppl 1): S255.
134. Willing M, Sowers M, Aron D, Clark MK, Burns T, Bunten C et al. Bone mineral density and its change in white women: estrogen and vitamin D receptor genotypes and their interaction. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 695-705.
135. Harada N, Utsumi T, Takagi Y. Tissue-specific expression of the human aromatase cytochrome P450 gene by alternative use of multiple exons I and promoters, and switching of tissue-specific exons I in carcinogenesis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 11312-11316.
136. Nawata H, Tanaka S, Takayanagi R, Sakai Y, Yanase T, Iku-yama S et al. Aromatase in bone cell: association with osteoporosis in postmenopausal women. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1995; 53: 165-174.
137. Ogawa S, Hosoi T, Shiraki M, Orimo H, Emi M, Muramatsu M et al. Association of estrogen receptor β gene polymorphism with bone mineral density. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 269: 537-541.
138. Spotila LD, Constantinou CD, Sereda L, Ganguly A, Riggs BL, Prockop DJ. Mutation in a gene for type I procollagen (COL1A2), in a woman with postmenopausal osteoporosis: evidence for phenotypic and genotypic overlap with mild osteogenesis imperfecta. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 5423-5427.
139. Spotila LD, Colige A, Sereda L, Constantinos-Deltas CD, Whyte MP, Riggs BL et al. Mutation analysis of coding sequences for type I procollagen in individuals with low bone density. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 923-932.
140. Shapiro JR, Stover ML, Burn VE, McKinstry MB, Burshell AL, Chipman SD et al. An osteopenic nonfracture syndrome with features of mild osteogenesis imperfecta associated with the substitution of a cysteine for glycine at triple helix position 43 in the pro α 1(I) chain of type I collagen. *J Clin Invest* 1992; 89: 567-573.
141. Spotila LD, Caminis J, Devoto M, Shimoya K, Sereda L, Ott J et al. Osteopenia in 37 members of seven families: analysis based on a model of dominant inheritance. *Molec Med* 1996; 2: 313-324.
142. Grant SFA, Reid DM, Blake G, Herd R, Fogelman I, Ralston SH. Reduced bone density and osteoporosis associated with a polymorphic Sp1 binding site in the collagen type I α 1 gene. *Nature Genet* 1996; 14: 203-205.
143. Langdahl BL, Ralston SH, Grant SFA, Eriksen EF. An Sp1 binding site polymorphism in the COL1A1 gene predicts osteoporotic fractures in both men and women. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1384-1389.
144. Roux C, Dougados M, Abel L, Mercier G, Lucotte G. Association of a polymorphism in the collagen I α 1 gene with osteoporosis in French women. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 187-188.
145. Uitterlinden AG, Burger H, Huang WJ, Yue F, McGuigan FEA, Grant SFA et al. Relation of alleles of the collagen type I α 1 gene to bone density and risk of osteoporotic fractures in postmenopausal women. *N Engl J Med* 1998; 338: 1016-1021.
146. Beavan S, Prentice A, Dibba B, Yan L, Cooper C, Ralston SH. Polymorphism of the collagen type I α 1 gene and ethnic differences in hip-fracture rates. *N Engl J Med* 1998; 339: 351-352.
147. Garnero P, Borel O, Grant SFA, Ralston SH, Delmas PD. Collagen Ia1 Sp1 polymorphism, bone mass, and bone turnover in healthy French premenopausal women: the OFELY study. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 813-817.
148. Hampson G, Evans C, Pettit RJ, Evans WD, Woodhead SJ, Peters JR et al. Bone mineral density, collagen type 1 α 1 genotypes and bone turnover in premenopausal women with diabetes mellitus. *Diabetologia* 1998; 41: 1314-1320.
149. Bonewald LF, Mundy GR. Role of transforming growth factor-beta in bone remodeling. *Clin Orthop* 1990; 250: 261-276.
150. Mundy GR, Bonewald LF. Transforming growth factor beta. En: Gowen M (ed.). *Cytokines and Bone Metabolism*. Boca Raton, FL: CRC; 1992. p. 93-107.
151. Janssens K, Gershoni-Baruch R, Guanabens N et al. Mutations in the latency-associated peptide of TGF β -1 cause Camurati-Engelmann disease. *Nat Genet* 2000; 26: 19.
152. Langdahl BL, Knudsen JY, Jensen HK, Gregersen N, Eriksen EF. A sequence variation: 713-8delC in the transforming growth factor-beta 1 gene has higher prevalence in osteoporotic women than in normal women and is associated with very low bone mass in osteoporotic women and increased bone turnover in both osteoporotic and normal women. *Bone* 1997; 20: 289-294.
153. Yamada Y, Miyauchi A, Goto J, Takagi Y, Okuizumi H, Kanematsu M et al. Association of a polymorphism of the transforming growth factor- β 1 gene with genetic susceptibility to osteoporosis in postmenopausal Japanese women. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1569-1576.
154. Keen RW, Snieder H, Molloy H, Daniels J, Chiano M, Gibson F et al. Evidence of association and linkage disequilibrium between a novel polymorphism in the transforming growth factor β 1 gene and hip bone mineral density: a study of female twins. *Rheumatology* 2001; 40: 48-54.
155. Bowcock AM, Ray A, Erlich H, Sehgal PB. Rapid detection and sequencing of alleles in the 3' flanking region of the interleukin-6 gene. *Nucl Acid Res* 1989; 17: 6855-6864.
156. Murray RE, McGuigan F, Grant SF, Reid DM, Ralston SH. Polymorphisms of the interleukin-6 gene are associated with bone mineral density. *Bone* 1997; 21: 89-92.
157. Ota N, Hunt SC, Nakajima T, Suzuki T, Hosoi T, Orimo H et al. Linkage of interleukin 6 locus to human osteopenia by sibling pair analysis. *Hum Genet* 1999; 105: 253-257.
158. Takacs I, Koller DL, Peacock M, Christian JC, Evans WE, Hui SL et al. Sib pair linkage and association studies between

- en bone mineral density and the interleukin-6 gene locus. *Bone* 2000; 27: 169-173.
159. Ferrari SL, Garnero P, Emond S, Montgomery H, Humphries SE, Greenspan SL. A functional polymorphic variant in the interleukin-6 gene promoter associated with low bone resorption in postmenopausal women. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 196-201.
 160. Moore EE, Kuestner RE, Stropp SD, Grant FJ, Matthewes SL, Brady CL et al. Functionally different isoforms of the human calcitonin receptor result from alternative splicing of the gene transcript. *Mol Endocrinol* 1995; 9: 959-968.
 161. Gorn AH, Rudolph SM, Flannery MR, Morton CC, Wermowicz S, Wang JT et al. Expression of two human skeletal calcitonin receptor isoforms cloned from a giant cell tumor of bone. *J Clin Invest* 1995; 95: 2680-2691.
 162. Nakamura M, Zhang ZQ, Shan L, Hisa T, Sasaki M, Tsukino R et al. Allelic variants of human calcitonin receptor in the Japanese population. *Hum Genet* 1997; 99: 38-41.
 163. Masi L, Becherini L, Gennari L, Colli E, Mansani R, Falchetti A et al. Allelic variants of human calcitonin receptor: distribution and association with bone mass in postmenopausal women. *Biochem Biophys Res Com* 1998; 245: 622-626.
 164. Masi L, Becherini L, Colli E, Gennari L, Mansani R, Falchetti A et al. Polymorphisms of the calcitonin receptor gene are associated with bone mineral density in postmenopausal Italian women. *Biochem Biophys Res Com* 1998; 248: 190-195.
 165. Osawa M, Umetsu K, Ohki T, Nahasawa T, Suzuki T, Takeichi S. Molecular evidence for human alpha 2-HS glycoprotein (AHSG) polymorphism. *Hum Genet* 1997; 99: 18-21.
 166. Eichner JE, Cauley JA, Ferrell RE, Cummings SR, Kuller LH. Genetic variation in two bone-related proteins: Is there an association with bone mineral density or skeletal size in postmenopausal women? *Genet Epidemiol* 1992; 9: 177-184.
 167. Dickson IR, Gwilliam R, Arora M. Lumbar vertebral and femoral neck bone mineral density are higher in postmenopausal women with the alpha 2HS-glycoprotein 2 phenotype. *Bone Miner* 1994; 24: 181-188.
 168. Zmuda JM, Eichner JE, Ferrell RE, Bauer DC, Kuller LH, Cauley JA. Genetic variation in alpha 2HS-glycoprotein is related to calcaneal broadband ultrasound attenuation in older women. *Calcif Tissue Int* 1998; 63: 5-8.
 169. Dohi Y, Iki M, Ohgushi H, Gojo S, Tabata S, Kajita E et al. A novel polymorphism in the promoter region for the human osteocalcin gene: The possibility of a correlation with bone mineral density in postmenopausal Japanese women. *J Bone Miner Res* 1998; 13: 1633-1639.
 170. Raymond MH, Schutte BC, Torner JC, Burns TL, Willing MC. Osteocalcin: genetic and physical mapping of the human gene BGLAP and its potential role in postmenopausal osteoporosis. *Genomics* 1999; 60: 210-217.
 171. Cole DEC, Peltekova VD, Rubin LA, Hawker GA, Vieth R, Liew CC et al. Genetic determinants of serum calcium: Potential roles for the A986S and R990G polymorphisms of the calcium-sensing receptor (CASR) gene. *J Bone Miner Res* 1997; 12 (S1): 257.
 172. Tsukamoto K, Orimo H, Hosoi T, Miyao M, Ota N, Nakajima T et al. Association of bone mineral density with polymorphism of the human calcium-sensing receptor locus. *Calcif Tissue Int* 2000; 66: 181-183.
 173. Keen RW, Woodford-Richens KL, Major PJ, Lanchbury JS, Spector TD. Early menopausal bone loss at the spine is associated with polymorphism at the interleukin 1 receptor antagonist locus. *J Bone Miner Res* 1997; 12 (S1): 256.
 174. Keen RW, Woodfordrichens KL, Lanchbury JS, Spector TD. Allelic variation at the interleukin-1 receptor antagonist gene is associated with early postmenopausal bone loss at the spine. *Bone* 1998; 23: 367-371.
 175. Langdahl BL, Lokke E, Carstens M, Stenkjaer LL, Eriksen EF. Osteoporotic fractures are associated with an 86-base pair repeat polymorphism in the interleukin-1-receptor antagonist gene but not with polymorphisms in the interleukin-1 β gene. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 402-414.
 176. Han KO, Moon IG, Coi JT, Chung HY, Yoon HK, Min HK et al. Association study of bone density and bone turnover with polymorphism of interleukin-1 receptor antagonist gene in Korean postmenopausal women. *J Bone Miner Res* 1997; 12 (S1): 256.
 177. Takacs I, Vargha P, Speer G, Nagy Z, Lakatos P. Lack of association between interleukin-1 receptor antagonist gene polymorphism and bone mineral density in Hungarian postmenopausal women. *Bone* 2000; 27: 559-562.
 178. Fujisawa T, Ikegami H, Kawaguchi Y, Ogihara T. Meta-analysis of the association of Trp64Arg polymorphism of β_3 -adrenergic receptor gene with body mass index. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2441-2444.
 179. Matkovic V, Skugor M, Ilich JZ, Klisovic D, Badenhop NE, Nagode LA et al. Serum leptin and β_3 -adrenergic-receptor gene (β ARG) polymorphism in osteoarthritic (OA) and osteoporotic (OP) patients. *J Bone Miner Res* 1997; 12 (S1): 257.
 180. Shiraki M, Shiraki Y, Aoki C, Hosoi T, Inoue S, Kaneki M et al. Association of bone mineral density with apolipoprotein E phenotype. *J Bone Miner Res* 1997; 12: 1438-1445.
 181. Heikkinen AM, Kröger H, Niskanen L, Komulainen MH, Ryyänänen M, Parviainen MT et al. Does apolipoprotein E genotype relate to BMD and bone markers in postmenopausal women? *Maturitas* 2000; 34: 33-41.
 182. Salamone LM, Cauley JA, Zmuda J, Pasagian-Macaulay A, Epstein RS, Ferrell RE et al. Apolipoprotein E gene polymorphism and bone loss: estrogen status modifies the influence of apolipoprotein E on bone loss. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 308-314.
 183. Rosen CJ, Kurkland ES, Vereault D, Adler RA, Rackoff PJ, Craig WY et al. Association between serum insulin growth factor-I (IGF-I) and a simple sequence repeat in IGF-I gene: implications for genetic studies of bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2286-2290.
 184. Miyao M, Hosoi T, Inoue S, Hoshino S, Shiraki M, Orimo H et al. Polymorphism of insulin-like growth factor I gene and bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 1998; 63: 306-311.
 185. Takacs I, Koller DL, Peacock M, Christian JC, Hui SL, Conneally PM et al. Sibling pair linkage and association studies between bone mineral density and the insulin-like growth factor I gene locus. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 4467-4471.
 186. Huizenga NATM, Koper JW, De Lange P, Pols HAP, Stolk RP, Burger H et al. A polymorphism in the glucocorticoid re-

- ceptor gene may be associated with an increased sensitivity to glucocorticoids in vivo. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 144-151.
187. Masi L, Becherini L, Gennari L, Amedei A, Colli E, Falchetti A et al. Polymorphism of the aromatase gene in postmenopausal Italian women: distribution and correlation with bone mass and fracture risk. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 2263-2269.
 188. Duncan EL, Brown MA, Sinsheimer J, Bell J, Carr AJ, Wordsworth BP et al. Suggestive linkage of the parathyroid receptor type 1 to osteoporosis. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1993-1999.
 189. Spotila LD, Rodríguez H, Koch M, Adams K, Caminis J, Tenenhouse HS et al. Association of a polymorphism in the TNFR2 gene with low bone mineral density. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 1376-11383.
 190. Miyao M, Morita H, Hosoi T, Kurihara H, Inoue S, Hoshino S et al. Association of methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) polymorphism with bone mineral density in postmenopausal Japanese women. *Calcif Tissue Int* 2000; 66: 190-194.
 191. Urano T, Hosoi T, Shiraki M, Toyoshima H, Ouchi Y, Inoue S. Possible involvement of the p57^{Kip2} gene in bone metabolism. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 269: 422-426.
 192. Arko B, Prezelj J, Komel R, Kocijancic A, Hudler P, Marc J. Sequence variations in the osteoprotegerin gene promoter in patients with postmenopausal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4080-4084.
 193. Langdahl BL, Carstens M, Stenkjaer L, Eriksen EF. Polymorphisms in the osteoprotegerin gene are associated with osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res* 2002; 17: 1245-1255.
 194. Tsuji S, Munkhbat B, Hagihara M, Tsuritani I, Abe H, Tsuji K. HLA-B*07 and DRB*01 haplotype as a genetic marker for peak bone mass in Japanese women. *J Bone Miner Res* 1997; 12 (S1): 494.
 195. Tsuji S, Munkhbat B, Hagihara M, Tsuritani I, Abe H, Tsuji K. HLA-A-A*24-B*07-DRB1*01 haplotype implicated with genetic disposition of peak bone mass in healthy young Japanese women. *Hum Immunol* 1998; 59: 243-249.
 196. Gong Y, Vikkula M, Boon L, Liu J, Beighton P, Ramesar R et al. Osteoporosis-pseudoglioma syndrome, a disorder affecting skeletal strength and vision, is assigned to chromosome region 11q12-13. *Am J Hum Genet* 1996; 59: 146-151.
 197. Johnson ML, Gong G, Kimberling W, Recker SM, Kimmel DB, Recker RR. Linkage of a gene causing high bone mass to human chromosome 11 (11q12-13). *Am J Hum Genet* 1997; 60: 1326-1332.
 198. Devoto M, Shimoya K, Caminis J, Ott J, Tenenhouse A, Whyte MP et al. First-stage autosomal genome screen in extended pedigrees suggests genes predisposing to low bone mineral density on chromosomes 1p, 2p and 4q. *Eur J Hum Genet* 1998; 6: 151-157.
 199. Little RD, Carulli JP, Del Maestro RG, Dupuis J, Osborne M, Folz C et al. A mutation in the LDL receptor-related protein 5 gene results in the autosomal dominant high-bone mass trait. *Am J Hum Genet* 2001; 70: 11-19.
 200. Gong Y, Slee RB, Fukai N, Rawadi G, Roman-Roman S, Reginato AM et al. LDL receptor-related protein 5 (LRP5) affects bone accrual and eye development. *Cell* 2001; 107: 513-523.

Ejercicio físico y masa ósea en adolescentes deportistas

M.T. Muñoz¹, V. Barrios¹, G. Garrido², J. Argente¹

¹Sección de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Madrid.

²Instituto Nacional de Educación Física. Departamento de Rendimiento Humano. Madrid.

Palabras Clave: Masa ósea. Ejercicio físico. Adolescentes deportistas.

La participación en competiciones deportivas a menudo comienza durante la niñez. Este hecho favorece el desarrollo armónico del niño, potencia su integración social y mejora sus habilidades psicomotoras. Los jóvenes deportistas pueden beneficiarse del ejercicio si consumen dietas equilibradas en energía y nutrientes. Su rendimiento físico puede verse comprometido si no están bien informados sobre las cantidades y los tipos de comida y bebida que deberían ingerir para realizar la actividad física específica^(1,2).

Es muy importante que todas las poblaciones pediátricas lleguen a la tercera década de la vida con un nivel adecuado de masa ósea, para prevenir el desarrollo posterior de osteoporosis. La nutrición, el ejercicio y el desarrollo puberal tienen efectos diferenciados pero sinérgicos sobre la adquisición de la masa ósea⁽³⁾.

FACTORES NUTRICIONALES

Los factores nutricionales son importantes como reguladores de la masa ósea, a través de distintos mecanismos: proporciona vitaminas, sales minerales de calcio, fósforo y magnesio, interacciona con hormonas y factores locales de crecimiento para la mineralización y crecimiento del hueso, y aporta nutrientes energéticos y plásticos necesarios para la síntesis de la matriz del cartílago y del hueso^(4,5).

El aporte nutricional en los deportistas es determinante para su rendimiento profesional. Dicho aporte pudiera verse comprometido si no están bien informados sobre las dietas equilibradas en energía y nutrientes. Muchos factores intervienen en que sus dietas sean inadecuadas; entre ellos, la falta de controles y asesoramiento apropiado⁽⁶⁾.

Las necesidades energéticas de los deportistas infantiles y juveniles no han sido muy estudiadas. Los deportistas más jóvenes difieren de los de edades superiores en cuanto a sus necesidades específicas, ya que necesitan un mayor consumo de proteínas por kilogramo de peso corporal; además, aquéllos utilizan como combustible un mayor porcentaje de grasa durante el entrenamiento^(7,8).

Nuestro grupo ha analizado la dieta de estudiantes adolescentes de los dos últimos cursos del conservatorio de danza clásica, gimnastas de rítmica, deportistas de triatlón y jóvenes sedentarias (grupo control), mediante encuestas de registro de alimentos consumidos durante cinco días⁽⁹⁾. Se comprobó que el grupo de bailarinas, gimnastas y controles consumieron dietas hipoenergéticas (Tabla 1) con respecto a las recomendaciones de la RDA⁽¹⁰⁾ para esa edad. Dicha energía procedía sobre todo de los hidratos de carbono en el grupo que entrenaba resistencia (triatlón), al igual que el grupo de bailarinas y gimnastas, aunque con menor aporte. En las sedentarias el aporte se hacía a expensas de las grasas. En todas las deportistas el consumo de proteínas fue adecuado.

En niños y adolescentes temerosos de ser obesos se ha detectado que restringen las calorías de la dieta. Igualmente ocurre en determinados deportes como la gimnasia rítmica, el patinaje artístico, el ballet clásico o la lucha; en éstos, cuyas exigencias de control del peso llevan aparejadas a menudo consumos energéticos fuera de control, se observan dietas deficientes en algún macronutriente o micronutriente^(11,12).

El consumo de dietas bajas en energía conducirá de manera inevitable a deficiencias nutricionales, entre ellas de calcio. Esto dará lugar a una alta incidencia de fracturas de estrés cuando el aporte de este elemento en la dieta es deficitario⁽¹³⁾. Para deportistas de alto nivel una ingesta deficitaria de calcio conlleva mayor riesgo de fracturas, ya que en la adolescencia el consumo de calcio es necesario para conseguir un pico máximo de mineralización ósea. Por es-

Correspondencia: Dra. María Teresa Muñoz Calvo. Sección de Endocrinología. Hospital Infantil Universitario Niño Jesús. Avda. Menéndez Pelayo, 65. 28009 Madrid.

Recibido: Diciembre 2002

TABLA 1. Ingesta y distribución de la energía diaria consumida por la dieta.

	Ballet (n = 22)	Gimnastas (n = 12)	Triatletas (n = 23)	Controles (n = 31)
Aporte de energía (kcal/día)	1946 ± 639	1828 ± 505	2217 ± 364	1977 ± 315
% RDA	88	83	100	90
% de proteínas	18	19	15	16
% de grasas	36	40	34	43
% de HC	45	40	50	40

ta razón, algunos autores recomiendan suplementación con calcio en adolescentes deportistas⁽¹⁴⁾. Sin embargo, existen más factores que intervienen en la mineralización ósea, como son: la edad, el índice de masa corporal, el desarrollo puberal, el tipo de hueso cortical o trabecular, el ejercicio físico y las características del mismo, y la presencia de alteraciones menstruales⁽¹⁵⁾. La deficiencia de calcio en la dieta está ampliamente descrita⁽¹⁶⁾, y dependiendo del ejercicio físico realizado tendrá más o menos repercusiones. Por tanto, es imprescindible un adecuado asesoramiento nutricional. De ahí que se haya recomendado el aporte de calcio en cantidades mayores de 1.500 mg/día para los colectivos de mujeres que presenten alteraciones menstruales o trastornos del comportamiento alimentario (TCA)⁽¹⁷⁾. En nuestro estudio, las gimnastas presentaron un consumo adecuado de calcio, siendo deficitarias en el resto de los grupos. El aporte de vitamina D fue normal en todos los grupos⁽⁹⁾.

Existe una alta incidencia de TCA en determinados grupos de deportistas jóvenes. Este tipo de comportamiento, con la inducción del vómito o la utilización de laxantes o diuréticos con el objetivo de perder peso, es muy peligroso cuando las exigencias de control de éste en el deporte practicado son estrictas. La prevalencia de TCA en deportistas de alto nivel y, en concreto, las formas subclínicas de anorexia, no está claramente establecida⁽¹⁸⁾. La mayoría de los estudios en los que se ha analizado el aporte energético que realizan las deportistas de alto nivel indica ingestas calóricas bajas, especialmente en aquellas que realizan deportes en los que el peso corporal bajo puede suponer una cierta ventaja⁽¹⁸⁾.

Por lo tanto, es necesario realizar un adecuado asesoramiento nutricional durante la adolescencia y, especialmente, en niñas que realizan ejercicio físico intenso, con el fin de mejorar el rendimiento deportivo, y evitar consecuencias de una dieta inadecuada como la malnutrición, la alteración de la mineralización ósea y el mayor riesgo de fracturas, las alteraciones menstruales y los trastornos de la conducta alimentaria.

DENSIDAD MINERAL ÓSEA

El ejercicio constituye probablemente el estímulo más importante en el crecimiento y remodelación del hueso, contribuyendo además la presión y la tensión muscular. Por el contrario, la ausencia de estos estímulos tendría un efecto

negativo sobre el hueso, con pérdida acelerada del mismo, como se ha descrito en la inmovilización que se produce en ciertas condiciones como la paraplejía, el encamamiento prolongado y los vuelos espaciales, con aparición de trastornos en el metabolismo mineral, y la posibilidad de desarrollar osteoporosis y fracturas⁽¹⁹⁾.

La actividad física contribuye al depósito de sales minerales, a la síntesis del componente orgánico de la matriz trabecular y a optimizar la fuerza y la resistencia del hueso frente a los traumatismos a que está sometido. Los estiramientos que se producen con el ejercicio estimularían la actividad de los osteoblastos y los osteoclastos, para el inicio, tanto de la formación, como de la resorción ósea⁽²⁰⁾.

La actividad física podría contribuir a reducir el riesgo de fractura, mejorando la resistencia y la calidad del hueso, a través de cambios en la arquitectura y características geométricas del mismo (Fig. 1)⁽²¹⁾.

Estudios realizados en niñas premenárquicas y postmenárquicas, que realizaban ejercicio aeróbico varias veces a la semana durante un periodo de nueve meses, mostraron que las premenárquicas tenían un contenido mineral óseo significativamente incrementado en columna lumbar y cuello femoral con respecto a las niñas control. Por el contrario, en el grupo de postmenárquicas, no se demostraron cambios en el contenido mineral óseo. Por consiguiente, el ejercicio antes de la menarquía parece más beneficioso para la adquisición de la masa ósea que después, ocurriendo este hecho principalmente durante el periodo de estirón puberal⁽²²⁾.

Los estudios que sobre densidad mineral ósea (DMO) se han llevado a cabo en deportistas mostraron resultados heterogéneos, posiblemente atribuibles a varias causas: las diferentes técnicas de medición de la masa ósea empleada, el tipo de ejercicio, la intensidad y la duración del entrenamiento, el estado nutricional y la situación hormonal de los deportistas⁽²³⁾. No obstante, la mayoría de los autores encuentran que el contenido mineral óseo suele ser normal en las zonas de carga (columna lumbar y cadera) y variable (normal, aumentada o disminuída) en las zonas sin carga (radio)⁽²⁴⁾.

Estudio de DMO realizados en bailarinas que efectúan ejercicio físico intenso (32 horas/semana) muestran una masa ósea normal en las zonas de carga, pero disminuída (4-6%) en las zonas sin carga pese a tener oligomenorrea⁽²⁵⁾. Se observó que bailarinas que llevaban menos de 40 meses

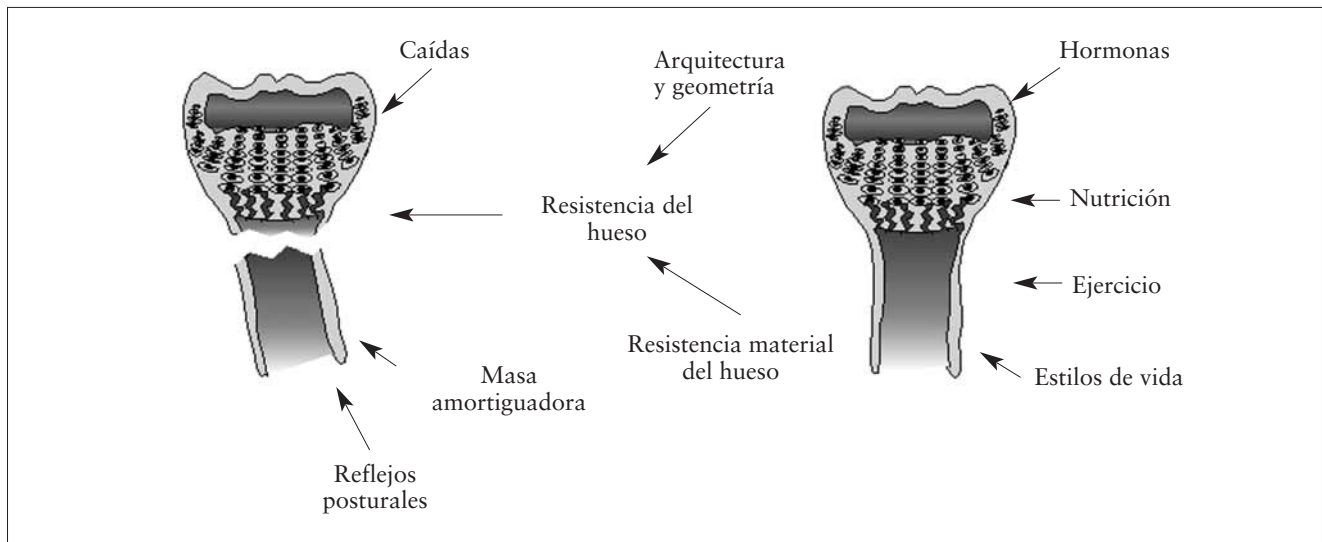


FIGURA 1. Interrelación entre los factores patogénicos y el desarrollo de fracturas osteoporóticas (modificado de Heaney RP,1998).

de amenorrea tenían un 5-7% más elevada la masa ósea en los lugares de carga, pero no se observaban cambios en los lugares sin carga. Por el contrario, las que llevaban más de 40 meses de amenorrea tenían normal la masa ósea en las zonas de carga y disminuida en un 5% en las zonas sin carga. Estudios realizados por nuestro grupo en bailarinas y gimnastas de rítmica demostraron hallazgos similares⁽²⁶⁾. La DMO en las zonas de carga (columna lumbar y cadera) fue similar al grupo control; por el contrario, la DMO en zonas sin carga (antebrazo derecho) fue menor con respecto a los controles. Las que presentaban amenorrea tenían una disminución del contenido mineral óseo en las tres zonas estudiadas, respecto a las que presentaron ciclos menstruales regulares.

Gala et al. sugieren que el ejercicio en ratas ovariectomizadas podría restaurar parcialmente la pérdida de masa ósea en la zona lumbar y femoral, ya que sólo el tratamiento con calcio no obtuvo mejoría en la pérdida de masa ósea⁽²⁷⁾. Sin embargo, la suma del ejercicio físico y la ingesta de calcio produjeron mayores efectos en la DMO. Nguyen et al. consideran que una dieta adecuada de calcio y una actividad física regular desde los primeros años de vida, podrían reducir el riesgo de osteoporosis y proporcionar mejor calidad de vida en la época adulta⁽²⁸⁾.

Las alteraciones en la DMO observadas en este tipo de deportistas podrían estar relacionadas con el bajo aporte energético, frecuentemente acompañado de la escasa ingesta de calcio y vitamina D, habituales en este tipo de deportistas, donde un peso reducido puede representar una ventaja deportiva. Sin duda, el hipostrogenismo es también un factor crucial, dado que las alteraciones son más frecuentes en las deportistas amenorreicas. No obstante, también son éstas, probablemente, las que asocian un componente más importante de subnutrición, por lo que ambos

factores son difíciles de deslindar⁽²⁹⁾. La heterogeneidad en la afectación de las diferentes áreas del esqueleto, menor en las articulaciones que soportan carga, podría estar en relación con diferencias en las respuestas al ejercicio, a la carga (peso corporal) y al hipostrogenismo, en forma de mayor o menor contenido en hueso cortical y trabecular^(30,31). En este sentido, las inserciones musculares que asientan sobre el hueso cortical podrían hacer a éste más sensible a las deformidades del ejercicio y carga y menos al hipostrogenismo, al ser un hueso con bajo *turnover*; por el contrario, el hueso trabecular estaría sometido a menos deformaciones y respondería menos al ejercicio y carga, pero su mayor *turnover* le haría más sensible al hipostrogenismo. Por otro lado, los niveles disminuidos de progesterona podrían contribuir a la disminución de la DMO en deportistas de alta competición⁽³²⁾. Estudios realizados en corredoras de fondo que presentaban ciclos anovulatorios, niveles normales de estrógenos y niveles bajos de progesterona, presentaban una masa ósea disminuida. Todo ello sugiere, que tanto los estrógenos como la progesterona son importantes para el mantenimiento de la masa ósea⁽³³⁾.

La intensidad y el tipo del ejercicio también tienen importantes repercusiones sobre la masa ósea. Así, diferentes estudios⁽³⁴⁾ han demostrado una DMO mayor en las atletas de nivel alto y medio de competición, respecto a las de bajo nivel. El tipo de actividad deportiva no sólo condiciona diferentes modalidades de entrenamiento y grupos musculares implicados, sino también las características físicas y el tipo de nutrición de las deportistas. En este sentido, las nadadoras no necesitan un peso reducido para conseguir mejores rendimientos deportivos, por lo que su nutrición y peso corporal suelen ser mejores que en otro tipo de actividades. En ellas se ha observado un mayor incremento de la DMO en las zonas lumbar y radial que en las corredoras⁽³⁵⁾.

Un aspecto poco conocido, en lo que se refiere al metabolismo óseo en los deportistas, es el estado del remodelado óseo. Aunque en los últimos años los marcadores de formación ósea han mejorado significativamente con la incorporación de mejores técnicas y nuevos marcadores⁽³⁶⁾, éstos apenas han sido aplicados al campo de la medicina deportiva. En un estudio realizado en corredoras de fondo, un grupo con amenorrea de más de cuatro años y otro con ciclos menstruales regulares, se encontró que en las corredoras amenorreicas, tanto los marcadores de formación ósea (osteocalcina, propéptido carboxiterminal del colágeno tipo 1, y la isoenzima ósea de la fosfatasa alcalina), como los de resorción (piridinolina y desoxipiridinolina en orina) estaban disminuidos, mientras que en las corredoras con ciclos regulares, ambos marcadores eran normales⁽³⁷⁾.

Jaffré et al. estudiaron a un grupo de gimnastas de élite prepuberales, y observaron un aumento de la actividad resortiva del hueso y de la DMO. Este hecho implicaría un mayor *turnover* del hueso y un incremento de la masa ósea en estas deportistas⁽³⁸⁾.

Brahm et al. en un grupo de corredoras, observan un incremento de la DMO y una disminución de los marcadores de formación y resorción óseas⁽³⁹⁾. En estudios realizados por nuestro grupo en bailarinas de ballet clásico y gimnastas de rítmica observamos que los marcadores de formación ósea fueron normales y los de resorción, elevados, junto con una disminución de la DMO en antebrazo derecho y normal en zona lumbar y cadera. Esta disminución de la masa ósea podría explicarse, al menos en parte, por un incremento de la resorción ósea⁽⁴⁰⁾.

Finalmente, es preciso tener en consideración que, junto a los factores nutricionales, el hipoestrogenismo interviene activamente en la fisiopatología de los trastornos del metabolismo óseo de las deportistas⁽⁴¹⁾.

EJE DE LA HORMONA DE CRECIMIENTO

La hormona de crecimiento (GH) es uno de los principales reguladores del crecimiento postnatal y del metabolismo intermediario. Este eje es complejo y agrupa la GH con sus proteínas transportadoras (GHBP), los factores de crecimiento semejantes a la insulina (IGFs), y sus proteínas de transporte (IGFBPs), que influyen sobre los niveles séricos de (IGFs) y pueden modular sus actividades biológicas⁽⁴²⁾. La mayoría de los efectos de la GH sobre el anabolismo y las acciones promotoras del crecimiento óseo están mediados por el IGF-I, que actúa como un factor endocrino y paracrino⁽⁴³⁾.

Este eje hormonal es muy sensible a los cambios nutricionales. En efecto, la malnutrición provoca una disminución de los niveles de IGF-I y el mantenimiento de tasas plasmáticas normales de este factor depende esencialmente del aporte proteico⁽⁴⁵⁾. De forma paralela, se han descrito alte-

raciones en las IGFBPs en situaciones de malnutrición. Actualmente, se cree que este mecanismo adaptativo del eje se debe al hipoinsulinismo, como resultado de la disminución de glucosa y aminoácidos. La disminución de los niveles de este factor de crecimiento puede deberse a una resistencia periférica a la acción de la GH, que podría interpretarse como un mecanismo para frenar el crecimiento en una situación de malnutrición⁽⁴⁶⁾.

Asimismo, el ejercicio modifica las concentraciones de la GH y de los componentes periféricos de este sistema, incrementando su actividad y modulando la biodisponibilidad energética⁽⁴⁷⁾. Las alteraciones del eje GH-IGFs observadas en deportistas no pueden atribuirse exclusivamente a la malnutrición, ya que están implicados otros factores, como el hipoestrogenismo o la modalidad del ejercicio realizado. Laughlin y Yen estudiaron el eje de la GH en atletas amenorreicas y otras con ciclos regulares, mostrando en ambos casos un incremento en la secreción espontánea de GH⁽⁴⁸⁾. Sin embargo, las primeras tenían niveles bajos de GHBP y un incremento en la frecuencia de los picos secretores, situación similar a la presentada por pacientes malnutridos, mientras que en las atletas con ciclos regulares los niveles de GHBP eran normales y el incremento en la secreción de GH se debía a una mayor amplitud de los pulsos, lo que se atribuye al ejercicio. Los efectos más llamativos se observan tras la realización de un ejercicio intenso, donde se produce un incremento inmediato de IGF-I, para disminuir a los valores basales una o dos horas después de su realización⁽⁴⁹⁾. Las alteraciones en las proteínas que transportan y modulan las acciones del IGF-I parecen estar relacionadas, al menos en parte, con el mantenimiento de la homeostasis energética. Se ha descrito un incremento de IGFBP-1, proteína estrechamente relacionada con el metabolismo hidrocarbonado, tanto en animales hipoglucémicos tras la realización de un ejercicio físico, como en euglucémicos por la infusión de glucosa y sometidos a la misma actividad, lo que sugiere una posible relación con la movilización del glucógeno hepático que acompaña a una actividad física⁽⁵⁰⁾. Los datos existentes en la literatura sobre la realización de ejercicio físico durante periodos prolongados muestran niveles normales de las IGFBPs y normales o ligeramente elevados de IGF-I, siempre que no exista un aporte nutricional deficiente^(51,52).

La ingesta regula el proceso de mantenimiento de la masa ósea mediante el aporte de nutrientes y sales para la formación de la matriz, así como la síntesis de diferentes hormonas y factores tróficos que condicionan el crecimiento y la mineralización óseos. Asimismo, el ejercicio físico induce cambios hormonales que afectan tanto a la longitud, como a la densidad mineral ósea. Entre los numerosos factores implicados en los procesos de crecimiento longitudinal y mineralización ósea, destacan los IGFs.

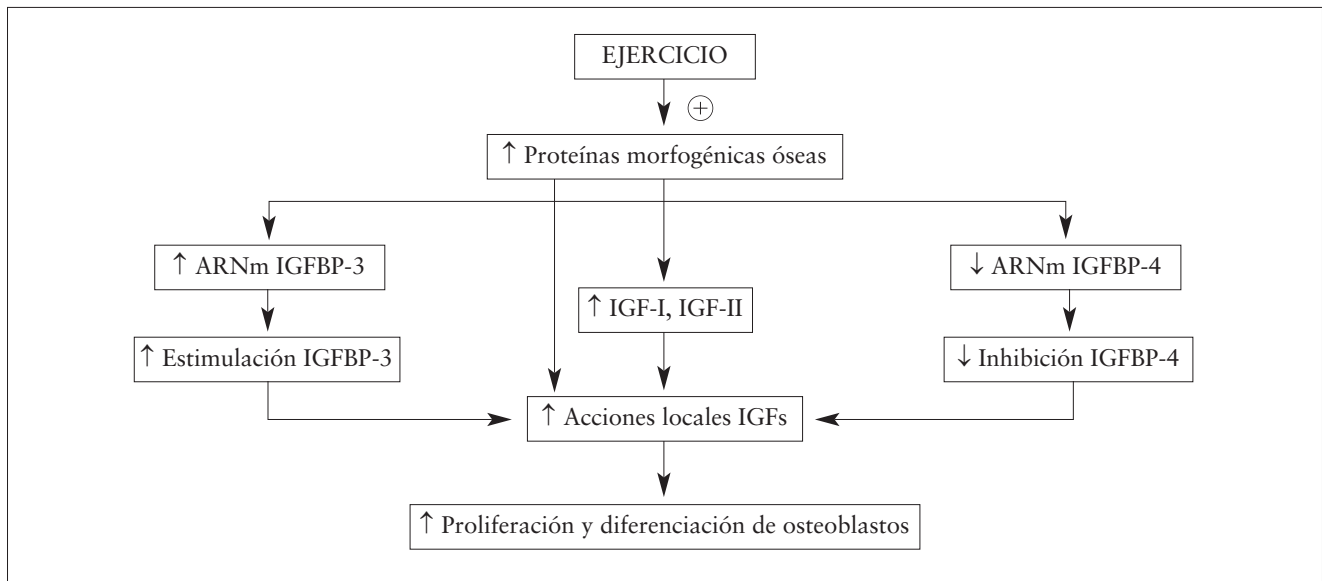


FIGURA 2. Efecto del ejercicio sobre las proteínas morfogénicas óseas y acciones de éstas sobre componentes del sistema IGF en osteoblastos.

El volumen óseo está determinado por el balance entre dos procesos opuestos, la formación por los osteoblastos y la resorción por medio de la actividad osteoclástica, que juntos constituyen lo que es conocido como remodelado óseo. El balance es positivo durante el crecimiento y la pubertad, donde se incrementan las tasas de IGF-I⁽⁵³⁾ y negativo en el envejecimiento o enfermedades como la osteoporosis, en las que disminuyen. Los datos existentes muestran que las acciones locales de los IGFs en el hueso están reguladas por diferentes componentes de este sistema, entre los que se encuentran ambos factores, sus receptores, las IGFBPs y proteasas extracelulares, que modulan sus actividades. El IGF-I incrementa la longitud y la densidad de la masa ósea mediante el aumento de la proliferación ósea, existiendo una correlación directa entre sus niveles circulantes y el crecimiento y densidad óseos⁽⁵⁴⁾. Ebeling et al.⁽⁵⁵⁾ demostraron que la administración de este factor incrementa los marcadores de formación ósea sin modificar los niveles de los de resorción. Asimismo, diferentes factores de crecimiento óseos locales que aumentan tras la realización de ejercicio físico⁽⁵⁶⁾, tales como las proteínas morfogénicas óseas, estimulan la síntesis de la IGFBP-3, que potencia las acciones locales de los IGFs e inhibe la producción de IGFBP-4, que disminuye sus efectos⁽⁵⁷⁾. Como consecuencia, se activa la proliferación y diferenciación de las células osteoblásticas (Fig. 2).

PEPTIDOS REGULADORES DEL APETITO: GHRELINA Y LEPTINA

La ghrelina, aislada inicialmente en el estómago⁽⁵⁸⁾, se ha detectado en el hipotálamo y en la hipófisis, y estimula la liberación de GH, así como de otras hormonas hipofisarias⁽⁵⁹⁾. Por otra parte, está implicado en la homeostasis energética a través de una regulación hipotalámica, habiéndose descrito un aumento de la ingesta tras su administración⁽⁶⁰⁾, y su inyección intracerebroventricular incrementa la expresión de este neuropéptido⁽⁶¹⁾. Otros datos que apoyan la implicación de esta molécula en los trastornos nutricionales es el aumento de sus niveles plasmáticos en pacientes con anorexia nerviosa y su decremento en sujetos obesos⁽⁶²⁾, así como la existencia de mutaciones en sujetos extremadamente obesos⁽⁶³⁾.

Actualmente no existen evidencias sobre modificaciones en los niveles plasmáticos de ghrelina tras un ejercicio intenso, que provoca una estimulación de la secreción de GH⁽⁶⁴⁾. Sin embargo, esto no excluye un papel local de la ghrelina, ya que no se conoce si existe una elevación de las concentraciones locales de este péptido en la hipófisis⁽⁶⁵⁾, que pueda incrementar la secreción de GH. Otros datos indirectos sugieren un papel de la ghrelina sobre la liberación de GH tras un ejercicio intenso, ya que tras la inhibición de la actividad de la somatostatina hipotalámica, el incremento en la secreción de GH puede explicarse por un efecto de este nuevo péptido⁽⁶⁶⁾. Tampoco se han descrito efectos directos de la ghrelina sobre el hueso, pero existen indicios que apuntan a un efecto positivo sobre el metabolismo óseo. Así, en el hombre el tratamiento con secretagogos de la GH modifica los marcadores de recambio óseo e incrementa la velocidad de crecimiento en niños con talla baja. Respecto al contenido mineral óseo, los datos presentes en la literatura muestran un incremento tras la administración de estos secretagogos en animales de experimentación⁽⁶⁷⁾.

Por otra parte, la leptina, hormona sintetizada por los adipocitos y que actúa regulando los depósitos grasos por

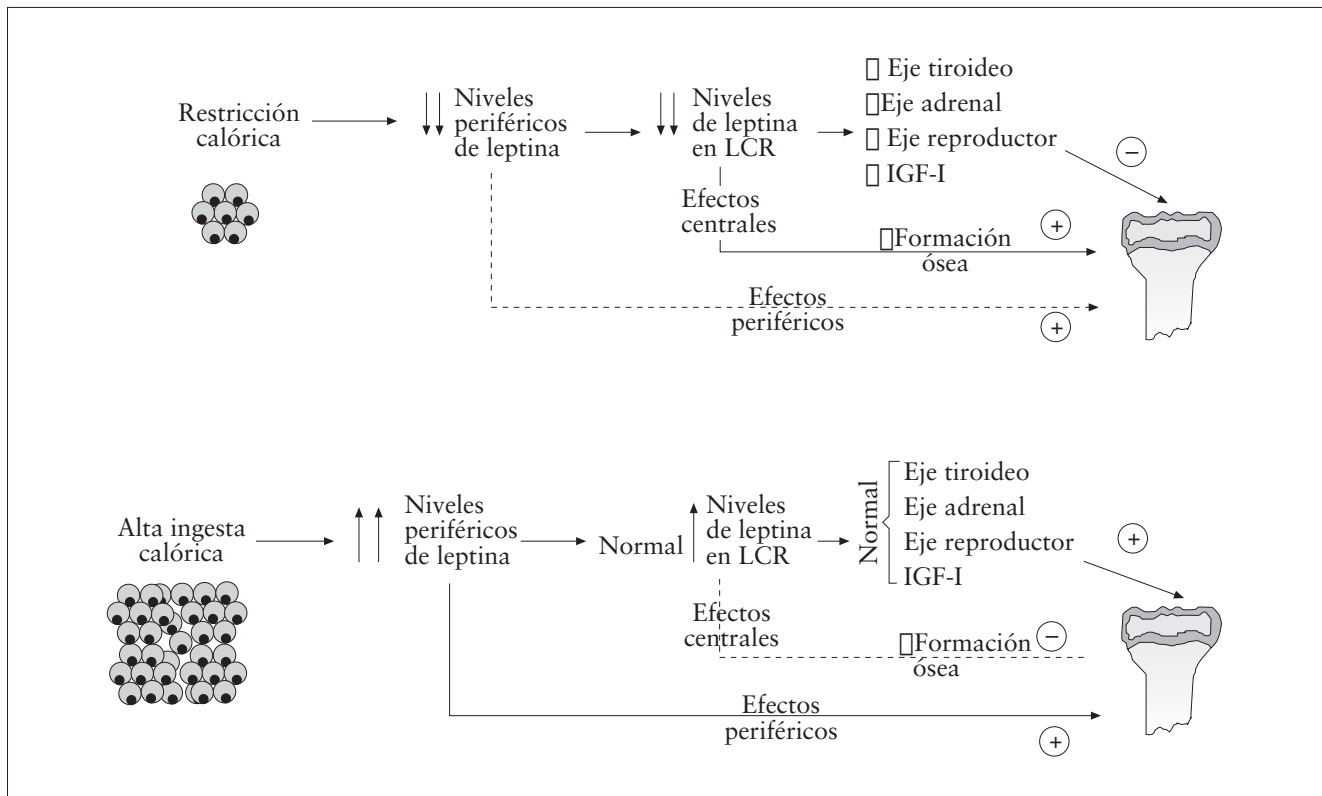


FIGURA 3. Representación esquemática de los posibles efectos centrales y periféricos de la leptina en el hueso. La línea discontinua representa efectos menos potentes que la continua.

un mecanismo de retroalimentación en el hipotálamo⁽⁶⁸⁾, controla la ingesta y el gasto energético, siendo sus acciones contrapuestas a las de la ghrelina. Así, por un lado inhibe la expresión del neuropéptido Y⁽⁶⁹⁾ y, por otro, activa la expresión y liberación de la proopiomelanocortina, precursor de la hormona estimulante de los melanocitos (α -MSH). Numerosos estudios clínicos muestran la implicación de esta hormona en trastornos de la nutrición, y una relación directa entre sus niveles séricos y la adiposidad, valorada a través del índice de masa corporal⁽⁷⁰⁾. Además de la masa grasa, esta hormona parece regular la función gonadal, ya que su administración a animales de experimentación prepúberes induce el inicio de la pubertad. En el hombre, se ha descrito a través de la recuperación de la función gonadal en pacientes anoréxicas amenorreicas tras ganancia ponderal⁽⁷¹⁾. También está relacionada con el sistema GH-IGFs, ya que la leptina modula la secreción de la GH⁽⁷²⁾.

El ejercicio físico prolongado, que induce un balance energético negativo, disminuye los niveles séricos de leptina, por un mecanismo en el que parecen estar implicadas la elevación de las catecolaminas y la hipoinsulinemia⁽⁷³⁾. Sin embargo, la actividad física durante breves periodos de tiempo no modifica las tasas de esta hormona, lo que sugiere la implicación de factores secundarios que regulen sus niveles⁽⁷⁴⁾. Diversos estudios realizados en deportistas mues-

tran valores séricos bajos de leptina, que parecen estar relacionados con el estado nutricional deficiente, aunque el balance energético negativo debido a la actividad física también desempeña un papel en la modulación de sus niveles plasmáticos⁽⁷⁵⁾. Los trabajos muestran una densidad mineral ósea normal o disminuida en deportistas, y en todos ellos, este parámetro muestra una correlación directa con esta hormona⁽⁴³⁾. En algunos estudios, la osteopenia parece estar estrechamente relacionada con la amenorrea que presentan estas deportistas⁽⁷⁶⁾.

La leptina desempeña un papel crucial en el metabolismo óseo. De hecho, se conoce que la obesidad es protectora frente a la pérdida ósea y las fracturas osteoporóticas. Diferentes estudios han descrito una relación directa entre los niveles circulantes de leptina y la masa ósea⁽⁷⁷⁾ y una reducción de la pérdida ósea inducida por ovariectomía en animales de experimentación tras la administración exógena de leptina⁽⁷⁸⁾. Entre sus acciones destaca un efecto directo sobre células bipotenciales de médula ósea estimulando la proliferación y mineralización de osteoblastos e inhibiendo la multiplicación de adipocitos, e inhibe la generación de osteoclastos, siendo un factor de crecimiento para los condrocitos⁽⁷⁹⁾.

No obstante, todas estas observaciones de las acciones de la leptina sobre el hueso parecen estar en discordancia con el hecho descrito en animales de laboratorio deficientes

tes o resistentes a la acción de esta hormona que presentan hipogonadismo e hipercortisolismo y, sin embargo, tienen una masa ósea elevada. Además, la inyección intracerebroventricular de leptina provoca una pérdida ósea. Así, estos datos muestran una acción inhibitoria central, posiblemente mediada por el hipotálamo. Esta controversia puede comprenderse si entendemos su función como señal de la deficiencia energética e integradora de la función neuroendocrina más que una hormona contraria a la obesidad. En este contexto, es un modulador de las respuestas neuroendocrinas a la restricción calórica, ya que sus niveles descienden pocas horas después de ésta y estos cambios incluyen la activación del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal (hipercortisolismo), supresión de los sistemas tiroideo y reproductor y disminución de los niveles de IGF-I⁽⁸⁰⁾. Estos cambios adaptativos, que suprimen funciones de "lujo", también conducen a una pérdida ósea, por lo que durante periodos de restricción calórica, la regulación de la masa ósea parece estar controlada esencialmente a nivel central, debido a la disminución de los niveles de leptina en el líquido cefalorraquídeo (Fig. 3).

Por el contrario, cuando se incrementa la ingesta y aumentan los depósitos grasos, hay una elevación concomitante de los niveles de leptina, que desarrolla una resistencia central, debida en parte a una disminución de su transporte desde la sangre al líquido cefalorraquídeo⁽⁸¹⁾. Este hecho limita la reducción del apetito, así como la inhibición central de la formación ósea (Fig. 3). En esta situación, predominan los efectos periféricos de la leptina sobre el hueso, con un incremento de la masa esquelética. Todos estos hallazgos sugieren que la leptina sería un nexo de unión entre el balance energético y el metabolismo óseo, mediante la integración de mecanismos centrales y periféricos.

CONSIDERACIONES FINALES

El ejercicio físico y los deportes de competición deben recomendarse a los niños y adolescentes por ser beneficiosos para la salud y el entretenimiento. Las dietas, la intensidad del ejercicio, la duración y la frecuencia, así como la regularidad o no de los ciclos menstruales en las jóvenes, necesitan ser evaluados antes de la participación en los deportes.

La educación y los consejos deben hacerse a los deportistas, padres y entrenadores, con el fin de detectar los trastornos del comportamiento alimentario, de la menstruación, la disminución de la masa ósea o un aporte energético y nutricional inadecuado para mantener un crecimiento y desarrollo normales.

En conclusión, debe evitarse el sedentarismo, recomendándose el ejercicio siempre de forma constante, adaptado a la edad y circunstancias individuales. El ejercicio aumenta la flexibilidad, la coordinación y la fuerza muscular. Todos estos elementos son de particular relevancia para prevenir el riesgo de fracturas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Thompson JL. Energy balance in young athletes. *Int J Sport Nutr* 1998; 8:160-174.
2. Jonnalagadda SS, Bernadot D, Nelson M. Energy and nutrient intakes of the United States National Women's Artistic Gymnastics Team. *Int J Sport Nutr* 1998; 8: 331-344.
3. Abrams SA, Copeland KC, Gunn SK, Gundberg CM, Klein KO, Ellis KJ. Calcium absorption, bone mass accumulation, and kinetics increase during early pubertal development in girls. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1805-1809.
4. Barr SI, McKay HA. Nutrition, exercise and bone status in youth. *Int J Sport Nutr* 1998; 8: 124-142.
5. New SA. Exercise, bone and nutrition. *Proc Nutr Soc* 2001; 60: 265-274.
6. Muñoz MT, Garrido G. Aspectos nutricionales y endocrinológicos en adolescentes deportistas. *Rev Esp Pediatr* 2001; 57 (2): 106-120.
7. Eliakin A. Effect of exercise training on energy expenditure, muscle volume, and maximal oxygen uptake in female adolescents. *J Pediatr* 1996; 129: 537-543.
8. Roemmich JN, Richmond RJ, Rogol AD. Consequences of sport training during puberty. *J Endocrinol Invest* 2001; 24: 708-715.
9. Muñoz MT, Garrido G, Soriano L, Martínez J, Donoso MA, Hernández M. Aspectos nutricionales en adolescentes deportistas. *Rev Esp Pediatr* 2002 (en prensa).
10. National Research Council. Recommended Dietary Allowances. 10th edition. National Academy of Press. Washington DC; 1989: 24-38.
11. Laughlin GA, Yen SSC. Nutritional and endocrine-metabolic aberrations in amenorrheic athletes. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996; 81: 4301-4309.
12. Koop-Woodroffe S, Manore MM, Dueck CA, Skinner JS, Matt KS. Energy and nutrient status of amenorrheic athletes participating in a diet and exercise training intervention program. *Int J Sport Nutr* 1999; 9: 70-88.
13. Webster B, Barr S. Calcium intakes of adolescent female gymnasts and speed skaters: lack of association with dieting behavior. *Int J Sport Nutr* 1995; 5: 2-12.
14. Molgaard C, Thomsen BL, Michaelsen KF. The influence of calcium intake and physical activity on bone mineral content and bone size in healthy children and adolescents. *Osteoporos Int* 2001; 12: 887-894.
15. Del Río L, Carrascosa A, Pons F, Guisinyé M, Yeste D, Domench FM. Bone mineral density of the lumbar spine in white mediterranean spanish children and adolescents: change related to age, sex and puberty. *Pediatr Res* 1994; 35: 362-366.
16. Barr SI, McKay HA. Nutrition, exercise and bone status in youth. *Int J Sport Nutr* 1998; 8: 124-142.
17. Hulley AJ, Hill AJ. Eating disorders and health in elite women distance runners. *Int J Eat Disord* 2001; 30: 312-317.
18. Sundgot-Borgen J. Eating disorders, energy intake, training volume and menstrual function in high-level modern rhythmic gymnast. *Int J Sport Nutr* 1996; 6: 100-109.
19. Janz K. Physical activity and bone development during childhood and adolescence. Implications for the prevention of osteoporosis. *Minerva Pediatr* 2002; 54: 93-104.

20. Henderson NK, White CP, Eisman JA. The roles of exercise and fall risk reduction in the prevention of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Amer* 1998; 27: 369-387.
21. Heany RP. Pathophysiology of osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Amer* 1998; 27: 255-265.
22. Heinonen A, Sievanen H, Kannus P, Oja P, Pasanen M, Vuori I. High impact exercise and bones of growing girls: a 9-month controlled trial. *Osteoporos Int* 2000; 11: 1010-1017.
23. Magnusson H, Linden C, Karlsson C, Obrant KJ, Karlsson MK. Exercise may induce reversible low bone mass in unloaded and high bone mass in weight-loaded skeletal regions. *Osteoporos Int* 2001; 12: 950-955.
24. Khan KM, Bennell KL, Hopper JL, Flicker L, Nowson CA, Sherwin AJ et al. Self-report ballet classes undertaken at age 10-12 years and hip bone mineral density in later life. *Osteoporos Int* 1998; 8: 165-173.
25. Young N, Formica C, Szmukler G, Seeman E. Bone density at weight-bearing and nonweight-bearing sites in ballet dancers: the effects of exercise, hypogonadism and body weight. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 78: 449-454.
26. Muñoz MT, Garrido G, G^a Álvaro MT, Chamorro M, Pozo J, Barrios V et al. Densidad mineral ósea en adolescentes deportistas de alto nivel de competición y bailarinas: efecto de la nutrición, ejercicio y pubertad. *An Esp Pediatr* 2000; 52 (Supl 1): 85.
27. Gala J, Díaz-Curiel M, de la Piedra C, Calero J. Short- and long-term effects of calcium and exercise on bone mineral density in ovariectomized rats. *Br J Nutr* 2001; 86: 521-527.
28. Nguyen TV, Center JR, Eisman JA. Osteoporosis in elderly men and women: effects of dietary calcium, physical activity and body mass index. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 322-331.
29. Lima F, De Falco V, Baima J, Carazzato JG, Pereira RM. Effect of impact load and active load on bone metabolism and body composition of adolescent athletes. *Med Sci Sports Exerc* 2001; 33: 1318-1323.
30. Warren MP, Brooks-Gunn J, Fox RP, Holderness CC, Hyle EP, Hamilton WG. Osteopenia in exercise-associated amenorrhea using ballet dancers as a model: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3162-3168.
31. Welten DC, Kemper HCG, Post GB, Van Mecheln W, Twish J, Lips P et al. Weight-bearing activity during youth is a more important factor for peak bone mass than calcium intake. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1089-1096.
32. Cundy T, Farquhar CM, Cornish J Reid I. Short-term effects of high dose oral medroxyprogesterone acetate on bone density in premenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1014-1017.
33. Prior JC, Vigna YM, Schechter MT, Burgess AE. Spinal bone loss and ovulatory disturbances. *N Engl J Med* 1990; 323: 1221-1227.
34. Matsumoto T, Nakagawa S, Nishida S, Hirota R. Bone density and bone metabolic markers in active collegiate athletes: findings in long-distance runners, judoists and swimmers. *Int J Sports Med* 1997; 18: 408-412.
35. Rourke KM, Bowering J, Turkki P, Buckenmeyer PJ, Thomas FD, Keller BA et al. Bone mineral density in weight bearing and nonweight-bearing female athletes. *Ped Exerc Science* 1998; 10: 28-37.
36. Argente J, Muñoz MT. Anorexia nerviosa: densidad mineral ósea y marcadores óseos. *An Esp Pediat* 2000; supl 5; 52: 151-157.
37. Zanker CL, Swaine IL. Bone turnover in amenorrheic and eumenorrheic women distance runners. *Scand J Med Sci Sports* 1998; 8: 20-26.
38. Jaffré C, Courteix D, Dine G, Lac G, Delamarche P, Benhamon L. High-impact loading training induces bone hyperresorption activity in young elite female gymnasts. *J Ped Endocrinol Metab* 2001; 14: 75-83.
39. Brahm H, Strom H, Piehl-Aulin K, Mallmin H, Ljunghall S. Bone metabolism in endurance trained athletes: a comparison to population-based controls based on DXA, SXA, Quantitative ultrasound, and biochemical markers. *Calcif Tissue Int* 1997; 61: 448-454.
40. Muñoz MT, de la Piedra C, Garrido G, Barrios V, Traba ML, Argente J. Bone mineral density and bone markers in ballet dancers and rhythmic gymnasts. *Horm Res* 2002; 58 (Suppl 2): 79.
41. Anderson JJB. Exercise, dietary calcium and bone gain in girls and young adult women. *J Bone Min Res* 2000; 15: 1437-1439.
42. Barrios V, Argente J. Base molecular del mecanismo de regulación y acción de la hormona de crecimiento. *Endocrinología* 1994; 41 (Supl 2): 2-8.
43. Sara VR, Hall K. The insulin-like growth factors and their binding proteins. *Physiol Rev* 1990; 70: 591-614.
44. Underwood LE. Clinical uses of IGF-I and IGF binding protein assays. En: Rosenfeld RG, Roberts TC (eds.). *The IGF system*. Totowa, Humana Press Inc, 1999; 617-632.
45. Bonjour JP, Ammann P, Chevalley T, Rizzoli R. Protein intake and bone growth. *Can J Appl Physiol* 2001; 26 (Suppl): 153-166.
46. Argente J, Caballo N, Barrios V, Muñoz MT, Pozo J, Chowen JA et al. Multiple endocrine abnormalities of the growth hormone and insulin-like growth factor axis in patients with anorexia nervosa: Effect of short and long-term weight recuperation. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 2084-2092.
47. Manetta J, Brun JF, Maimoun L, Callis A, Prefaut C, Mercier J. Effect of training on the GH/IGF-I axis during exercise in middle-aged men: relationship to glucose homeostasis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002; 283: 929-936.
48. Laughlin GA, Yen SS. Hypoleptinemia in women athletes: absence of a diurnal rhythm amenorrhea. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 318-321.
49. Elias AN, Pandian MR, Wang L, Suárez E, James N, Wilson AF. Leptin and IGF-I levels in unconditioned male volunteers after short-term exercise. *Psychoneuroendocrinology* 2000; 25: 453-461.
50. Lavoie JM, Fillion Y, Couterier K, Corriveau P. Selected contribution: evidence that the decrease in liver glycogen is associated with the exercise-induced increase in IGF-BP-1. *J Appl Physiol* 2002; 93: 798-804.
51. Borst SE, Vincent KR, Lowenthal DT, Braith RW. Effects of resistance training on insulin-like growth factor and its binding proteins in men and women aged 60 to 85. *J Am Geriatr Soc* 2002; 50: 884-888.
52. Consitt LA, Copeland JL, Tremblay MS. Endogenous anabolic hormone responses to endurance *versus* resistance exercise and training in women. *Sports Med* 2002; 32: 1-22.

53. Argente J, Barrios V, Pozo J, Muñoz MT, Hervás F, Stene M et al. Normative data for insulin-like growth factors (IGFs), IGF-binding proteins, and growth hormone-binding protein in a healthy pediatric population: age and sex related changes. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1522-1528.
54. Yakar S, Rosen CJ, Beamer WG, Ackert-Bicknell CL, Wu Y, Liu JL et al. Circulating levels of IGF-1 directly regulate bone growth and density. *J Clin Invest* 2002; 110: 771-781.
55. Ebeling PR, Jones JD, O Fallon WM, Janes CH, Riggs BL. Short-term effects of recombinant human IGF-I on bone turnover in normal women. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1384-1387.
56. Yamada A, Maruoka Y, Asahi K, Iimura T, Oida S, Ezawa I et al. The effect of swimming on cartilage formation. *J Nutr Sci Vitaminol* 2002; 48: 238-241.
57. Yeh LC, Adamo ML, Duan C, Lee JC. Osteogenic protein-1 regulates insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF-II, and IGF-binding protein-5 (IGFBP-5) gene expression in fetal rat calvaria cells by different mechanisms. *J Cell Physiol* 1998; 175: 78-88.
58. Kojima M, Hosoda H, Date Y, Nakazato M, Matsuo H, Kangawa K. Ghrelin is a growth-hormone-releasing acylated peptide from stomach. *Nature* 1999; 402: 656-660.
59. Takaya K, Ariyasu H, Kanamoto N, Iwakura H, Yoshimoto A, Harada M et al. Ghrelin strongly stimulates growth hormone release in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 4908-4911.
60. Wren AM, Small CJ, Ward HL, Murphy KG, Dakin CL, Taheri S et al. The novel hypothalamic peptide ghrelin stimulates food intake and growth hormone secretion. *Endocrinology* 2000; 141: 4325-4328.
61. Tschöp M, Flora DB, Mayer JP, Heiman ML. Hypophysectomy prevents ghrelin-induced adiposity and increases gastric ghrelin secretion in rats. *Obes Res* 2002; 10: 991-999.
62. Shiiya T, Nakazato M, Mizuta M, Date Y, Mondal MS, Tanaka M. Plasma ghrelin levels in lean and obese humans and the effect of glucose on ghrelin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 240-244.
63. Ukkola O, Ravussin E, Jacobson P, Snyder EE, Chagnon M, Sjostrom L et al. Mutations in the preproghrelin/ghrelin gene associated with obesity in humans. *J Clin Endocrinol* 2001; 86: 3996-3999.
64. Dall R, Kanaley J, Hansen TK, Moller N, Christiansen JS, Hosoda H, Kangawa K, Jorgensen JO. Plasma ghrelin levels during exercise in healthy subjects and in growth hormone-deficient patients. *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 65-70.
65. Korbonits M, Bustin SA, Kojima M, Jordan S, Adams EF, Lowe DG et al. The expression of the growth hormone secretagogue receptor ligand ghrelin in normal and abnormal human pituitary and other neuroendocrine tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 881-887.
66. De Vries WR, Abdesselam SA, Schers TJ, Maas HC, Osman-Dualeh M, Maitimu I et al. Complete inhibition of hypothalamic somatostatin activity is only partially responsible for the growth hormone response to strenuous exercise. *Metabolism* 2002; 51: 1093-1096.
67. Svensson J, Lall S, Dickson SL, Bengtsson BA, Romer J, Ahnfelt-Ronne I et al. Effects of growth hormone and its secretagogues on bone. *Endocrine* 2001; 14: 63-66.
68. Woods AJ, Stock MJ. Leptin activation in the hypothalamus. *Nature* 1996; 381: 745.
69. Schwartz MW, Baskin DG, Bukowski TR, Kuijper JL, Foster D, Lasser G et al. Specificity of leptin action on elevated blood glucose levels and hypothalamic neuropeptide Y gene expression in ob/ob mice. *Diabetes* 1996; 45: 531-535.
70. Argente J, Barrios V, Chowen JA, Sinha MK, Considine RV. Leptin plasma levels in healthy Spanish children and adolescents, children with obesity, and adolescents with anorexia nervosa and bulimia nervosa. *J Pediatr* 1997; 131: 833-838.
71. Ducy P, Amling M, Takeda S, Priemel M, Schilling AF, Beil FT et al. Leptin inhibits bone formation through a hypothalamic relay: a central control of bone mass. *Cell* 2000; 100: 197-207.
72. Carro E, Señaris R, Considine RV, Casanueva FF, Diéguez C. Regulation of in vivo growth hormone secretion by leptin. *Endocrinology* 1997; 138: 2203-2206.
73. Gómez-Merino D, Chennaoui M, Drogou C, Bonneau D, Guézennec CY. Decrease in serum leptin after prolonged physical activity in men. *Med Sci Sports Exerc* 2002; 34: 1594-1599.
74. Kraemer RR, Chu H, Casatracane VD. Leptin and exercise. *Exp Biol Med* 2002; 227: 701-708.
75. Zaccaria M, Ermolao A, Roi S, Englaro P, Tegon G, Varnier M. Leptin reduction after endurance races differing in duration and energy expenditure. *Eur J Appl Physiol* 2002; 87: 108-111.
76. Kaufman BA, Warren MP, Domínguez JE, Wang J, Heymsfield SB, Pierson RN. Bone density and amenorrhea in ballet dancers are related to a decreased resting metabolic rate and lower leptin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 2777-2783.
77. Blain H, Vuillemin A, Guillemin F, Durant R, Hanesse B, De Talancé N et al. Serum leptin level is a predictor of bone mineral density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1030-1035.
78. Burguera B, Hofbauer LC, Thomas T, Gori F, Evans GL, Khosla S et al. Leptin reduced ovariectomy-induced bone loss in rats. *Endocrinology* 2001; 142: 3546-3553.
79. Khosla S. Editorial: leptin-central or peripheral to the regulation of bone metabolism? *Endocrinology* 2002; 143: 4161-4164.
80. Flier JS. Clinical review 94: what's in a name? In search of leptin's physiologic role. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1407-1413.
81. Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, Openanova I, Glodman WH et al. Decreased cerebrospinal fluid/serum leptin ratio in obesity: a possible mechanism for leptin resistance. *Lancet* 1996; 348: 159-161.

Masa ósea en pediatría. Valoración por métodos incruentos: radiogrametría metacarpiana

M. Ruiz-Echarri¹, C. Rueda¹, E. Labarta^{1,2}, E. Mayayo^{1,2}, A. Ferrández^{1,2}

¹Centro Andrea Prader. Diputación General de Aragón. ²Hospital Infantil Universitario Miguel Servet. Zaragoza

Palabras Clave: Masa ósea. Radiogrametría.

DESCRIPCIÓN DEL MÉTODO

Radiogrametría metacarpiana: medida del espesor de la cortical y del diámetro diafisario

Con este método se trata de medir el espesor de las 6 capas corticales y de los 3 diámetros diafisarios de los metacarpianos 2º, 3º y 4º, de la radiografía de mano izquierda. Para ello se dispone de una lupa de 8 aumentos, dotada de una escala graduada en mm/10 que, colocada sobre la radiografía en el punto más estrecho del diámetro diafisario, donde la cortical es más gruesa, permite medir, gracias a la escala, dichas magnitudes. Se toma como valor de la cortical la suma de las seis corticales y del diámetro la de los tres diámetros.

Laval - Jeannet demostró la ventaja de utilizar una lupa (Flubacher & Co., Horgen, Switzerland) sin una pantalla de intensificación de imagen (Figs. 1 y 2). Bonnard lo utilizó para el estudio longitudinal de la masa ósea (MO) de la población normal suiza hasta los 11 años⁽¹⁾ y fue completado por Ferrández y Ruiz-Echarri hasta los 20 años⁽²⁾, quienes también lo emplearon en el “estudio longitudinal del crecimiento y desarrollo de la población aragonesa normal hasta los 18 años” (2002: datos definitivos aún no publicados). Con este mismo método hemos estudiado la MO de las siguientes situaciones pediátricas: síndrome de Turner (ST), déficit de GH (DGH), hipotiroidismo congénito (HC), pubertad precoz (PP) y pubertad adelantada (PA).

También lo hemos hecho en adultos con DGH de comienzo infantil y en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita (HSC), comparándolo en los dos últimos casos con la masa ósea medida por DEXA.

Correspondencia: M. Ruiz-Echarri. Centro Andrea Prader. C/ Gonzalo Calamita, 2. 50009 Zaragoza.

Recibido: Diciembre 2002

REV ESP PEDIATR 2003;59(1):70-73

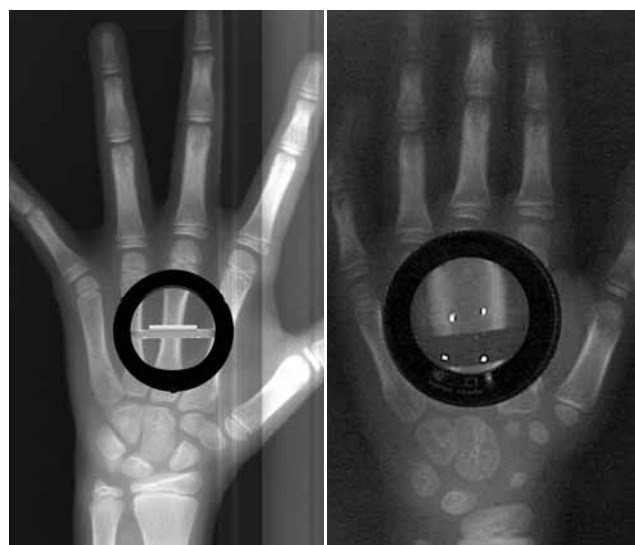


FIGURA 1.

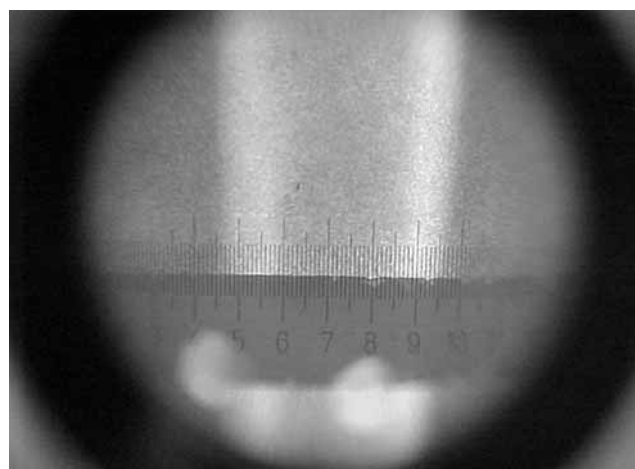


FIGURA 2.

TABLA 1. Espesor de la cortical y diámetro diafisario metacarpianos.

Ec (años)			0,5	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
C	V	n	141	129	113	79	39	111	118	113	110	104	106	107	112	107	103	93	78	74	69
		\bar{x}	30	34	42	49	57	63	69	73	77	80	85	85	94	106	120	131	139	140	141
		ds	3	4	5	6	6	7	7	5	5	8	10	10	12	15	18	18	17	16	16
	M	inc %		13	24	16	17	10	9	7	5	4	6	1	10	13	13	10	6	0	0,7
		n	122	120	108	69	37	105	113	113	112	112	103	106	114	103	101	97	82	86	77
		\bar{x}	30	34	43	51	57	64	70	74	78	82	87	90	104	118	126	130	131	130	129
D	V	ds	2	4	5	7	7	7	7	7	8	8	10	11	14	14	13	12	13	14	13
		inc%		15	27	18	8	17	9	6	6	5	6	4	15	14	7	3	1	-1	-0,7
		n	113	129	144	151	159	164	169	174	180	186	192	194	201	206	214	220	222	226	228
M	ds	7	9	10	12	13	14	13	13	13	14	14	16	15	17	16	16	19	16	21	
	inc%		14	12	5	5	3	3	3	3	3	4	1	3	3	4	3	1	2	0,8	
	n	105	121	136	144	145	156	163	168	174	177	185	188	193	198	201	203	203	205	204	
D	V	ds	6	10	12	13	14	14	14	14	16	15	17	15	16	15	15	16	14	15	15
		inc %		15	13	6	3	5	4	3	4	2	4	2	3	2	2	1	0	1	0,4
		n	113	129	144	151	159	164	169	174	180	186	192	194	201	206	214	220	222	226	228
M	ds	6	10	12	13	14	14	14	14	16	15	17	15	16	15	15	16	14	15	15	
	inc %		15	13	6	3	5	4	3	4	2	4	2	3	2	2	1	0	1	0,4	
	n	105	121	136	144	145	156	163	168	174	177	185	188	193	198	201	203	203	205	204	

C: cortical; D: diámetro; V: varones; M: mujeres; n: número de casos; x: media aritmética; ds: desviación estándar; inc %: incremento interanual de la media en %.

RESULTADOS

a) *Estudio longitudinal aragonés del crecimiento y desarrollo. Masa ósea por radiogrametría. Valores normales del espesor de la cortical y del diámetro diafisario, en mm/10, de 6 meses a 18 años.* Con el método descrito anteriormente se midieron anualmente excepto las dos primeras mediciones que se hicieron a los 6 meses y al año de vida, la cortical y el diámetro de los niños de la muestra, cuyas características están descritas en otra publicación⁽³⁾ y algunos de cuyos valores estadísticos, así como el incremento interanual en % de la media (inc %) de cada edad y sexo han sido publicados⁽⁴⁾. Nuestra experiencia se basa en 25.000 mediciones efectuadas por el mismo examinador (Tabla 1).

La cortical (C) de mujeres y de varones es igual al año de edad, mayor en las mujeres de 2 a 6 y de 11 a 14 años pero menor a partir de los 15 años. El diámetro (D) de las mujeres siempre es menor que el de los varones. La C de las mujeres aumenta 4 veces con un pico de masa ósea (PMO) a los 2 años de 26% y otro a los 12 años de 14% y disminuye a los 17 y 18 años: -1,% y -0,7%. La C de los varones se multiplica por 4 veces con un PMO a los 2 años del 23% y otro a los 14 años del 13%. El D en ambos sexos sólo se duplica y no se incrementa en la pubertad. La relación C/D varía por tanto a lo largo de la edad, por igual en ambos sexos: a los 0,5 años es 0,2 y a los 18 años es 0,6. El PMO es más prolongado en los hombres (12 a 15 años) que en las mujeres (12 y 13 años) y tiene una relación clara con la pubertad. En las mujeres tiene lugar a los 12 años, medio año antes que la menarquía (M) (12,6 ± 0,9 años); en los varones se corresponde con la máxima velocidad de crecimiento (13 a 14 años) y con el volumen testicular 8 y 10

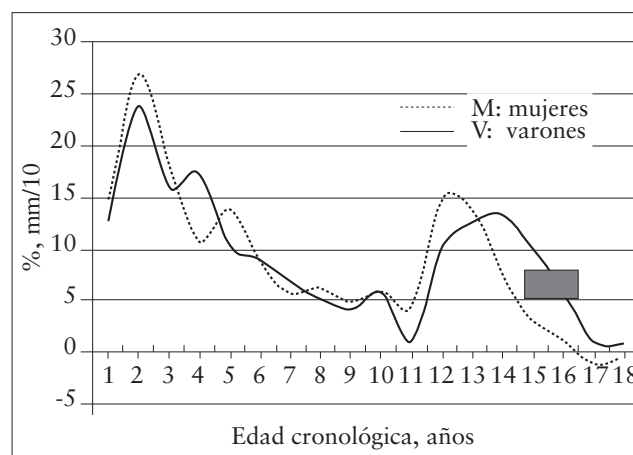


FIGURA 3. Comparación entre sexos de los incrementos interanuales de la cortical del estudio longitudinal aragonés.

cc (13 y 14 años). Observamos por lo tanto dos épocas de máximo incremento de masa ósea: a los 2 años, más importante, y en la pubertad. De estos datos se desprende a simple vista que conviene optimizar el pico de masa ósea en la infancia temprana y en la pubertad ya que al final de la misma los incrementos son muy pequeños (Fig. 3).

b) *Comparación entre estudios longitudinales.* Se hizo un estudio comparativo de tres estudios longitudinales de MO⁽⁵⁾: masa ósea por radiogrametría del estudio aragonés (Ferrández y Ruiz-Echarri) (F), masa ósea por radiogrametría del estudio longitudinal suizo (Prader, Bonnard, Ferrández y Ruiz-Echarri) (P) y MO por DEXA (Theintz) (T), considerando los incrementos interanuales de la media, con

especial atención a la edad de máxima ganancia. Se observó un pico de masa ósea en los chicos a los 14, 15 y 17 años (F), (P) y (T), respectivamente, y en las chicas a los 12, 12 y 15 años (F) (P) (T), hallándose en todos ellos un descenso de los valores al final de la segunda década; en los chicos a los 18 años (T) y en las chicas a los 18 (F), 20 años (P) y 16 años (T).

c) *Estudios por radiogrametría en situaciones patológicas: síndrome de Turner, déficit de GH, hipotiroidismo congénito y pubertad precoz / adelantada.* La medida de MO por radiogrametría se utilizó en distintos grupos de pacientes pediátricos con afecciones endocrinológicas. *Síndrome de Turner.* La cortical disminuida (-0,7 ds) mejora y se mantiene bajo tratamiento con dosis farmacológicas de hGH (-0,1 ds) pero un año después de la supresión del mismo por alcanzar la talla definitiva, se produce nuevamente una pérdida de cortical (-0,1 ds)^(5,6). *Déficit de GH.* La MO disminuida (-1,9 ds) mejora y se mantiene bajo tratamiento sustitutivo (-1,2 ds) pero tres años después de la supresión del tratamiento, una vez alcanzada la talla definitiva; empeora (-1,8 ds)⁽⁵⁻⁷⁾. *Hipotiroidismo congénito.* La cortical aumentada a la edad de 6 meses (+2,2 ds) disminuye al año y a los 2 años alcanzando a esta edad valores muy próximos a la media (+0,3 ds) que se mantienen hasta los 13 años⁽⁵⁻⁶⁾. *Pubertad precoz y pubertad adelantada.* La cortical aumentada al inicio del tratamiento con análogos de LHRH (1,3 ds) disminuye tras un año de tratamiento frenador (0,4 ds) y no se observan diferencias significativas 1 año después del cese del tratamiento⁽⁸⁾.

d) *Estudios en estados patológicos por radiogrametría y DEXA. Adultos con DGH de comienzo infantil.* La MO está disminuida en pacientes adultos con DGH de comienzo infantil sin tratamiento sustitutivo evaluada tanto por radiogrametría metacarpiana (-1,3 ds) como por DEXA de la columna lumbar (-1,6 ds). Bajo terapia con rhGH durante un año se observa incremento significativo del espesor de la cortical (-0,7 ds) pero no de la MO por DEXA lumbar (-1,4 ds). Estas variaciones no se observan en el grupo placebo⁽⁹⁾. *Hiperplasia suprarrenal congénita.* En niños con HSC bajo tratamiento con glucocorticoides se encuentra buena correlación (r 0,56; $p < 0,05$) entre DEXA y cortical por radiogrametría^(10,11).

COMENTARIOS FINALES

La utilización de métodos distintos al que acabamos de describir, tal como la tomografía computarizada cuantitativa periférica en el tercio distal del radio, ha permitido establecer la estrecha correlación entre fuerza muscular y desarrollo óseo en los huesos largos, tanto en estudios de pacientes normales como en patológicos, estableciendo la teoría de la “unidad funcional músculo-esquelética” o “mecanostato”⁽¹²⁾ y pone de relieve la importancia de la medi-

da de la masa ósea en el hueso largo donde predomina el componente cortical sobre el medular.

La radiogrametría directa es un manera sencilla de medida de la masa ósea cortical en los huesos largos. Se trata de un método inocuo, económico, realizable en todo momento, siempre que se conserve la radiografía y por lo tanto útil en estudios prospectivos así como retrospectivos.

Manejado con experiencia es capaz de detectar cambios longitudinales significativos, tanto en situaciones normales como patológicas, y tiene el valor añadido de poder comparar el valor en estudio con estándares propios de los que se dispone en la actualidad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bonnard GD. Cortical thickness and diaphysial diameter of the metacarpal bones from the age of three months to eleven years. *Helvetica Paediatrica Acta* 1968; 5: 445-463.
2. Ruiz-Echarri M, Puyuelo P, Villanueva MC, Labarta JI, Bello E, Ferrández A, Prader A. Cortical thickness and metacarpal diameter of normal swiss children from 12 to 20 years old. 1991 Vth International Congress of Auxology. Abstract N° 31: 88.
3. Ferrández A. Estándares longitudinales normales del crecimiento, edad ósea y maduración intelectual de niños aragoneses controlados desde el nacimiento. 1988 Ed: Diputación General de Aragón; ISBN 84-7753-052; 1: 1-96.
4. Ruiz-Echarri M, Rueda C, Labena C, Labarta E, Mayayo E, Ferrández A. Spanish longitudinal study of growth and development: normal values of bone mass by metacarpal radiogrametry (cortical thickness and bone diameter) from 6 months until 18 years of age. *Horm Res* 2002; 58 (suppl 2): 80.
5. Ruiz-Echarri M, Ferrández Longás A, Mayayo E, Labarta JI, Cáncer E. Evaluation of bone mass on X-rays of the left hand and wrist with a magnifying glass. *Paediatric Osteology- New Developments in Diagnostics and Therapy.* Schönau Ed. International Congress Series. Elsevier Science B.V.; 1996; 1105: 181-90.
6. Cáncer Gaspar ME. Estudio de la masa ósea en distintas situaciones de hipocrecimiento infantil: déficit de hormona de crecimiento, síndrome de Turner e hipotiroidismo congénito. Tesis Doctoral. Universidad de Zaragoza. Mayo 1998.
7. Ferrández A, Zachmann M, Prader A, Illig R. Isolated growth hormone deficiency in prepubertal children. Influence of human growth hormone on longitudinal growth, adipose tissue, bone mass and bone maturation. *Helvetica Paediatrica Acta* 1970; 6: 566-575.
8. Ruiz-Echarri M, Ferrández A, Mayayo E. Evolución de la masa ósea de pacientes con pubertad precoz y pubertad adelantada tratados con análogos de LHRH. *An Esp Pediatr* 1999; 51: 499-504.
9. Ruiz-Echarri M, Ferrández Longás A, Ciprés L, Ulied A. The effect of recombinant human growth hormone on body composition (bone mass and bone metabolism) in adults with childhood-onset growth hormone deficiency. En: *Pediatric Osteo-*

- logy. Prevention of Osteoporosis - a Paediatric Task? Schönau E y Matkovic V, editores. ©Singapore: Elsevier Science; 1998. p. 225-234.
10. Bello Andrés E. La hiperplasia suprarrenal congénita: Experiencia del Hospital Infantil Universitario Miguel Servet de Zaragoza. Caracterización genética molecular, estudio hormonal y resultados a largo plazo del crecimiento, desarrollo puberal y densidad mineral ósea. Tesis Doctoral. Universidad de Zaragoza, Abril 2000.
 11. Labarta JI, Ruiz-Echarri M, Bello E, Rueda C, Remírez J, Mayayo E et al. Estudio transversal y longitudinal de la masa ósea en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita (HSC). *An Esp Pediatría* 2001; 54 S1: 120-21.
 12. Schönau E, Westwrman F, Mokow E et al. The functional muscle-bone-unit in health and disease. En: *Pediatric Osteology. Prevention of Osteoporosis - a Paediatric Task?* E Schönau and VMatkovic, editores. ©Singapore: Elsevier Science; 1998. p. 191-202.

Osteopenia/osteoporosis de origen estructural. Osteogénesis imperfecta

I. González Casado, R. Gracia Bouthelier

Servicio de Endocrinología Infantil. Hospital Universitario La Paz. Madrid

Palabras Clave: Masa ósea. Osteopenia. Osteoporosis. Osteogénesis imperfecta.

INTRODUCCIÓN

La osteogénesis imperfecta (OI) (“enfermedad de los huesos frágiles” o “huesos de cristal”) es la causa más frecuente de osteoporosis hereditaria. Es un grupo heterogéneo de enfermedades hereditarias, en las que existe un trastorno en la formación del colágeno tipo I, por mutaciones en los genes que codifican dicho colágeno⁽¹⁾. El colágeno tipo I es una proteína presente en todos los tejidos de sostén, especialmente en el hueso (donde el colágeno tipo I es el principal componente de la matriz orgánica), piel y tendones, pero también en ligamentos, fascias, córnea, escleras, dentina y vasos sanguíneos^(1,2).

Las consecuencias de la alteración de este colágeno a nivel del hueso son la disminución de la matriz ósea, con alteración de la estructura ósea y mala mineralización (osteopenia/osteoporosis), de forma que la resorción ósea predomina sobre la formación de hueso nuevo. Esto supone la presencia de fragilidad ósea, fracturas frecuentes, deformidades óseas y talla baja. Las múltiples mutaciones descritas a nivel del colágeno tipo I explican la gran heterogeneidad clínica de esta patología, existiendo desde formas graves y letales en periodo perinatal a formas leves de diagnóstico dudoso en el adulto.

Otras consecuencias de la mutación del colágeno tipo I en otras localizaciones extraóseas son la hiperlaxitud de ligamentos y tendones, fragilidad vascular, disminución de la fuerza muscular, presencia de escleras azules y alteración de la dentinogénesis^(1,2).

CLÍNICA Y CLASIFICACIÓN

En función de la clínica y alteraciones radiológicas, Silence (1979)⁽³⁾ hizo una clasificación de las OI que aún permanece en vigor.

Tipo I (leve): de herencia autosómica dominante (HAD). Incidencia de 1/30.000 nacidos vivos. Es una forma leve y no deformante. Los pacientes presentan escleras azules, las fracturas son ocasionales, sobre todo en edad escolar, mejorando con la pubertad, las deformidades son escasas o nulas y la talla final resulta normal o con ligero retraso del crecimiento. Aparece sordera neurosensorial en un 50% de los casos y, según se altere o no, la dentinogénesis, hay 2 subtipos: IA (en la que no se altera) e IB (sí existe alteración).

Tipo II (forma letal perinatal): de HAD, mutaciones *de novo* o por mosaicismo de los padres. Incidencia de 1/20.000 - 1/60.000 nacidos vivos. La fragilidad ósea es extrema, observando a nivel radiológico costillas arrosariadas, huesos largos “arrugados”, osteopenia difusa, islotes óseos en la bóveda craneal, entre otras alteraciones. Suele ocurrir la muerte perinatal por insuficiencia pulmonar. Las escleras son azules. Existe un riesgo empírico de recurrencia del 6 al 7%.

Tipo III (forma deformante progresiva): de HAD, mutaciones *de novo*, mosaicismo en los padres o herencia autosómica recesiva (rara). Las características son: presencia de fracturas al nacer y durante la infancia, macrocefalia relativa, facies triangular, deformidades óseas progresivas (con cifoescoliosis, deformidades torácicas y de extremidades), dolor crónico e incapacidad funcional. La talla final es muy baja. Las escleras pueden ser azules al nacer y luego se normalizan. En general existe alteración de la dentinogénesis y no existe sordera.

Tipo IV (forma moderada): de HAD o mutaciones *de novo* frecuentes. Existen fracturas al nacer y postnatales,

Correspondencia: I. González Casado. Hospital Materno-Infantil La Paz. Paseo de la Castellana, 261. 28046 Madrid.

Recibido: Diciembre 2002

que consolidan bien, deformidades óseas de las extremidades moderadas o leves, escoliosis, laxitud de ligamentos, dolor crónico y talla final baja, aunque esta última no siempre constante. Mejoran con la pubertad. Las escleras son azules al nacer y luego mejoran. Subtipo IA (sin alteración de la dentinogénesis) y IB (con alteración de la dentinogénesis). La sordera es rara.

Recientemente se han descrito otros tres tipos de osteogénesis imperfecta, en función sobre todo de las alteraciones histológicas⁽⁴⁾.

Tipo V (moderada o intensa): de HAD. Existe limitación de la prono-supinación del antebrazo; laxitud ligamentosa y formación de callos hiperplásicos en las fracturas. No se alteran las escleras ni la dentinogénesis.

Tipo VI: histológicamente se caracteriza por acúmulo de tejido osteoide y ausencia de lamelación.

Tipo VII: de HAR, con localización genómica en el brazo corto del cromosoma 3.

GENÉTICA Y BIOLOGÍA MOLECULAR

El colágeno tipo I está formado por dos cadenas α_1 (codificadas por el gen COL1A1 en el cromosoma 17) y una cadena α_2 (gen COL1A2, en el cromosoma 7), formando una estructura de triple hélice. Cada cadena tiene 338 repeticiones ininterrumpidas de un triplete GXY, donde G es glicina, X prolina e Y, hidroxiprolina. La presencia de glicina cada tercer residuo es esencial para mantener la estructura de triple hélice y formar una estructura proteica estable^(1,2,5).

Se han descrito más de 200 mutaciones diferentes de los genes que codifican para el colágeno tipo I, afectando aproximadamente en el 90% de los casos al gen que codifica la cadena α_1 . Estas mutaciones se dividen en dos grandes grupos:

- Unas asociadas a interrupción prematura del proceso de translación, que conlleva una haploinsuficiencia por delección funcional o inactivación del alelo mutado, siendo normal la expresión del otro alelo. Como consecuencia se produce un colágeno estructuralmente normal, pero en cantidad reducida. Esto es lo que ocurre en la osteogénesis tipo I, que es la forma más leve.
- Otras mutaciones originan defectos estructurales en una de las cadenas α . En el 85% de estos casos son mutaciones puntuales que causan sustitución de glicina por otro aminoácido, distorsionando la estructura normal de triple hélice. Estas mutaciones tienen un efecto dominante negativo sobre el alelo no mutado, con lo que se sintetiza una proteína de colágeno aberrante, en menor cantidad y susceptible de mayor degradación. Esto es lo que ocurre en las formas de osteogénesis imperfecta severas (tipos II, III y IV).

La OI es un trastorno genético de herencia autosómica dominante del tejido conectivo y la mayoría de los pacientes son heterocigotos para una determinada mutación.

Sin embargo, es frecuente la existencia de mutaciones *de novo* en pacientes sin antecedentes familiares. Siendo la OI de herencia autosómica dominante, sorprende que el riesgo de recurrencia para una pareja sana de tener otro hijo afecto sea de hasta el 5-8%, que es un riesgo muy alto para ser mutaciones *de novo*, y muy bajo para una herencia recesiva. Esto se explica por la existencia de un “mosaicismo parental”, de forma que en un progenitor pueden existir dos líneas celulares diferentes, una con la mutación del colágeno tipo I y otra sin ella, portando la mutación en las células germinales y en un número limitado de células somáticas, por lo que es asintomático (“portador mosaico”).

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la OI es fundamentalmente clínico y se sigue utilizando la clasificación según Sillence⁽³⁾, en base a la clínica, hallazgos radiológicos y tipo de herencia^(1,2,5).

Los hallazgos y la severidad del cuadro son variables según el tipo de OI.

- Clínica: historia de fracturas, deformidades óseas, cifoescoliosis, retraso del crecimiento, escleras azules, dentinogénesis imperfecta, hipoacusia y antecedentes familiares positivos.
- Hallazgos radiológicos: lo más frecuente es la presencia de fracturas, osteopenia/osteoporosis (disminución de densidad y contenido mineral óseo) variable en función de la severidad clínica, rarefacción ósea progresiva, callos múltiples de distinta antigüedad, etc.
- Biopsia de piel y cultivo de fibroblastos. Confirma el diagnóstico. La mayoría de las mutaciones estructurales del colágeno provocan retraso en la formación de los filamentos en espiral, dando lugar a la aparición de bandas anchas o retrasadas en la electroforesis de las proteínas, diferentes del colágeno normal. El problema es que en un 10% de los casos la mutación se presenta sólo a nivel de hueso y no de piel, y la biopsia de piel puede ser normal.
- Marcadores bioquímicos del metabolismo óseo: existe disminución de los marcadores de formación y resorción óseas, pero en las formas severas predomina la resorción. Estos datos no aparecen de manera constante.
- Densitometría ósea. Se realiza con DEXA (densitometría radiológica de doble energía), valorando el contenido mineral óseo a nivel lumbar L₁-L₄, donde el componente trabecular del hueso es mayor. En las formas severas la densidad mineral ósea (DMO) es baja o muy baja, pero algunas formas muy leves de OI pueden tener DMO normal.
- Biopsia ósea. Las alteraciones morfológicas y ultraestructurales de la biopsia ósea guardan estrecha correlación con la severidad clínica. La biopsia nos puede dar información que no se puede obtener de otra manera y

nos ayudaría a clasificar de una forma más exacta los distintos grupos de OI.

- g) Las técnicas de biología molecular permiten identificar la mutación concreta del colágeno. Esto permite diagnosticar a los familiares utilizando el DNA leucocitario. Se podrían realizar también estudios moleculares o bioquímicos en biopsia de vellosidades coriónicas, para diagnóstico prenatal en los casos que proceda (sobre todo padres sanos que previamente han tenido hijos afectados de forma grave).

TRATAMIENTO

El manejo de los pacientes con OI es multidisciplinar, requiriendo la participación de distintos especialistas, como genetistas, endocrinólogos infantiles, traumatólogos, rehabilitadores, fisioterapeutas, otorrinolaringólogos, neurocirujanos y psicólogos, todos coordinados en unidades de atención especializada. Se pueden distinguir tres tipos de tratamiento: no quirúrgico, quirúrgico y médico.

1. Manejo no quirúrgico

Va encaminado a la prevención de fracturas, rehabilitación física adecuada para estimular el desarrollo motor y fuerza muscular, prevención de contracturas y deformidades debido a la posición, etc.

2. Tratamiento quirúrgico

El tratamiento ortopédico de las osteogénesis imperfectas va encaminado a consolidar las fracturas y corregir las deformidades. Las fracturas deben tratarse inmediatamente con férula o yeso y el periodo de inmovilización debe ser lo menor posible para evitar más osteoporosis. Para corregir las deformidades de huesos largos, se realizan osteotomías y colocación de clavos intramedulares, principalmente telescópicos.

En pacientes con formas severas, la deformidad progresiva de la columna vertebral con importante escoliosis puede requerir intervención quirúrgica con estabilización espinal.

Asimismo puede ser necesario el tratamiento quirúrgico de la impresión basilar.

3. Tratamiento médico

En la actualidad no existe un tratamiento médico eficaz, curativo, de la OI, porque no se puede actuar directamente sobre la formación del colágeno tipo I. A lo largo de la historia se han utilizado diversos tratamientos médicos (calcitonina, esteroides anabólicos...) para intentar aumentar la masa ósea, sin obtener resultados favorables. El tratamiento en la actualidad es sintomático y debe enfocarse de manera multidisciplinar.

Los mejores resultados se han conseguido con hormona de crecimiento (GH) y bifosfonatos.

Hormona del crecimiento

La GH actúa directamente y a través de los factores de crecimiento (IGFs) estimulando la proliferación celular (osteoblastos) y la síntesis de matriz extracelular (colágeno, osteocalcina y otras proteínas), facilitando la aposición y mineralización ósea⁽⁵⁾. La GH actúa también indirectamente aumentando la fuerza y la masa muscular, beneficiando la ganancia de masa ósea. Además por su capacidad anabolizante proteica, favorece la recuperación de las fracturas.

Diversos autores (Marini et al., Antoniazzi et al.)⁽⁶⁻⁸⁾, han demostrado una acción positiva de la GH sobre el *turnover* óseo, mejorando el contenido mineral óseo y también la clínica, sobre todo en formas leves-moderadas de OI.

De acuerdo con los distintos estudios, parece que la GH sí estaría indicada en OI con defecto cuantitativo en la síntesis de colágeno tipo I, colágeno, que por otra parte, sea estructuralmente normal (formas leves o tipo I). No estaría indicado, sin embargo, en OI con alteración estructural del colágeno I, es decir, las formas más severas (sobre todo la tipo III), porque se produciría mayor cantidad de un colágeno anómalo.

Bifosfonatos

Los bifosfonatos son fármacos que inhiben la resorción ósea osteoclástica mediante un mecanismo complejo. Se acumulan en el hueso y se adsorben en la superficie de los cristales de hidroxiapatita de fosfato cálcico de la matriz ósea, reduciendo la solubilidad de dicha matriz y haciéndola más resistente a la acción de los osteoclastos⁽⁹⁾.

El *pamidronato* es un bifosfonato usado vía intravenosa, que actúa como un potente inhibidor de la resorción ósea osteoclástica.

Autores como Glorieux, Plotkin et al.^(4,10,11) han demostrado la utilidad del pamidronato en niños con OI severas. Han observado efectos espectaculares en cuanto a la evolución clínica (disminución del dolor y número de fracturas, aumento de la movilidad y autonomía y mejora de la calidad de vida), aumento de la densidad mineral ósea y disminución de la resorción ósea. Estos autores han observado mejor respuesta del tratamiento cuanto más precozmente se utiliza dicho fármaco, sobre todo en niños menores de 2 años.

Los bifosfonatos han supuesto la principal novedad terapéutica en el tratamiento sintomático de la OI. Nos quedan dudas por resolver como son las siguientes: cuánto tiempo debe durar el tratamiento, edad de inicio del mismo, dosis óptima, régimen terapéutico más adecuado y utilidad de otros bifosfonatos usados vía oral, como el *alendronato*⁽¹²⁾.

Tratamiento combinado de GH y pamidronato

Este tratamiento favorecería la ganancia de contenido mineral óseo por mecanismos distintos y complementarios, ya que la GH favorecería fundamentalmente la formación ósea y el pamidronato inhibiría la resorción ósea.

A continuación presentamos un estudio realizado en nuestro Servicio de Endocrinología Infantil del Hospital La Paz de tratamiento combinado con GH y pamidronato en OI.

Material y método: se recogen 11 pacientes, 9 niñas y 2 niños, con OI severas, definidas por fracturas frecuentes, dolores óseos importantes y mala calidad de vida. En cuanto al tipo de OI, 7 casos son tipo III y 4 casos tipo IV. La edad actual oscila entre 7 meses y 16 años. Se ha realizado tratamiento con GH a una dosis de 0,5 UI/kg/semana, durante un tiempo medio previo al inicio del tratamiento con pamidronato de 4,4 +/- 2,4 años. El pamidronato se ha iniciado a una edad media de 10,57 +/- 5,6 años. El número de ciclos máximo recibido de pamidronato ha sido de 6. El protocolo de tratamiento con pamidronato (tomado de Gloireux et al.) se expresa en la Tabla 1.

Los resultados que hemos obtenido son los siguientes:

- Clínica.** Hemos observado una gran mejoría clínica, primero con el tratamiento con GH, que además aumenta al asociar pamidronato. Existe disminución o ausencia del número de fracturas y, si existen, éstas consolidan mejor; estabilización de las deformidades e incluso disminución de las deformidades de huesos largos. Disminución o ausencia de dolores óseos; mejora importante de la calidad de vida, con mejoría del estado general, fuerza muscular y mayores movilidad y grado de autonomía.
- Parámetros antropométricos.** Existe una gran variación interindividual, sobre todo en cuanto a la talla, por la gran heterogeneidad de la OI. En general hay gran retraso del crecimiento, que no mejora con el tratamiento, ni con GH ni al asociar pamidronato, incluso con disminución del percentil de talla, como ocurriría en su evolución natural.
- Densidad mineral ósea.** Se valora la DMO (densidad mineral ósea en L₁-L₄), todos los pacientes con el mismo modelo (Hologic QDR 1000), transformando los resultados en Z-Score para edad y sexo, comparándolos con valores de referencia normales de la población española⁽¹³⁾. Los resultados en cuanto a la DMO (en Z-Score) son los siguientes: antes del tratamiento en todos los casos está muy por debajo de los valores normales; el tratamiento con GH sólo mejora un caso tipo IV. Al asociar tratamiento con pamidronato se aumenta la DMO de manera significativa (test de Wilcoxon) en la mayoría de los casos, con incremento medio de +1,2 SD después del 4º ciclo. Al aplicar análisis de tendencia temporal mediante Anova de medidas repetidas, observamos mejoría significativa de la BMD en el tiempo de manera. También existe aumento significativo del contenido mineral óseo y del área vertebral.

Como efectos secundarios del pamidronato hemos encontrado: fiebre o febrícula en todos los casos, malestar general, náuseas/vómitos, dolores articulares y un caso auto-limitado con hipertensión arterial. Todas las complicacio-

Tabla 1.

PAMIDRONATO (ARELIA® i.v.): debe administrarse diluido en 250-500 ml de suero salino isotónico, a pasar en 4 horas, durante 3 días seguidos.

En menores de 2 años: 4 ciclos al año, 1 ciclo cada 2-3 meses, ciclos de 3 días

	1er día	2º día	3er día
Primer ciclo	0,25 mg/kg	0,5 mg/kg	0,5 mg/kg
2º ciclo y sigs	0,5 mg/kg	0,5 mg/kg	0,5 mg/kg

Entre 2-3 años: 4 ciclos al año, 1 ciclo cada 3 meses, ciclos de 3 días

	1er día	2º día	3er día
Primer ciclo	0,375 mg/kg	0,75 mg/kg	0,75 mg/kg
2º ciclo y sigs	0,75 mg/kg	0,75 mg/kg	0,75 mg/kg

En mayores de 3 años: 3 ciclos al año, uno cada 4 meses, ciclos de 3 días

	1er día	2º día	3er día
Primer ciclo	0,5 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg
2º ciclo y sigs	1 mg/kg	1 mg/kg	1 mg/kg

Debe aportarse ingesta adecuada de calcio (800-1.000 mg/día) y vitamina D3 (400 UI/día).

nes han aparecido en el primer ciclo de tratamiento, sobre todo el 2º día. No se han encontrado efectos secundarios importantes, ni alteración de las funciones renal, hepática ni hematológica.

Como **conclusión** podemos decir que el tratamiento con pamidronato ha supuesto la principal novedad terapéutica en el tratamiento sintomático de la OI en los últimos años y que el tratamiento combinado de GH más pamidronato puede ser una opción terapéutica esperanzadora en determinados casos de OI.

Otros **tratamientos futuros**, en vías de experimentación en el tratamiento de la OI, son:

- El trasplante de médula ósea de células mesenquimatosas. En la OI está en fase experimental, sin haber encontrado resultados satisfactorios a largo plazo⁽¹⁴⁾.
- Terapia génica⁽¹⁵⁾: permitiría, de forma selectiva, la disminución o “silenciación” de la expresión del alelo mutado, y así poder transformar bioquímicamente una forma severa de OI, en una forma más leve.

BIBLIOGRAFÍA

- Marini JC. Osteogénesis imperfecta. En: Nelson. Tratado de Pediatría. Decimosexta edición. Mc. Graw-Hill-Interamericana; 2000. p. 2314-2317.
- Antoniazzi F, Mottes M, Frascini P, Brunelli PC, Tato L. Osteogenesis Imperfecta. Practical Treatment Guidelines. Paediatr Drugs 2000; 2 (6): 465-488.

3. Silience DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in Osteogenesis imperfecta. *J Med Genet* 1979; 16: 101-116.
4. Glorieux FH. The Use of Biphosphonates in Children with Osteogenesis Imperfecta. *J Ped Endocrinol Metab* 2001; 14: 1491-1495.
5. Oliver Iguacel A, González Casado I, Molina Rodríguez MA, Ezquieta B, Gracia Bouthelier R. Osteogenesis imperfecta. *Revista de hormona y factores de crecimiento* 1998; 3 (I): 6-11.
6. Marini JC, Bordenick S, Heavner G, Rose S, Chrousos GP. Evaluation of growth hormone axis and responsiveness to growth stimulation of short children with osteogenesis imperfecta. *Am J Med Genet* 1993; 45: 261-264.
7. Marini JC, Bordenick S, Heavner G, Rose S, Hintz RL, Rosenfeld RG et al. The growth hormone and somatomedin axis in short children with osteogenesis imperfecta. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 76: 251-256.
8. Antoniazzi F, Bertoldo F, Mottes M, Valli M, Sirpresi S, Zamboni G et al. Growth hormone treatment in osteogenesis imperfecta with quantitative defect of type I collagen synthesis. *J Pediatr* 1996; 129: 432-439.
9. Zacharin M, Bateman J. Pamidronate Treatment of Osteogenesis Imperfecta - Lack of Correlation Between Clinical Severity, Age at Onset of Treatment Predicted Collagen Mutation and Treatment Response. *J Ped Endocrinol Metab* 2002; 15: 163-174.
10. Glorieux FH, Bishop NJ, Plotkin H, Chabot G, Lanoue G, Travers R. Cyclic administration of pamidronate en children with severe osteogenesis imperfecta. *N Engl J Med* 1998; 339: 947-952.
11. Plotkin H, Rauch F, Bishop NJ, Montpetit K, Ruck-Gibis J, Travers R et al. Pamidronate Treatment of Severe Osteogenesis Imperfecta in Children under 3 years of Age. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1846-1850.
12. Glorieux FH. The Use of Bisphosphonates in Children with Osteogenesis Imperfecta. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2001; 14: 1491-1495.
13. Yeste D, del Río L, Carrascosa A. Valores de contenido mineral óseo (CMO), densidad mineral ósea (DMO) y densidad mineral ósea volumétrica (DMOV) en niños y adolescentes en la columna lumbar y en el fémur. En: *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. Argente Oliver et al. (2a ed.) Ed. Doyma; 2000. p. 1501-1513.
14. Horwitz EM, Prockop DJ, Fitzpatrick LA, Koo WK, Gordon PL, Neel M et al. Transplantability and therapeutic effects of bone marrow-derived mesenchymal cells in children with osteogenesis imperfecta. *Nature Medicine* 1999; 5: 309-313.
15. Marini JC, Gerber NL. Osteogenesis imperfecta. Rehabilitation and Prospects for Gene Therapy. *JAMA* 1997; 277: 746-750.

Afectación del contenido mineral óseo en patologías digestivas

R. Tormo, D. Infante

*Unidad de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Infantil.
Hospital Materno Infantil Vall d'Hebron. Universidad Autónoma. Barcelona*

Palabras Clave: Masa ósea. Contenido mineral óseo. Patologías digestivas.

Resumen: la mineralización ósea es un proceso dinámico que se inicia intrauterinamente y acaba en la tercera época de la vida. Entre las diferentes circunstancias patológicas que pueden conducir a una alteración de la mineralización se encuentran las patologías digestivas.

El **objetivo** de nuestro trabajo ha sido conocer el CMO en diferentes patologías digestivas, y dar las recomendaciones precisas para el tratamiento y prevención de la desmineralización.

Material y método: se efectuaron mediciones de la densidad mineral ósea (DMO) en las vértebras L₂-L₄, mediante la técnica de absorciometría de doble fotón (modelo DPX-L) en 90 pacientes afectados de las siguientes patologías: enfermedad celíaca (n: 18), fibrosis quística (FQ) (n: 45), enfermedad inflamatoria intestinal (EII) (n: 7), intolerancia a la lactosa / proteínas vacunas (n: 20).

Los resultados expresados en forma de Z-Score para las medias han sido: enfermos celíacos (Z-Score -0,45), FQ (Z-Score -1,1), EII (Z-Score -1,24) e intolerancia lactosa / proteína vacuna (Z-Score -1,2). En todos los grupos existían pacientes con valores normales, osteopénicos y osteoporóticos.

Podemos **concluir** que los niños y adolescentes afectados de afecciones gastrointestinales corren el riesgo de padecer osteopenia / osteoporosis. Deben ser controlados mediante la técnica de DMO y adoptar las medidas preventivas o terapéuticas necesarias para evitar una indebida mineralización que repercutirá negativamente en la época adulta.

INTRODUCCIÓN

La infancia y adolescencia son los periodos de la vida en los cuales se produce la mineralización ósea del esqueleto, y

la época en la cual, eventos patológicos pueden interferir con el proceso normal de osificación. Malnutrición crónica, síndromes de malabsorción intestinal, hábitos nutricionales o patologías que conllevan una carencia de nutrientes, así como determinados estilos de vida, pueden acarrear alteraciones en la mineralización.

OBJETIVO DEL ESTUDIO

Estudiar el contenido mineral óseo (CMO) en diferentes patologías digestivas. Aportar datos para una mejor valoración terapéutica de estos pacientes, evitando que una nueva patología como es la osteoporosis haga su aparición en este grupo de pacientes en edad temprana o bien predisponiéndolos a un riesgo de desmineralización en la época adulta.

MATERIAL Y MÉTODO

Pacientes

Son numerosas las entidades digestivas que pueden conllevar un riesgo de osteoporosis, siendo diferentes su etiología, fisiopatología y gravedad. En el presente trabajo los pacientes han sido clasificados en grupos según su patología.

Enfermedad celíaca

Han sido incluidos 18 pacientes de edades comprendidas entre los 2-11 años (media 5 años) valorados en el momento de su primera visita. La clínica de presentación fue 14 diarrea crónica, 2 falta de desarrollo ponderal y 2 retraso del crecimiento. En el momento de su primera visita ninguno había recibido algún tipo de tratamiento dietético o vitamínico.

Fibrosis quística (FQ)

Se incluyeron en el estudio 45 pacientes afectados de FQ, 22 hembras y 23 varones, de edades comprendidas entre 2-20 años (media 12 años). Todos los enfermos eran contro-

Correspondencia: R. Tormo. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Paseo Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.
Recibido: Diciembre 2002

REV ESP PEDIATR 2003;59(1):79-84

TABLA 1. Afectación de la DMO (distribucion en %) en las diferentes patologías

	Normal	Osteopenia	Osteoporosis
Celiaquía (n= 8)	75	15	10
FQ (n = 45)	36	42	22
E. I. Intestinal (n = 7)	43	14	43
I. lactosa/proteínas (n = 20)	34	34	32

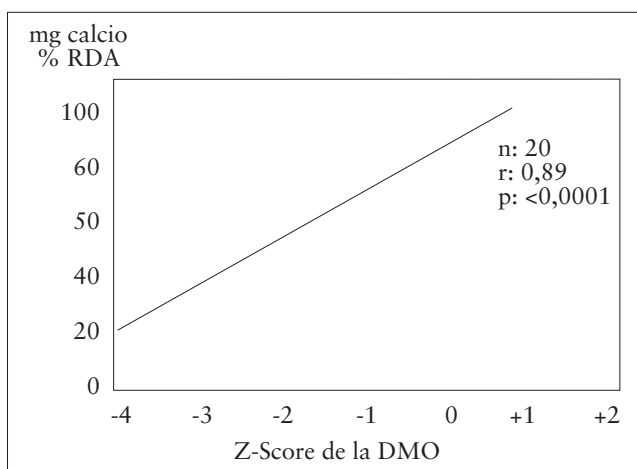


FIGURA 2. Correlación entre la DMO y la ingesta de calcio de origen lácteo.

lados de manera sistemática, con una periodicidad media de 2-3 meses, en las unidades de Gastroenterología y Neumología de nuestro Centro. El aporte nutricional era libre para cada paciente desde un punto de vista cualitativo, ajustando las recomendaciones cuantitativas al estado nutricional, según el peso ideal para la talla, mediante preparados hipercalóricos por vía oral siempre y cuando el apetito del niño colabore. En casos de desnutrición, anorexia importante, o infección pulmonar se recurrió a alimentación enteral por sonda a débito continuo. En la recomendación dietética de estos niños estaba incluida una ingesta de leche de 500 cc/día mínimo y una dosis diaria de 800 UI de vit D⁽¹⁾. Las dosis de enzimas pancreáticas fueron individualizadas para cada paciente según el grado de esteatorrea. Los pacientes no estaban recibiendo ningún tipo de aporte de calcio suplementario.

Enfermedad inflamatoria intestinal

Este grupo se encuentra formado por 7 pacientes de edades comprendidas entre los 4 y 18 años (media de 15 años), tratándose de 3 colitis ulcerosas y 4 con enfermedad de Crohn. Este grupo es muy abigarrado, con diferente curso evolutivo, frecuentes recaídas y corticodependencia. Todos ellos han sido controladas en la unidad desde su diagnóstico.

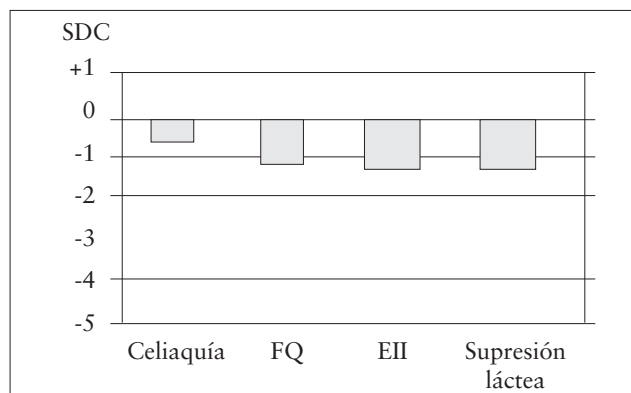


FIGURA 1. Valores medios en la DMO referidas a SDS en los pacientes afectos de diferentes patologías.

Intolerancia a la lactosa o a las proteínas de leche de vaca

Diferentes situaciones patológicas precisan retirar la leche de la alimentación. Tal es el caso de este grupo de 20 pacientes con un periodo de supresión de leche superior a 2 años, compuesto por 10 intolerancias a la lactosa inducidas genéticamente, diagnosticadas y comprobadas mediante repetidos test de hidrógeno espirado, 2 síndromes de intestino corto, 1 aganglionismo, 1 tirosinosis y 6 alergias a la proteínas de la leche de vaca, controladas en el departamento de alergia. Los preparados sustitutos que tomaban estos niños eran: fórmulas especiales infantiles sin lactosa con proteína vacuna (6 casos), fórmulas de soja (4 casos), leches vegetales de soja en forma líquida (4 casos), hidrolizados (1 caso) y en el caso de la tirosinosis la fórmula específica sin tirosina-fenilalanina (1 caso). Cuatro pacientes no tomaban ningún tipo de preparado por no estar controlados en nuestro Centro, simplemente les habían retirado la leche y los derivados.

Metodología

Se efectuaron mediciones de la densidad mineral ósea (DMO) en las vértebras L₂-L₄, mediante la técnica de absorción de doble fotón (modelo DPX-L)⁽²⁾.

RESULTADOS

Los resultados de las medias de la DMO de los 90 pacientes estudiados son presentados (Fig. 1) en forma de Z-Score por grupos de patologías. La media del grupo de enfermos celíacos (Z-Score -0,45) se encuentra dentro de la normalidad pero por debajo de la media. Presentan una osteopenia los grupos de EII (Z-Score -1,24), FQ (Z-Score -1,1) e intolerancia a la lactosa /proteína vacuna (Z-Score -1,2). En la Tabla 1 se puede apreciar la distribución en % de cada patología con respecto a la normalidad, osteopenia y osteoporosis. En la Figura 2 se muestra la correlación de la DMO con la ingesta de calcio (aportado por la leche) en los pacientes con supresión de la misma por un periodo superior a los 2 años.

DISCUSIÓN

Los mecanismos fisiopatológicos que pueden conducir a una deficiente mineralización son múltiples dependiendo del tipo de patología que padezca el enfermo. Dada la heterogeneidad de la etiología de los grupos estudiados la discusión la efectuaremos por separado para poder constatar mejor los eventos negativos que conducen a la osteopenia y osteoporosis en cada una de las entidades.

Enfermedad celíaca

Los mecanismos fisiopatológicos a través de los que la intolerancia al gluten va a condicionar la pérdida de mineralización son múltiples. El grave daño de la mucosa intestinal determina la malabsorción de grasas y con ello de las vitaminas liposolubles, entre ellas la vitamina D. Por otra parte, se produce un incremento de las pérdidas intestinales de vitamina D por rotura del círculo enteropático, con pérdida de la 25(OH) D excretada con la bilis. La absorción de calcio se ve también alterada, no sólo por la alteración de la mucosa intestinal y el déficit de vitamina D sino, además, porque el calcio saponifica con las grasas acumuladas en el intestino formando jabones no absorbibles. La hipocalcemia relativa determina la estimulación de la secreción de PTH en un intento de normalizar las cifras de calcemia, lo que se consigue a expensas de un incremento en la reabsorción ósea, generándose así la descalcificación. La prevalencia de descalcificación ósea con presencia de osteopenia-osteoporosis en celíacos adultos no tratados se acerca según diferentes publicaciones⁽³⁻⁵⁾ al 80%, siendo en ocasiones la única manifestación de la enfermedad en esta época de la vida⁽⁶⁾. Sin embargo, existen muy pocos datos de este hallazgo en la infancia y la adolescencia⁽⁷⁾.

La eliminación del gluten de la dieta conlleva una mejoría de la mineralización ósea⁽⁸⁾. En el paciente más alterado (Z-Score -2,24) la retirada del gluten de la dieta sin que recibiera suplemento de calcio conllevó un incremento anual de DMO de 0,07 g/cm/año, significativamente más alto que el incremento normal para los niños en esta época de la vida, que es de 0,05 g/cm/año. El Z-Score del grupo estaba dentro de lo normal (Z-Score -0,45), no siendo, pues, este hallazgo exploratorio lo más típico de esta enfermedad, si bien en algunos casos puede ser el hallazgo único encontrado⁽⁹⁾. Otros autores están de acuerdo en que no es necesario suplementar con calcio a estos pacientes una vez diagnosticados y que la recuperación de la mineralización ósea se produce tras la retirada del gluten de la alimentación⁽¹⁰⁾.

Fibrosis quística

La valoración del estado nutricional de este grupo de pacientes mediante índice de masa corporal (IMC) muestra unos buenos resultados comparados con lo apreciado hace una década, ya que las medias de los parámetros valo-

rados se mostraban dentro de la normalidad (IMC/kg/m² X:15,7 +/- 1,67 para una edad media de 12 años).

La mejoría del estado nutricional, el control de la esteatorrea y un buen aporte de vit. D habían hecho pensar que los problemas de raquitismo, osteopenia y osteoporosis eran una complicación superada en los pacientes afectados de FQ. Pocos casos recientes se han comunicado de raquitismo^(11,12) y los estudios efectuados sobre los niveles de vit. D son contradictorios^(13,14), habiéndose llegado a un consenso en cuanto a las dosis recomendadas como suplemento (800 UI/día). No son precisas las recomendaciones en cuanto a una dosis suplementaria de calcio.

El estudio de nuestro grupo de 45 pacientes evidenció un Z-Score de -1,12 con una osteoporosis en un 22%, una osteopenia en un 42% estando el resto, un 36%, dentro de la normalidad. Todos los pacientes recibían la dosis estándar de vit. D, ingerían una dieta con 500 cc de leche al día, así como productos lácteos, y la esteatorrea estaba bajo tratamiento. La etiología de la disminución de la DMO en este grupo es multifactorial. Se ha implicado una disminución de los factores nutricionales necesarios para una adecuada matriz ósea, sin embargo, todos los factores implicados, nivel de proteínas, calcio-fósforo, magnesio y cinc estaban dentro de la normalidad en nuestros pacientes. Otro factor que puede estar implicado es una deficiente absorción de la vit. D, secundario a la esteatorrea, aunque ésta sea larvada. Es sabido que las enzimas pancreáticas no siempre solucionan el problema de una manera definitiva en el caso de que el pH duodenal permanezca ácido, debido a una deficiente secreción de bicarbonato pancreático. Este pH ácido provocaría también una precipitación de ácidos biliares y un aumento de pérdida fecal de los mismos. Una anormal capa de moco recubriendo el glico-cáliz de las microvilli y un enterocito histológicamente normal pero funcionalmente incompetente también podrían estar implicados en una malabsorción de grasa y vit. liposolubles. Los niveles bajos de 25(OH) D, se asocian a un aumento compensatorio de 1-25(OH)₂ D, a un hiperparatiroidismo secundario y a una mayor reabsorción renal de calcio. Sin embargo, este factor tampoco parece estar afectado en nuestros pacientes con osteopenia y osteoporosis dado que los niveles de 1/25(OH)₂ D y PTH se encontraban dentro de la normalidad. Es posible que, aun con niveles adecuados de vit. D, el calcio no pueda ser bien absorbido al precipitar en forma de jabones cálcicos, o unido a las sales biliares. No obstante en nuestros pacientes con DMO patológica no llamó la atención un mayor grado de esteatorrea, ni de malabsorción. También podría existir una anomalía específica de la "célula diana" que regula la absorción de calcio, o un defecto en el mecanismo de absorción paracelular⁽¹⁵⁾. El descenso en el CMO también ha sido asociado al hipogonadismo, déficit estrógeno y a la pubertad retrasada que en ocasiones presentan estos pacientes. Sin embargo, si bien

puede influir, no puede ser atribuido totalmente dado que descensos del DMO son vistos en todas las edades. Las PGE₂, interleucinas 1, también han sido referidas como factores locales estimuladores de reabsorción ósea, especialmente durante los episodios de infección pulmonar⁽¹⁶⁾, en la cual se constata un sinergismo de acción entre el lipopolisacárido bacteriano, la PGE₂ y la interleucina 1. Se especula también que la acidosis respiratoria crónica influiría en la desmineralización. Sin embargo, la correlación de la DMO con el Score de Schwachman y con el FEV₁ no fue significativo en nuestros pacientes. Por el momento no queda aclarado, dada la normalidad de muchos de los factores que habían sido implicados en la mineralización ósea, el porqué de una osteopenia-osteoporosis en unos pacientes y en otros no. Nuestra conclusión sería que, bien debido a un déficit de absorción de calcio, bien debido a una mayor reabsorción de la matriz ósea por los osteoblastos, algunos pacientes necesitan un aporte suplementario de calcio. También creemos que es fundamental que en estos pacientes se cumpla el aporte de las recomendaciones de calcio de la RDA e incluso se sobrepasen.

Estos hallazgos nos hacen reflexionar sobre varios aspectos de la terapéutica. En primer lugar la necesidad de solicitar la técnica de DMO de manera rutinaria. Como profilaxis de la osteoporosis recomendaríamos una dosis suplementaria de 250 mg/día de calcio elemento⁽¹⁷⁾. El diagnóstico de una DMO patológica en estos pacientes reviste una gran importancia dado que las expectativas de vida han aumentado considerablemente, ya que la cantidad de DMO del adulto va a depender de la mineralización adquirida durante el crecimiento y la adolescencia; insuficiente acumulación tendrá como consecuencia una mayor predisposición de fracturas apareciendo un nuevo riesgo en las perspectivas de estos enfermos.

Enfermedad inflamatoria intestinal (EII)

Diferentes grados de osteopenia y osteoporosis, confirmados por biopsia, ha sido ampliamente reportado en adultos^(18,19) con EII. Desnutrición, alteraciones del crecimiento y pubertad retrasada han sido comunicados en adolescentes⁽²⁰⁾. Sin embargo, existen muy pocos datos en la literatura en cuanto al grado de mineralización en niños y adolescentes afectados de estos procesos. Numerosos factores que se interrelacionan entre sí pueden estar implicados en un proceso de desmineralización^(21,22). Deficiente secreción hormonal, malabsorción, deprivación energética, inadecuada ingesta de calcio y otros minerales pueden contribuir al proceso. Sin embargo, es el tratamiento esferoide mantenido el que más negativamente va a influir en la descalcificación de estos pacientes.

Los corticoides usados para suprimir la inflamación en la EII van a influir en la homeostasis del calcio a través de diferentes mecanismos⁽²³⁾. El grado por el cual el déficit de

calcio puede ser relacionado con el efecto directo de los corticoides o con la malabsorción debida a la enfermedad no ha sido suficientemente dilucidado⁽²⁴⁾. Un efecto directo de los corticoides sobre el hueso ha sido sugerido, produciendo una supresión de la actividad osteoblástica por inhibición de los precursores de osteoblastos.

La osteocalcina plasmática es considerada útil en la valoración de la actividad osteoblásticas; dicha actividad se ha encontrado muy descendida en los pacientes tratados con corticoides^(25,26). La acción negativa de la droga está en relación con la duración del tratamiento, la dosis y la discontinuidad de la dosis (días alternos). ¿Qué dosis será patológica? Se ha observado que el empleo de corticoides sintéticos como la prednisona, a dosis de 4-6 mg/m², se asocia a alteraciones. En algunos estudios se comunica que los efectos negativos se producen cuando se administran dosis diarias que superan la cantidad normal producida endógenamente por las glándulas adrenales, que es de 12 mg/m²/24 horas (equivalente a 3/m²/día de 6 MP, lo que representa una dosis diaria aproximada de 0,15-0,17 mg/kg/día). Se ha visto que una dosis mínima de 0,3 mg/kg/día, a días alternos, no se relaciona con alteraciones óseas ni con déficit de crecimiento⁽²⁷⁾.

En nuestros pacientes se aprecia un comportamiento muy diferente, encontrando a pacientes dentro de la normalidad, otros con osteopenia y osteoporosis; como grupo presentan un Z-Score de : -1,24. Este diferente comportamiento hemos podido también comprobar que está en dependencia con los corticoides, dado que los tres pacientes dependientes de ellos desde hace más de tres años son los que presentan mayor grado de alteración. Esta posible complicación de la enfermedad con importante riesgo para el presente y la edad adulta nos hace plantearnos en los pacientes corticodependientes, que no siempre responden a las dosis ideales aludidas anteriormente; una medicación alternativa son la ciclosporina, azatioprina y 6 mercapto-purina, siempre y cuando sean eficaces y bien toleradas. Por último, comentar que en estos pacientes corticodependientes la suplementación con calcio no siempre ofrece los resultados esperados, no logrando frenar la descalcificación.

Intolerancia a la lactosa y intolerancia a las proteínas de la leche de vaca

En la evaluación de los requerimientos de Ca es necesario considerar dos variantes principales. Primero los requerimientos para el crecimiento y formación de la masa ósea y en segundo lugar su biodisponibilidad. Así pues, los aportes recomendados están basados en el supuesto de que sólo un 40-60% del Ca de la dieta será absorbido, y con estos aportes cubriremos las necesidades. Las recomendaciones actuales son de 600 mg/día para lactantes, de 800 mg/día para niños de 1-10 años y de 1.200 mg para adolescentes y momentos del brote puberal⁽²⁸⁾. La principal fuente de cal-

cio son los productos lácteos, que deben aportar hasta el 60% de las necesidades, estando el otro 40% repartido entre diferentes alimentos. La leche contiene 1.200 mg por litro, el yogur unos 150 mg por 100 gramos de producto, los quesos, que son los alimentos más ricos en calcio, oscilan entre 200-1.200 mg por cada 100 g según los tipos. Otros alimentos ricos en Ca son: el chocolate 200 mg %, el pan integral 90 mg %, los frutos secos 250 mg %, la pastelería 200 mg %; también existen cantidades apreciables en el huevo, carnes, pescados y vegetales⁽²⁹⁾.

Son numerosos los lactantes que presentan una malabsorción secundaria a la lactosa tras una agresión bacteriana o viral produciéndose una intolerancia transitoria a la lactosa sin mayor repercusión. En otras ocasiones es debida a otros mecanismos fisiopatológicos más prolongados y conlleva la actitud terapéutica de buscar sustitutivos de la fórmula habitual o de la leche de vaca entera. Las fórmulas especiales, empleadas en estos casos, sean proteinatos de leche de vaca, formulas a base de soja o hidrolizados, han ido mejorando su composición. En su formulación la lactosa suele ser sustituida por polímeros de glucosa, estando a su vez suplementados en vitaminas, calcio-fósforo y otros minerales y oligoelementos según las recomendaciones de la ESPGHAN⁽³⁰⁾. La supresión de la fórmula habitual o de la leche entera de vaca durante un tiempo prolongado y la indicación de otros productos conllevan el riesgo de que no sean ingeridas de una manera continuada, ni en la cantidad debida. Las razones pueden ser de índole económica, ya que son preparados de alto coste, o de índole organoléptica, pues su sabor es mal aceptado por niños mayorcitos. En nuestra experiencia muchos pacientes optan por dejar de tomar los preparados. Por otra parte, existe un vacío comercial en cuanto a preparados sin lactosa para adolescentes y adultos, ya que los preparados de "soja líquidas" son en general pobres en calcio aparte de que éste sea peor absorbido debido a los fitatos. Nuestros pacientes fueron catalogados en cuatro grupos:

- a. Los que tomaban fórmulas infantiles especiales, bien fueran proteinatos o fórmulas de soja en cantidad adecuada, mínimo 500 cc/día (n = 7) y que se encontraban dentro de la normalidad.
- b. Los que tomaban dichas fórmulas pero en una cantidad insuficiente (n = 4) con osteopenia/osteoporosis.
- c. Los que ingerían preparados de "soja líquida" (n = 4), con una DMO patológica.
- d. Los que no tomaban ningún tipo de preparados, que también presentaban diferentes grados de osteopenia/osteoporosis.

El Z-Score del grupo fue de -1,2. El hecho de que pacientes que toman preparados especiales de proteína vacuna o de soja durante periodos prolongados, pero en cantidades adecuadas, tengan una DMO normal nos hace asegurar que el empleo de estos preparados no ofrece riesgos

para la osificación siempre que se tomen en cantidad adecuada^(31,32).

En los 20 pacientes se efectuó un cálculo retrospectivo de la cantidad de calcio ingerido por medio de las fórmulas especiales administradas, o de los preparados que ellos podían haber elegido, efectuándose una media de los 2 años. En la figura 2 se muestra la correlación existente entre el Z-Score de los valores de DMO de estos niños y el % de la ingesta de calcio referido a los lácteos, que debe ser de un 60% del total según las recomendaciones de la RDA, lo que supone una cantidad de 480 mg/día para las edades de 1-10 años, debiendo ser el otro 40% (320 mg) aportado por otros alimentos. Para los adolescentes la cantidad recomendada es de 1.200 mg/día, lo cual representa un aporte de 750 mg a través de la leche o lácteos. Podemos observar cómo el riesgo de osteopenia (entre -1 a -2,5 DS) aparece si la ingesta de calcio de la leche se encuentra por debajo del 60%, es decir, entre 200-300 mg/día para la edad de 1-10 años y de 300-450 mg/día para los adolescentes. Por debajo de estos valores aparece el riesgo de osteoporosis. El riesgo aumenta en el caso de niños mayores de 10 años dado que la ingesta suele ser igual de baja, pero las necesidades son mayores.

Vemos cómo la línea de correlación muestra una alta correlación con una significativa (p < 0,0001). Dado que la valoración de estos datos se ha hecho con pacientes con un mínimo de 2 años de dieta de exclusión, hemos de pensar que los efectos negativos serán mayores conforme trascurra el tiempo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Roy C. A rational approach to meeting macro and micronutrient needs in cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1984; 3: 154-162.
2. Del Río L, Carrascosa A, Pons M, Gusinye M, Yeste D, Doménech. Bone mineral density of the lumbar spine in white Mediterranean Spanish children and adolescent: Changes related to age, sex and puberty. *Pediatr Res* 1994; 35: 362-366.
3. Molteni N, Careceli MP, Bardella MT, Ortolani S, Bianchi GG. Bone mineral density in adult patients and the effect of gluten free diet from childhood. *Am J Gastroenterol* 1990; 85: 51-53.
4. Caraceni MP, Molteni N, Bardella MT, Ortolani S, Nogara S, Bianchi PA. Bone and mineral metabolism in adult celiac disease. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 247-7.
5. Bode S, Hassager C, Gudman E, Chistiansen C. Body composition and calcium metabolism in adult treated coeliac disease. *Gut* 1991; 32: 1342-1345.
6. Hajjar ET, Vincenti F, Salti IS. Gluten induced enteropathy. Osteomalacia as its principal manifestation. *Arch Intern Med* 1974; 134: 565-566.
7. Exner GU, Sacher M, Sh Merling DH, Prader A. Growth retardation and bone mineral status in children with celiac disease recognized after the age 3 years. *Helv Paediatr Acta* 1978; 33: 497-507.
8. Mora S, Weber G, Barera G, Bellini A, Pasolini D. Effect of gluten free diet of bone mineral content in growing patient with celiac disease. *Am J Clin Nutr* 1993; 57: 224-228.

9. Gómez MC, Pozo J, Bonet B, Muñoz MT, Argente J. Osteoporosis como forma de presentación paucisintomática en la enfermedad celíaca. *An Esp Pediatr* 1994; 40: 140-141.
10. Bosio L, Barera G, Mistura L, Sassi G, Bianchi C. Growth acceleration and final height after treatment for delayed diagnosis of celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1990; 11: 324-329.
11. Michler EH. Desmineralization in cystic fibrosis. *Am J Dis Chil* 1979; 133: 632-635.
12. Douglas T, Gibbens BA, Gilsanz V, Boechat MI, Dufer D. Osteoporosis in cystic fibrosis. *J Pediatr* 1988; 2: 295-299.
13. Hubbard V. The levels of 25-hydroxycalciferol in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1979; 94: 84-86.
14. Infante D, Tormo R. Contenido mineral óseo en pacientes afectados de fibrosis quística. *An Esp Pediatr* 1997; (Suppl 95): 4-9.
15. Friedman HZ, Langman CB, Fairis MJ. Vit D metabolism and osteomalacia in cystic fibrosis. *Gastroenterology* 1985; 88: 808-813.
16. Raisz LG. Interactions between bacterial endotoxin and other stimulats of bone resorption in organ culture. *J Periodont Res* 1981; 16: 1-7.
17. Infante D, Potau N, Del Río L, Tormo R. Antropometría, contenido mineral óseo y factores de crecimiento en pacientes afectados de fibrosis quística de páncreas. Premios Ordesa a la investigación pediátrica: Ordesa S.L.; 1994.
18. Cooke WR. Survey of results of treatment of Crohn's disease. *Clin Gastroenterol* 1972; 1: 521-526.
19. Genant HK, Malí JC, Wagnfeld JB, VanderHorst J, Langl LH. Skeletal demineralization and growth retardation in inflammatory bowel disease. *Invest Radiol* 1976; 11: 541-549.
20. Issenman RM, Atkinson SA, Radoja C, Fraher L. Longitudinal assessment of growth mineral metabolism and bone mass in pediatric Crohn disease. *J Ped Gastroenterol Nutr* 1993; 17: 401-406.
21. Kelts DG, Grand RJ, Shon G. Nutricional basis of growth failure in children and adolescent with Crohn disease. *Gastroenterology* 1979; 76: 720-727.
22. Motil KJ, Grand RJ, Davis Kraft E. The epidemiology of growth failure in children and adolescent with Cronh disease. *Gastroenterology* 1985; 32: 447-469.
23. Lukert Bp, Raisz Lg. Glucocorticoid induced osteoporosis: pathogenesis and management. *Ann Intern Med* 1990; 112: 352-364.
24. Canalis E. Effects of glucocorticoids on type I collagen synthesis, alkaline phosphatase activity, and deoxyribonucleic acid conteni in culture rat calvariae. *Endocrinology* 1983; 112: 931-939.
25. Ekeaston G, Stalenheim G, Hallgren R. The acute effect of high dose corticosteroid treatment on serum osteocalcin. *Metabolism* 1988; 2: 141-144.
26. Nielsen HK, Thomsen K, Eriksen EF, Charles P, Storm T, Mosekilde L. The effect of high dose glucocorticoid administration on serum bone gamm carboxyglutamic acid containing protein; serum alkaline phosphatase and vit D metabolites in normal subjects. *Bone Miner* 1988; 4: 105-113.
27. Whittington PF, Barnes HB, Bayliss TM. Medical management of Crohn's disease in adolescent. *Pediatric* 1977; 72: 1338-1344.
28. RDA "Raciones dietéticas recomendadas". National Research Council. Barcelona: Ediciones Consulta; 1991.
29. Randoín L. "Tables de composition de aliments". J. Lanore ed. París, 1982.
30. ESPGAN. Committee on Nutrition. Guidelines on infant nutrition. Recommendations for the composition of an adapted formula. *Acta Paediatr Scand* 1977; Suppl 262.
31. Mimouni F, Campaigne B, Neylan M, Reginald CT. Bone mineralization in the first year of lite in infant fed human milk, cow milk formula or soy based formula. *J Pediatr* 1993; 122: 348-354.
32. Infante D, Tormo R. Risk of Inadequate Bone Mineralization in Diseases Involving Long Term Suppression of Dairy Products. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2000; 3: 10-13.

Trastornos del metabolismo óseo en las enfermedades renales de la infancia

V. García Nieto, M^a I. Luis Yanes, A. Callejón Callejón, V.E. García Rodríguez

Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Universitario Ntra. Sra. de Candelaria, Santa Cruz de Tenerife

Palabras Clave: Metabolismo óseo. Enfermedades renales.

Dada la complejidad de las funciones del riñón, muchas nefropatías influyen secundariamente en la actividad y el metabolismo óseos. Al inicio, los trastornos óseos que se conocían, relacionados con las enfermedades renales, se circunscribían a la osteodistrofia propia del fallo renal crónico y al raquitismo asociado a algunas tubulopatías, principalmente el síndrome de Fanconi. En la actualidad, se sabe que la mayoría de las tubulopatías intervienen en el metabolismo óseo. Del mismo modo, desde la introducción en clínica de la densitometría ósea, se ha ampliado el espectro de trastornos renales o anomalías metabólicas urinarias que se asocian a osteopenia.

Básicamente, existen cuatro tipos de trastornos renales, con sus mecanismos propios, que pueden influir negativamente en la masa ósea:

1. Tubulopatías (acidosis metabólica, hipofosfatemia, déficit de calcio).
2. Hiper calciuria idiopática/litiasis renal (exceso de producción de citocinas; otros mecanismos).
3. Síndrome nefrótico (pérdidas urinarias de vitamina D; uso de esteroides).
4. Insuficiencia renal crónica (acidosis, déficit de calcio y de calcitriol, hiperfosfatemia, hiperparatiroidismo).

1. TUBULOPATÍAS

1.1. Acidosis tubular renal

a) ATR distal clásica, tipo I

La acidosis metabólica mantenida, propia de la ATR distal, explica los trastornos del crecimiento que se observan

en los niños afectados^(1,2), así como las anomalías metabólicas propias de esta entidad, tales como la pérdida renal de calcio y de fosfato y la hipocitraturia⁽³⁾.

La hiper calciuria en la ATR distal debe tener un origen mixto, renal y óseo. Se sabe que, en situación de acidosis, está reducida la reabsorción de calcio en las porciones distales de la nefrona⁽⁴⁾. Por otra parte, es conocido que los hidrogeniones no secretados en el riñón pueden tamponarse en los *buffers* óseos, favoreciéndose la movilización del calcio esquelético⁽⁵⁾. Además, la acidosis estimula la actividad osteoclástica⁽⁶⁾ e inhibe la actividad osteoblástica^(7,8). Esta pérdida obligada de calcio en la orina y la reducción de su absorción en el intestino⁽⁹⁾ explican que se hayan descrito situaciones de hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundario en esta entidad⁽¹⁰⁾.

Por otra parte, el fosfato que se elimina en la orina procede de la movilización ósea^(5,9) y de la disminución de su reabsorción tubular proximal, secundario a la acidosis intracelular⁽¹¹⁻¹³⁾.

La acidosis metabólica, junto al déficit de calcio y de fosfato, explican las alteraciones óseas (osteopenia y osteomalacia) que puede observarse en estos pacientes, cuya frecuencia utilizando radiología convencional es variable, oscilando según las series entre 2⁽¹⁴⁾ y 23,3%⁽¹⁵⁾.

En niños con ATR distal se han descrito imágenes radiológicas óseas normales, o bien, osteopenia⁽¹⁶⁾. Además, en algunos casos se han observado imágenes de raquitismo^(17,18), equivalente conceptualmente a la osteomalacia de los adultos, que se ha atribuido, no obstante, a un déficit de vitamina D⁽¹⁶⁾. En niños con esta enfermedad se han comunicado niveles normales de calcitriol⁽¹⁹⁾ y se sabe que la acidosis metabólica puede, incluso, elevarlos⁽¹³⁾. Sin embargo, se ha descrito que la acidosis metabólica puede restringir la capacidad del riñón para responder a estímulos que fisiológicamente incrementan la producción de calcitriol^(20,21). Por tanto, en niños en crecimiento afectados de ATR

Correspondencia: Víctor García Nieto. Hospital Ntra. Sra. de la Candelaria. Ctra. del Rosario, s/n. 38010 Santa Cruz de Tenerife.

Recibido: Diciembre 2002

REV ESP PEDIATR 2003;59(1):85-98

distal, la acidosis metabólica podría interferir en la capacidad renal para mantener los niveles de calcitriol adecuados. No obstante, en la génesis del raquitismo de los niños afectados con este trastorno, deben intervenir sobremanera los otros factores descritos más arriba.

b) ATR proximal, tipo II

La ATR proximal aislada, descrita por primera vez por Rodríguez Soriano et al.⁽²²⁾, consistente en una reducción de la reabsorción proximal tubular de bicarbonato; no se acompaña de hipocalcemia, hiper calciuria ni hiperfosfatemia. Los niños muestran, no obstante, retraso del crecimiento que mejora tras la instauración de tratamiento alcalino, tanto en las formas esporádicas⁽²³⁾ como en las familiares⁽²⁴⁾. No se han descrito lesiones óseas salvo algún caso aislado de raquitismo⁽²⁵⁾.

Estos informes denotan cómo la acidosis metabólica influye preferentemente en el crecimiento y quizás en un cierto grado de osteopenia. En las lesiones de osteomalacia descritas en la ATR distal deben influir principalmente el déficit de calcio y de fosfato. Precisamente, las anomalías graves del metabolismo óseo descritas en la ATR proximal surgen cuando se asocia a defectos de reabsorción proximal múltiples, como ocurre en el síndrome de Fanconi.

c) ATR proximal y distal, tipo III

La ATR tipo III combina un defecto de reabsorción proximal de bicarbonato con una reducción en la secreción distal de hidrogeniones. Se acepta que es la expresión de la ATR distal en los primeros años de la vida al acompañarse, de forma transitoria, de un incremento de la bicarbonaturia⁽²⁶⁾. Los casos comunicados por Rodríguez Soriano et al. tenían retraso del crecimiento sin datos sugestivos de raquitismo⁽²⁶⁾.

Se ha descrito una variedad de ATR tipo III poco frecuente, *el déficit de la anhidrasa carbónica tipo II*. Los pacientes afectados presentan calcificaciones cerebrales y, curiosamente, osteopetrosis. De herencia autosómica recesiva, puede asociarse a retraso mental, talla baja, mal oclusión dental y susceptibilidad a padecer fracturas^(27,28). A diferencia de la osteopetrosis “maligna”, las anomalías hematológicas son leves o ausentes. Junto con la acidosis, se observan hipercloremia y, a veces, hipopotasemia, aunque están ausentes hiper calciuria y nefrocalcinosis. La osteopetrosis es secundaria a una reducción de la resorción ósea⁽²⁹⁾. Por inmunohistoquímica, se ha demostrado la presencia de anhidrasa carbónica II en osteoclastos de ratas y humanos⁽³⁰⁾. Se ha propuesto que la anhidrasa carbónica interviene en el proceso de resorción ósea por medio de su capacidad para secretar hidrogeniones en conjunción con una ATPasa que permite mantener un gradiente de pH adecuado entre el citosol del osteoclasto y el compartimiento donde se produce la resorción ósea⁽³¹⁾. La falta de actividad de la enzima justificaría el trastorno en la resorción ósea y en la capaci-



FIGURA 1. Imagen radiológica de las extremidades inferiores de un paciente diagnosticada de raquitismo hipofosfático ligado al cromosoma X. Las trabéculas óseas muestran las típicas imágenes en “hilo de malla”. Las corticales son gruesas.

dad de acidificación renal. En 1992, se descubrieron diversas mutaciones en el gen estructural de la anhidrasa carbónica tipo II como causantes de la enfermedad⁽³²⁾.

1.2. Tubulopatías con pérdida renal de fosfato

a) Raquitismo hipofosfático ligado al cromosoma X

En 1937, Albright, Butler y Bloomberg describieron un cuadro de raquitismo asociado a normocalcemia e hipofosfatemia en un niño de 15 meses de edad que fue tratado con dosis muy elevadas de vitamina D⁽³³⁾. Cuatro años después, Christensen observó el carácter familiar de esta nueva entidad⁽³⁴⁾ y, en 1958, Winters estableció que su modo de transmisión era dominante ligada al cromosoma X⁽³⁵⁾. Los datos bioquímicos característicos son hipofosfatemia, reducción de la reabsorción renal de fosfato (TRP y Tm-PO₄/GFR disminuidos), normocalcemia con hipocalciuria, niveles normales de PTH y valores “normales” o reducidos de calcitriol. La hipofosfatemia suele estar presente a partir de los 3-6 meses de vida, observándose las manifestaciones clínicas durante el segundo año de la vida, consistentes básicamente en retraso del crecimiento, anomalías de la marcha y deformidades óseas (coxa vara, genu valgo)⁽³⁶⁾. En los niños, las lesiones radiológicas son similares a las del raquitismo, es decir, ensanchamiento de la placa epifisaria y desflecamiento de la metáfisis. La trama ósea muestra trabéculas toscas con imágenes en “hilo de malla” y las corticales son espesas y densas (Figs. 1 y 2).

Se ha descrito reducción de la densidad mineral ósea (DMO) en el radio e incremento de la misma en la columna lumbar, atribuido, esto último, a un aumento del osteoide parcialmente mineralizado⁽³⁷⁾. Dos pacientes de nuestro Hospital controlados farmacológicamente tienen valores de Z-DMO en columna lumbar superiores a la media para su edad y sexo (+0,29 y +2,94, respectivamente).



FIGURA 2. Fracturas de ambos fémures en una adolescente diagnosticada de raquitismo hipofosfatémico ligado al cromosoma X, en una época en que no estaba disponible el tratamiento con calcitriol.

Inicialmente, se supuso que la causa de la enfermedad se atribuía a un defecto en el transporte renal de fosfato por reducción de la actividad del cotransportador $\text{Na}^+\text{-PO}_4$ de alta afinidad y baja capacidad, que está localizado en el borde de la membrana en cepillo a lo largo de todo el túbulo proximal. Puesto que su gen está localizado en el cromosoma 5q35 y no en el cromosoma X, se sabía que un defecto en este gen no era la causa íntima de la enfermedad. Cuando se transfundieron ratones normales con sangre de aquellos afectados de un modelo murino de la enfermedad (estirpe Hyp-), se incrementó la fosfatúria⁽³⁸⁾. Además, trasplantados los riñones de esos ratones en ejemplares sanos, perdieron la capacidad para perder fosfato y, a la inversa, los riñones sanos trasplantados en ratones con la enfermedad empezaron con una reducción de la reabsorción tubular renal de fosfato⁽³⁹⁾. Cai et al., a partir de un hemangioma esclerosante productor de osteomalacia hipofosfatémica, aislaron un factor lábil al calor con un peso molecular masa entre 8.000 y 25.000 daltons que inhibe la reabsorción tubular de fosfato⁽⁴⁰⁾, que se denomina fosfatonina. En los últimos años, se ha conocido el origen de este trastorno. En condiciones normales, el osteoblasto produce la proteína PHEX y la fosfatonina. PHEX es una endopeptidasa, una proteína de membrana que degrada una cantidad sustancial de la fosfatonina activa a un metabolito inactivo. Cuando existen mutaciones en el gen que codifica la proteína PHEX, la fosfatonina no se degrada e interfiere en su receptor renal y reduce la actividad del cotransportador de fosfato sodio-dependiente, con la consiguiente pérdida urinaria de fosfato⁽⁴¹⁾.

b) Raquitismo hipofosfatémico hereditario con hipercalcemia

En 1985, Tieder et al. dieron a conocer este cuadro clínico al estudiar a 6 miembros de una misma familia pertenecientes a una tribu beduina⁽⁴²⁾. En el momento del estudio,

tenían entre 2,5 y 30 años, talla baja, dolores y deformidades óseas, hipofosfatemia, reducción del TmPO_4/GFR , hipercalcemia e imágenes radiológicas propias de raquitismo o de osteopenia. Se ha establecido que la causa de la enfermedad es una pérdida renal primaria de fosfato que causa hipofosfatemia, la cual estimula una elevación “adecuada” de los niveles de calcitriol que originan un incremento de la absorción intestinal de calcio, con la consiguiente hipercalcemia y supresión paratiroidea⁽⁴²⁾. Se ha comprobado que algunos pacientes tienen, únicamente, hipercalcemia y valores de TmPO_4/GFR y de calcitriol con unos niveles de una magnitud situada entre los valores de los pacientes y los de los controles⁽⁴³⁾. En biopsias óseas, se ha comprobado que los pacientes que presentan la forma completa de la enfermedad tienen datos histológicos de osteomalacia y, en cambio, aquellos que sólo tienen hipercalcemia, únicamente, muestran un ligero aumento de la superficie osteoide. La osteomalacia se interpreta como secundaria al déficit de fosfato⁽⁴⁴⁾. El tratamiento con suplementos de fosfato mejora los dolores óseos, revierte los signos radiográficos de raquitismo y produce un aceleramiento del crecimiento lineal.

c) Defectos hereditarios en el metabolismo del calcitriol (raquitismos vitamino D dependientes)

El déficit selectivo hereditario de calcitriol (*raquitismo vitamino D dependiente tipo I*) fue descrito en 1961 por Prader et al.⁽⁴⁵⁾. Se produce por un defecto en la actividad de la $25(\text{OH})\text{D}_3$ 1α -hidroxilasa en el túbulo proximal renal⁽⁴⁶⁾. Los niños debutan entre los 2 y los 24 meses con una clínica similar a la descrita en el raquitismo hipofosfatémico. Muestran niveles bajos de calcemia y de fosfatemia, normales de $24,25(\text{OH})_2\text{D}$, elevados de PTH y bajos o indetectables de calcitriol.

En la resistencia hereditaria generalizada al calcitriol (*raquitismo vitamino D dependiente tipo II*) existe una falta de respuesta a la acción del calcitriol en sus receptores celulares en diversos tejidos del organismo. Se han descrito hasta cinco tipos distintos de defectos celulares⁽⁴⁷⁾. Además de la clínica de raquitismo, es característica la presencia de alopecia. Los hallazgos analíticos son similares a los de los pacientes con el tipo I, salvo la existencia de niveles elevados de calcitriol. En pacientes con este trastorno se han descrito varias mutaciones localizadas en el gen del receptor de la vitamina D⁽⁴⁸⁾. En ambas entidades, la pérdida renal de fosfato es debida al hiperparatiroidismo secundario que se produce por la reducción de la absorción intestinal de calcio debida a la ausencia o incapacidad funcional del calcitriol.

1.3. Resistencia a la acción de la PTH (seudohipoparatiroidismo. Osteodistrofia hereditaria de Albright)

En 1942, Albright et al. describieron a tres pacientes con hipocalcemia, hiperfosfatemia y función renal normal. Al ser sometidos a la administración de un extracto paratiroideo



FIGURA 3. Desmineralización e imágenes radiológicas de raquitismo en las extremidades superiores de un niño diagnosticado de síndrome de Fanconi secundario a cistinosis.



FIGURA 4. Imágenes de las extremidades inferiores del mismo paciente de la Figura 3.

bovino, mostraron una respuesta reducida calcémica y fosfatúrica, por lo que esos autores postularon que debían tener una resistencia a la acción de la PTH⁽⁴⁹⁾. Este trastorno, en el que se introducía por primera vez el concepto de resistencia hormonal, fue denominado *seudohipoparatiroidismo* (SHP). En el artículo original, los autores describen que sus pacientes tenían ciertas características físicas singulares como talla corta, obesidad, cara redondeada, cuello corto y metacarpianos también cortos⁽⁴⁹⁾. Actualmente, el SHP incluye un grupo de diversos trastornos que se caracterizan por una resistencia a las hormonas cuya acción es mediada por el AMP cíclico. En el SHP tipo Ia la resistencia hormonal es generalizada aunque desde el punto de vista clínico sea más patente la que concierne a la PTH; el defecto molecular es un déficit de la proteína que se une al nucleótido guanina (Gs) y que acopla el receptor hormonal al sistema adenilciclasa celular⁽⁵⁰⁾. En el SHP tipo Ib existe una resistencia limitada a la PTH, la proteína Gs es normal, los pacientes tienen un aspecto físico normal y el defecto es proximal a la formación de AMP cíclico. En el SHP tipo II la resistencia está limitada a la PTH y el defecto celular es distal a la formación de AMP cíclico. Los pacientes con SHP presentan hipocalcemia e hiperfosfatemia debido a la falta de la acción anticalciúrica y fosfatúrica de la PTH.

Se ha comunicado el hallazgo de osteopenia radiológica y se han descrito pacientes afectados de raquitismo o de osteomalacia. Asimismo, en algunos casos con hipocalcemia, hiperfosfatemia, función renal normal y resistencia renal a la PTH se han observado las manifestaciones esqueléticas propias de la hiperproducción de PTH (osteítis fibrosa)⁽⁵¹⁾.

1.4. Tubulopatías proximales complejas

a) Síndrome renal de Fanconi

El *síndrome de Fanconi* o de *De Toni-Debré-Fanconi* es una disfunción tubular renal generalizada en la que está al-

terada, básicamente, la reabsorción proximal de aminoácidos, glucosa, fosfato, urato y bicarbonato^(52,53). La eliminación urinaria de estos solutos está, por tanto, elevada, pudiendo observarse también un incremento en la excreción de agua, sodio, potasio, calcio, magnesio, carnitina, gliceraldehído, lisozima y proteínas de bajo peso molecular.

El síndrome renal de Fanconi se asocia a diversos errores del metabolismo o puede ser adquirido, secundario a la acción de varios agentes tóxicos (metales pesados, antibióticos) o a diversos trastornos inmunológicos. La forma heredada puede ser idiopática o secundaria a cistinosis. El síndrome de Fanconi desaparece en pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, galactosemia, tirosinemia y enfermedad de Wilson cuando son tratados con restricción de fructosa, galactosa, tirosina o cobre, respectivamente.

La clínica, además de la correspondiente a la enfermedad causal, consiste en poliuria, deshidratación, debilidad muscular, retraso del crecimiento y enfermedad metabólica ósea. En la *cistinosis*, el comienzo de la clínica se sitúa en los primeros meses de la vida y debuta con sed, poliuria, inestabilidad térmica, estreñimiento, vómitos, retraso estatural, falta de ganancia ponderal, episodios de deshidratación, decoloración de los cabellos, despigmentación cutánea y fotofobia.

La enfermedad metabólica ósea se ha definido como resistente a la vitamina D y se caracteriza por raquitismo en los niños (Figs. 3 y 4) y osteomalacia en los adultos. Se atribuye a la hipofosfatemia, a la acidosis (secundaria a la pérdida tubular de bicarbonato) y a una menor síntesis de calcitriol en las mitocondrias de las células del túbulo proximal⁽⁵⁴⁾. En niños con síndrome de Fanconi se han descrito niveles reducidos o “normales” de calcitriol⁽⁵⁵⁾ que deben considerarse, en todo caso, anómalos dado el importante estímulo que supone la hipofosfatemia para la síntesis de calcitriol. Se han comunicado pacientes con cistinosis que

han curado su cuadro de raquitismo tras la administración de calcitriol o de 1- α -OH-D₃.

b) Otras tubulopatías proximales

En 1952, Charles Upton Lowe, Mary Terrey y E.A. MacLachlan, miembros del Servicio de Pediatría del Massachusetts General Hospital, mostraron las historias clínicas de tres pacientes con retraso mental, acidosis sistémica, hidroftalmos, aciduria orgánica y reducción de la capacidad renal para producir amonio. Sin tratamiento, dos de ellos desarrollaron osteomalacia o raquitismo⁽⁵⁶⁾. Las características de este nuevo cuadro, al que se denominó con el nombre del primer autor, fueron ampliadas posteriormente. Así, se supo que era una afección hereditaria transmitida por el cromosoma X, que las anomalías oculares podían incluir cataratas, glaucoma y microftalmía y que, a nivel renal, desarrollaban un síndrome de Fanconi⁽⁵⁷⁾. Progresivamente, se produce un deterioro glomerular renal de tal modo que en la tercera década de la vida suelen presentar insuficiencia renal crónica. La enfermedad metabólica ósea es de las mismas características que en otros trastornos causales de síndrome de Fanconi.

La *enfermedad de Dent* es una entidad que ha podido definirse claramente en los últimos años, al descubrirse que la misma anomalía genética era la causante de algunos cuadros fenotípicamente diversos, tales como la “nefrolitiasis recesiva ligada al cromosoma X con insuficiencia renal”, la “proteinuria de bajo peso molecular con hipercalcemia y nefrocalcinosis” y el “raquitismo hipofosfatémico recesivo ligado al cromosoma X”⁽⁵⁸⁾.

Se caracteriza por el aumento de la excreción de proteínas de bajo peso molecular, hipercalcemia, pérdida renal de fosfato, defecto de la capacidad de concentración renal, nefrocalcinosis, litiasis, enfermedad metabólica ósea y, eventualmente, fallo renal crónico^(59,60). La enfermedad está causada por mutaciones en el gen *CLCN5* que codifica una proteína de 756 aminoácidos (CLC-5) que se expresa en los túbulos renales. El CLC-5 es un canal de cloro que está localizado intracelularmente en los endosomas subapicales y produce un *shunt* eléctrico necesario para poder realizarse la endocitosis de las proteínas de bajo peso molecular⁽⁶¹⁾. A diferencia del síndrome de Fanconi clásico, no existe acidosis metabólica, los niveles de calcitriol son elevados y los de PTH normales, por lo que la hipercalcemia debe ser de origen absortivo secundaria a la acción del calcitriol. En los pacientes, sin signos radiológicos de raquitismo, se ha descrito osteopenia en los estudios densitométricos. Nuestro grupo ha descrito nuevas mutaciones, por primera vez en España, en pacientes pediátricos con enfermedad de Dent⁽⁶²⁾.

1.5. Otras tubulopatías

En algunos pacientes con *síndrome de Bartter* se ha descrito el hallazgo de osteopenia^(63,64).

Los cuadros que cursan con hipomagnesemia también pueden alterar el metabolismo óseo. Así, en la *hipomagnesemia familiar aislada*, se ha descrito reducción de la DMO⁽⁶⁵⁾. En la *hipomagnesemia-hipercalcemia familiar*, se han descrito algunos casos de raquitismo resistente a la vitamina D⁽⁶⁶⁾. En cambio, en el *síndrome de Gitelman* (hipopotasemia e hipomagnesemia familiar) la DMO es normal⁽⁶⁷⁾.

2. HIPERCALCIURIA IDIOPÁTICA Y LITIASIS

La hipercalcemia idiopática (HI) es un trastorno de herencia autosómica dominante que se manifiesta en la edad adulta en forma de litiasis renal y en niños, además, con síntomas diversos como hematuria, dolor abdominal, infección urinaria o síndrome miccional. A principios de 1970, se empezó a clasificar a los pacientes con litiasis hipercalcémica en absortivos (con PTH normal o inhibida) o renales (con PTH elevada)⁽⁶⁸⁾. Más tarde se supo que, en realidad, la HI de origen renal era mucho más infrecuente que la de origen intestinal. No obstante, la comprobación de la existencia de hiperparatiroidismo secundario en algunos pacientes con HI hizo sospechar, inicialmente, que podría afectar la DMO⁽⁶⁹⁾. Por ello, en 1976, Alhava et al. comprobaron la existencia de osteopenia en algunos pacientes adultos de litiasis renal⁽⁷⁰⁾. Desde entonces, numerosos trabajos han descrito el hallazgo de reducción de la DMO en pacientes con HI, tanto adultos como niños.

2.1. Patogenia de la osteopenia en pacientes con HI

La patogenia de la pérdida de DMO en pacientes con HI es muy compleja, de lo que es testigo el gran número de posibles factores causales implicados descritos y los hallazgos divergentes en las biopsias óseas.

a) Hormonas relacionadas con el metabolismo del calcio

El hiperparatiroidismo secundario es raro en la HI⁽⁶⁹⁾. Teóricamente, debe obedecer a un balance negativo de calcio, bien por defecto de la reabsorción tubular renal, quizás asociado a pérdida renal de sodio (HI de origen renal), o bien, por una ingesta dietética reducida de calcio, cuando se observan recomendaciones dietéticas estrictas e inadecuadas. En ambos casos, la pérdida de DMO sería secundaria al aumento de resorción ósea que favorece la PTH.

En la HI se ha descrito, con frecuencia, una elevación de los niveles de calcitriol^(71,72). Se sabe que el calcitriol estimula la resorción ósea y la actividad osteoclástica⁽⁷³⁾, al tiempo que puede estimular la producción de interleucina-1, involucrada, asimismo, en la pérdida de DMO en pacientes con HI. La paradoja de la relación del calcitriol con el hueso se completa con su efecto inhibitorio sobre la síntesis del colágeno óseo⁽⁷⁴⁾.

b) Factores nutricionales

Además del contenido en calcio de la dieta, el exceso en la ingesta de proteínas animales puede tener un efecto di-

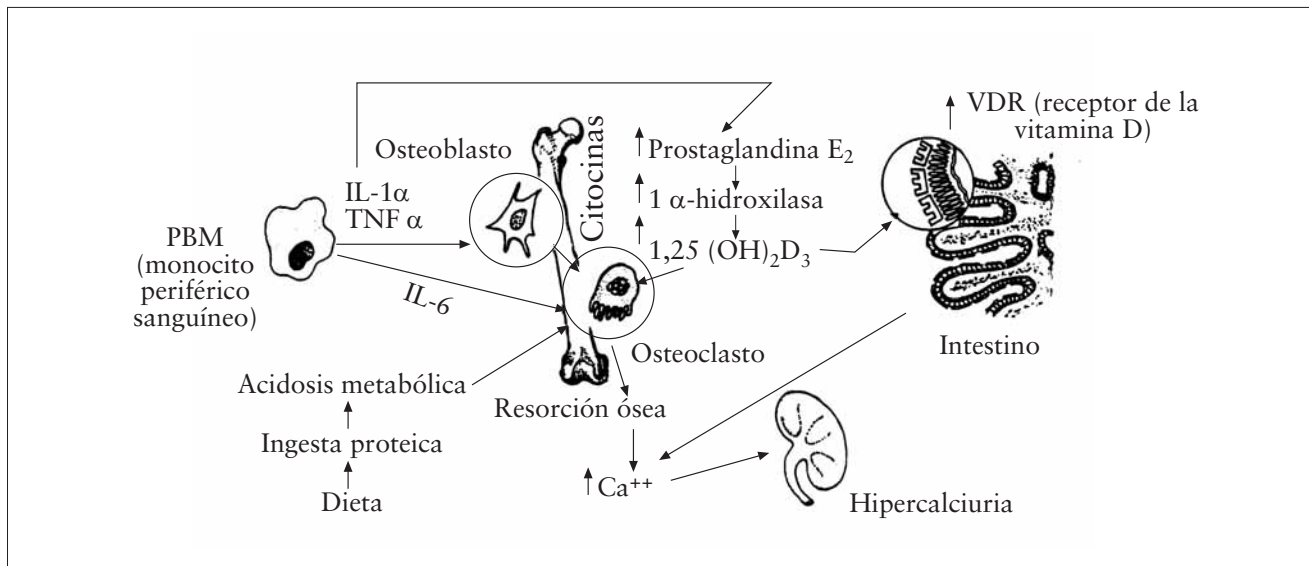


FIGURA 5. Modelo patogénico de la hipercalcemia idiopática formulado por Weisinger et al. (reproducido con permiso).

recto sobre la DMO. Ya en 1968, Wachman y Bernstein sugirieron que una alta ingesta proteica podría favorecer el desarrollo de osteoporosis⁽⁷⁵⁾. Unos años después, Walker y Linkswiler observaron una relación directa entre una dieta rica en proteínas y la aparición de hipercalcemia⁽⁷⁶⁾. Esta relación fue posteriormente confirmada⁽⁷⁷⁾. Algunos autores atribuyeron la reducción del contenido mineral óseo observado, mediante densitometría, en algunos de sus pacientes, al incremento en la acción *buffer* del hueso debido al intercambio de los iones calcio por el exceso de iones hidrógeno que aportaría una dieta rica en proteínas animales^(78,79). Se ha demostrado experimentalmente, además, que la acidosis metabólica no sólo estimula la actividad osteoclastica sino que también inhibe la actividad osteoblástica⁽⁶⁻⁸⁾.

c) Citocinas

En 1990, Pacifici et al. demostraron la existencia de un incremento de la actividad de la interleucina-1 β (IL-1 β) de origen monocitario que relacionaron, dado su efecto resorptivo, con la reducción de la DMO observada en estos pacientes⁽⁸⁰⁾. Estos resultados fueron confirmados por otros autores. La síntesis de otras citocinas como la interleucina-6, el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α) y el factor estimulante de los granulocitos macrófagos (GM-CSF), también está incrementada en la HI^(81,82).

d) Otros factores

La eliminación urinaria de prostaglandina E₂ (PGE₂) está elevada en la HI^(83,84). Se sabe que esta sustancia tiene un efecto resorptivo óseo⁽⁸⁵⁾.

El defecto en la mineralización ósea observado en la HI se ha atribuido, asimismo, al déficit de fosfato, bien como

factor etiológico principal, o bien asociado a otras causas de osteopenia^(86,87).

En fin, Weisinger ha formulado un modelo patogénico de la HI, en el que la reducción de la DMO estaría relacionada, inicialmente, con la activación de las citocinas de efecto resorptivo. Otros fenómenos observados en la HI, como el incremento de los niveles de calcitriol o de PGE₂, serían secundarios⁽⁸⁸⁾ (Fig. 5).

2.2. Biopsias óseas y marcadores de remodelado óseo en la HI

Varios de los factores implicados en la pérdida de masa ósea indicados más arriba tienen una acción resorptiva por lo que, en las biopsias óseas realizadas a pacientes con HI, debería esperarse el hallazgo de un incremento de la actividad osteoclastica⁽⁸⁹⁾. No obstante, en algunas series, se ha descrito una reducción de la actividad osteoblástica⁽⁹⁰⁾, que se ha atribuido al déficit de fosfato^(86,87), aunque podría estar involucrado un cierto grado de "hipoparatiroidismo funcional" en algunos de estos pacientes, al exhibir niveles de calcemia cerca del límite alto de la normalidad.

Nuestro grupo ha utilizado la cuantificación de los marcadores óseos para intentar estudiar los mecanismos de la osteopenia presente en los niños con HI⁽⁹¹⁾. Para ello, determinamos un marcador de formación ósea, la osteocalcina, y dos marcadores de resorción, la desoxipiridinolina (DPir) y la fracción telopeptídica C-terminal del colágeno en orina (CrossLaps o CTx). Los niños con HI, con o sin osteopenia mostraron valores significativamente más elevados del cociente CrossLaps/Cr que los controles (1.824,8 \pm 729 vs 909,1 \pm 375 μ g/mmol, $p < 0,001$ y 2.184,7 \pm 1.317 vs 909,1 \pm 375 μ g/mmol, $p < 0,001$, respectivamente). El cociente DPir/Cr también fue significativamente más incre-

mentado en los niños con HI. En cambio, los niveles de osteocalcina sólo fueron más elevados, en relación con los controles, en aquellos pacientes con DMO normal ($38,4 \pm 21,3$ vs $24,8 \pm 11,9$ ng/ml, $p = 0,01$). En resumen, la determinación de los marcadores de remodelado óseo sugiere que un incremento en la actividad osteoclástica parece estar presente en todos los niños con HI, aunque sólo aquellos con DMO normal son los que tienen una adecuada respuesta osteoblástica⁽⁹²⁾.

2.3. Tratamiento de la osteopenia en la HI

Los pacientes deben ser sometidos a tratamiento dietético, especialmente con una dieta baja en sal y en proteínas de origen animal, que pueden tener una acción negativa sobre la masa ósea⁽⁹³⁾.

Las tiazidas constituyen el tratamiento farmacológico más habitual en niños con HI. Estos fármacos tienen un efecto positivo en el balance cálcico y reducen la calciuria al favorecer un aumento de la reabsorción tubular renal distal de calcio⁽⁹⁴⁾. Además, se ha descrito un efecto positivo sobre la DMO al inhibir la resorción ósea⁽⁹⁵⁾. La dosis a usar es la mínima necesaria para normalizar la calciuria (1-2 mg/kg/día de hidroclorotiazida en una sola dosis, por las mañanas). No obstante, además de las complicaciones bioquímicas observadas en el tratamiento prolongado con estos fármacos (hipopotasemia, hiperuricemia, hipomagnesemia, elevación de los niveles de colesterol total y LDL), nosotros no hemos observado que con su uso se incrementa la DMO adecuadamente en niños con HI.

Recientemente, se han empezado a ensayar los bisfosfonatos en adultos con HI y pérdida de masa ósea. Estos fármacos son potentes inhibidores de la resorción ósea. Con alendronato, se ha descrito reducción de la calciuria y mejoría de la densidad mineral ósea en la región lumbar, aunque no en el cuello femoral⁽⁹⁶⁾. En otra serie, el etidronato mejoró la masa ósea en la región lumbar, aunque sin modificarse la calciuria ni la DMO femoral. En los últimos años, se han empezado a utilizar el pamidronato y/o el ácido zoledrónico, por vía parenteral, en pacientes con hipercalcemia, osteoporosis idiopática juvenil y osteogénesis imperfecta.

En nuestra experiencia, la indicación de tratamiento farmacológico en niños con HI y osteopenia debe ser bien razonada, puesto que hemos observado que, al llegar a la pubertad, muchos de los pacientes elevan la DMO espontáneamente.

3. SÍNDROME NEFRÓTICO

El síndrome nefrótico (SN) es una situación de riesgo para la masa ósea de los niños afectos, dado el uso frecuente y continuado de esteroides que precisan estos pacientes, junto con la existencia de hipocalcemia y de niveles reducidos de 25OHD₃ durante los brotes de la enfermedad⁽⁹⁷⁾.

La osteopenia observada en algunos niños con esta enfermedad se ha atribuido al uso continuado de esteroides^(98,99). No obstante, en el estudio de Freundlich et al.⁽¹⁰⁰⁾, aunque la media de los valores de DMO fue del 83% con respecto al valor medio de los controles, no se apreció relación con el uso de esteroides. Así, Leonard et al. observaron valores más reducidos de Z-DMO en niños con SN resistente a esteroides en relación con los córtico-sensibles, por lo que otros factores, incluidas las anomalías en el metabolismo de la vitamina D, deben ser consideradas⁽¹⁰¹⁾. En fin, Polito et al.⁽¹⁰²⁾ y Esbjörner et al.⁽¹⁰³⁾ no encontraron afectación del contenido mineral óseo en sus pacientes.

Con respecto a los marcadores del remodelado óseo, se han descrito niveles reducidos de un marcador de formación ósea, el propéptido carboxi-terminal del procolágeno tipo I (PICP), que se ha atribuido al efecto directo negativo de los esteroides sobre los osteoblastos⁽¹⁰⁴⁾. Además, se ha comunicado una correlación negativa entre los productos urinarios de degradación del colágeno y la dosis acumulada de esteroides⁽¹⁰³⁾.

4. INSUFICIENCIA RENAL CRÓNICA. OSTEODISTROFIA RENAL

La osteodistrofia renal representa un conjunto de alteraciones en el metabolismo mineral y óseo que se desarrollan comúnmente en niños y adultos con insuficiencia renal crónica avanzada (IRC). Las consecuencias de este desorden son más devastadoras en los pacientes pediátricos a causa de sus profundos efectos sobre el remodelado y el crecimiento esqueléticos lo que, a menudo, origina deformidades óseas incapacitantes y retraso del crecimiento.

4.1. Patogenia de la osteodistrofia renal

a) Enfermedad ósea de alto remodelado

Como factores causales de las lesiones de alto remodelado, que abarcan desde el hiperparatiroidismo secundario leve hasta la osteítis fibrosa, se incluyen la retención de fosfato, la hipocalcemia, la síntesis disminuida de calcitriol y la resistencia esquelética a la acción de la hormona paratiroidea⁽¹⁰⁵⁾.

El papel de la retención de fosfato en el desarrollo del hiperparatiroidismo secundario ha sido bien reconocido desde hace años. Al disminuir los niveles de calcio sérico y reducirse la producción de calcitriol, la hiperfosfatemia contribuye al exceso de secreción de PTH y a la hiperplasia de la glándula paratiroidea. Sin embargo, estudios más recientes han demostrado efectos directos de la hiperfosfatemia sobre la función paratiroidea.

El calcio es un factor predominante en la regulación de la liberación de PTH, de tal forma que los niveles de PTH séricos se correlacionan inversamente con las concentraciones de calcio iónico. La hipocalcemia se produce en la IRC como consecuencia de la hiperfosfatemia mantenida y seve-

ra, la absorción disminuida intestinal de calcio por el déficit de calcitriol y la menor respuesta del esqueleto a la PTH.

Los niveles de calcitriol se correlacionan con el aclaramiento de creatinina, estando disminuidos sus valores entre 25 y 50% en niños con IRC avanzada. La deficiencia de calcitriol disminuye la absorción intestinal de calcio la cual, a su vez, estimula la secreción de PTH. Las acciones inhibitorias del calcitriol sobre la síntesis y liberación de PTH han justificado el amplio uso de este metabolito para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario en pacientes con IRC.

La resistencia esquelética a la acción de la PTH se ha descrito como uno de los factores responsables del desarrollo de hipocalcemia e hiperparatiroidismo secundario en la IRC.

b) Enfermedad ósea de bajo remodelado

Sobre la enfermedad ósea de bajo remodelado, particularmente la *lesión ósea adinámica*, se ha expuesto, recientemente, que se trata la lesión esquelética predominante de la osteodistrofia renal en pacientes adultos que van a iniciar diálisis y en los que reciben diálisis peritoneal o hemodiálisis. Aunque la enfermedad ósea de alto remodelado es aún la lesión más frecuente en niños y adolescentes con IRC, se desarrolla hueso adinámico en una proporción sustancial de pacientes pediátricos durante el tratamiento intermitente con calcitriol⁽¹⁰⁶⁾.

Hace casi dos décadas, se publicó que el depósito de aluminio en el hueso tenía un papel importante en la patogenia de la enfermedad ósea de bajo remodelado en pacientes con IRC y en los que estaban en hemodiálisis crónica. Los efectos inhibitorios del aluminio sobre la proliferación y la actividad osteoblásticas y sus efectos locales a nivel de la interfase osteoide-hueso, con disminución de la formación de hidroxiapatita, justifican la reducción en el ritmo de formación ósea y en el remodelado y la disminución de la mineralización.

Como se ha indicado, estudios recientes han demostrado que la lesión adinámica o hueso aplásico se ha convertido en la manifestación histológica más frecuente de osteodistrofia renal en pacientes adultos tanto en diálisis como en prediálisis. No obstante, en la mayor parte de esos enfermos no hay evidencia de depósito significativo de aluminio en el hueso. Aunque los mecanismos patógenos responsables del hueso adinámico quedan por ser claramente determinados, la diálisis peritoneal, el uso de grandes dosis de carbonato cálcico, el tratamiento con vitamina D, la diabetes mellitus y la avanzada edad, deben considerarse como factores causales fuertemente implicados.

4.2. Manifestaciones clínicas

La osteodistrofia renal se manifiesta más frecuentemente en la IRC avanzada, aunque se ha informado de casos desarrollados precozmente. Los signos y síntomas son gene-



FIGURA 6. Ensanchamiento metafisario y lesiones metafisarias radiolucientes e irregulares, en un paciente con insuficiencia renal crónica, similares a las lesiones raquícticas descritas en el déficit de vitamina D.

ralmente más graves en aquellos niños con enfermedad renal congénita o de comienzo muy temprano y de larga duración. Las manifestaciones clínicas son, a menudo, inespecíficas y pueden presentarse como dolor óseo y debilidad muscular. Sus consecuencias son más llamativas en el esqueleto en crecimiento pudiendo originar deformidades óseas evidentes e hipoprecrecimiento.

El dolor óseo es un síntoma de osteodistrofia renal bien reconocido y es más prominente en pacientes con enfermedad ósea relacionada con el aluminio. El dolor es usualmente difuso y, comúnmente, afecta a la zona lumbar, caderas, rodillas y piernas. Los síntomas generalmente progresan gradualmente aunque, a veces, pueden presentarse de forma aguda y ser erróneamente tomados por un proceso inflamatorio agudo como una artritis. El dolor óseo se agrava al soportar pesos y con cambios repentinos de postura y no se alivia con masaje o calor local.

La miopatía proximal puede ser una manifestación de osteodistrofia renal frecuente en niños. El dolor y la debilidad muscular se desarrollan gradual y progresivamente y pueden llegar a ser incapacitantes, resultando en una imposibilidad total para deambular y en el confinamiento del paciente en una cama o una silla de ruedas. Los niveles séricos de enzimas musculares, incluyendo creatinquinasa, aldolasa y transaminasas, están dentro de límites normales y la electromiografía es normal o muestra alteraciones inespecíficas.

Las deformaciones esqueléticas son potencialmente debilitantes, consecuencia de la enfermedad ósea renal y propias de los pacientes pediátricos. En la primera infancia, las deformidades óseas son similares a las del raquitismo grave secundarias a un déficit de vitamina D (Fig. 6) y se caracterizan por rosario raquíctico, surco de Harrison, agrandamiento de muñecas y tobillos secundario al ensancha-

miento metafisario, craneotabes y abombamiento frontal del cráneo. Las rodillas en varo son una presentación común a cualquier edad.

El desplazamiento de las epífisis es otra complicación incapacitante del hiperparatiroidismo. A causa de que el remodelado y la formación ósea son anormales, el extremo epifisario se separa del hueso metafisario, en ausencia de traumatismo desencadenante⁽¹⁰⁷⁾.

El retraso del crecimiento es una manifestación bien conocida de la IRC en niños. Aunque su origen es multifactorial, la osteodistrofia renal es uno de los principales factores patógenos. Las calcificaciones extraesqueléticas, otra complicación de la osteodistrofia renal, se asocian, generalmente, a hiperfosfatemia persistente (por encima de 8-9 mg/dl) y/o a un producto de la concentración de los iones calcio-fósforo superior a 75. Las calcificaciones en tejidos blandos pueden regresar si se reducen mantenidamente los niveles de fosfato sérico. Los depósitos conjuntivales pueden manifestarse como conjuntivitis o “síndrome del ojo rojo” y disminución de la agudeza visual, mientras que los depósitos corneales pueden observarse como una queratopatía en banda, en el examen con lámpara de hendidura. Las calcificaciones tumorales o periarticulares pueden presentarse como una artritis aguda con calor y dolor locales.

4.3. Determinaciones bioquímicas

Las concentraciones séricas de fosfato se mantienen dentro de límites normales hasta que el GFR desciende a, aproximadamente, 25 ml/min/1,73 m². A partir de entonces, se desarrolla hiperfosfatemia con la progresión de la IRC. Las concentraciones séricas de calcio están, generalmente, disminuidas en pacientes con IRC avanzada.

Por otra parte, la hipercalcemia puede deberse a una marcada hiperplasia de las glándulas paratiroides debida a hiperparatiroidismo secundario, enfermedad ósea relacionada con el aluminio, tratamiento con vitamina D, uso de grandes dosis de sales de calcio como quelantes del fosfato y/o inmovilización. Los pacientes con hueso adinámico y osteopatía aluminica tienden a desarrollar hipercalcemia, probablemente, por una reducida captación esquelética de calcio. Otros factores que deben considerarse en la evaluación de la hipercalcemia incluyen las neoplasias y la producción extrarrenal de 1,25-dihidroxivitamina D como acontece en la tuberculosis y en la sarcoidosis, aunque estas enfermedades son raras en niños.

La fosfatasa alcalina sérica es un marcador bioquímico útil de actividad osteoblástica y de formación ósea. Sus valores están aumentados en pacientes con hiperparatiroidismo secundario y se correlacionan con los niveles de PTH sérica y con la intensidad de la osteítis fibrosa. Determinaciones seriadas pueden utilizarse para evaluar la respuesta al tratamiento con vitamina D. Sin embargo, su cuantificación es menos útil en la diferenciación entre enfermedad



FIGURA 7. Imagen de osteosclerosis en las porciones superior e inferior de las vértebras en un paciente con insuficiencia renal crónica. Imagen denominada en “jersey de rugby”.

ósea de alto y bajo remodelado, ya que se encuentran valores elevados en pacientes con hiperparatiroidismo secundario y en los que tienen osteomalacia.

Los niveles séricos de PTH intacta se han utilizado considerablemente como un método no invasivo para predecir la lesión histológica de la osteodistrofia renal. Su sensibilidad y especificidad aumentan cuando se valoran conjuntamente con la calcemia. Así, la asociación de niveles de PTH superiores a 200 pg/ml (rango normal de 10 a 65 pg/ml) y de calcio sérico menor de 10 mg/dl, identificó a los pacientes con hiperparatiroidismo secundario, con una sensibilidad del 85% y una especificidad del 100%. Por otra parte, unos valores de PTH sérica menores de 200 pg/ml tuvieron una sensibilidad del 100%, pero una especificidad de sólo el 79%, para distinguir a los enfermos con lesión ósea adinámica. La especificidad aumentó al 92% cuando se utilizó el criterio combinado de PTH sérica menor de 150 pg/ml y una calcemia superior a 10 mg/dl⁽¹⁰⁸⁾.

4.4. Hallazgos radiológicos

Los exámenes radiológicos se han utilizado ampliamente para el diagnóstico y la monitorización de la enfermedad ósea en pacientes con IRC. Son relativamente insensibles para identificar precozmente la osteodistrofia renal, aunque se ha mostrado que los signos radiológicos de resorción ósea se correlacionan con índices histológicos propios del hiperparatiroidismo secundario. De hecho, las radiografías pueden ser normales en pacientes con evidencia histológica de enfermedad ósea⁽¹⁰⁹⁾.

Radiológicamente, el hiperparatiroidismo secundario se caracteriza por defectos de resorción en las zonas subperiósticas, intracortical y endósticas. De éstos, la erosión subperióstica se considera que es patognomónica de hiperpa-

ratiroidismo secundario y se ha mostrado su correlación con los niveles séricos de PTH y con los hallazgos histológicos de osteítis fibrosa. En niños, la erosión subperióstica se demuestra generalmente a lo largo de la cara medial del fémur distal y de la tibia proximal, en la cara lateral de los extremos distales de radio y cúbito y en los extremos distales de las clavículas.

La osteosclerosis es un hallazgo frecuente, que puede presentarse en cráneo, columna (Fig. 7), pelvis y metáfisis de los huesos largos. Las anomalías en la zona de la placa de crecimiento se ven como zonas metafisarias radiolucen-tes similares a las lesiones raquílicas del déficit de vitamina D (Fig. 6).

Las características radiográficas de la osteomalacia son menos específicas. Las pseudofracturas pueden ser el único signo radiológico distintivo de osteomalacia. Aparecen como bandas anchas radiolucen-tes, a menudo, perpendicu-lares al eje longitudinal del hueso. Puede requerirse una biop-sia ósea para demostrar el exceso de osteoide en estos enfer-mos.

4.5. Tratamiento

El manejo de los niños con osteodistrofia renal debe tener como finalidad el alcanzar tasas normales de forma-ción y de modelado óseo y mantener unos niveles de PTH sérica que se correspondan con tasas normales de remodelado esquelético. Un diagnóstico precoz y un tratamiento apropiado son esenciales para prevenir las consecuencias invalidantes de este desorden, particularmente en el niño en crecimiento.

Desde el punto de vista dietético, el mantener concen-traciones normales de fosfato sérico es necesario en el tra-tamiento de la enfermedad ósea de alto remodelado y pa-rra prevenir el desarrollo de calcificaciones extraesqueléti-cas. La ingesta dietética de fosfato debe restringirse, gene-ralmente, a 400-800 mg/día para prevenir la hiperfosfate-mia.

Los quelantes de fosfato se utilizan ampliamente en el tratamiento de la hiperfosfatemia y del hiperparatiroidismo secundario en niños y adultos con IRC. Reducen la absor-ción de fosfato al formar complejos, apenas solubles, en la luz intestinal. Los quelantes de fosfato que contienen calcio deberían ser de primera elección, en lugar del hidróxido de aluminio, para prevenir la toxicidad por aluminio. Ade-más, los compuestos que contienen calcio sirven como fuen-te suplementaria del mismo. Se recomienda tomarlos con las comidas para que el efecto de captación de fosfato sea máximo y para minimizar el riesgo de hipercalcemia, al dis-minuir la absorción intestinal de calcio.

Los tres compuestos de calcio comercialmente disponi-bles son: carbonato, citrato y acetato. El carbonato cálcico es el que se prescribe con más frecuencia. A menudo, son ne-cesarias grandes dosis de carbonato cálcico para controlar

las concentraciones séricas de fosfato. Se desarrolla hiper-calcemia en un porcentaje significativo de pacientes, lo que puede limitar su empleo. Las dosis en niños oscilan de 2,5 a 7,5 g/día. Se ha demostrado que el acetato cálcico capta el doble de fosfato que el carbonato. Sin embargo, apenas hay datos sobre su uso prolongado en niños. Debería evitarse el uso de citrato cálcico en pacientes con IRC ya que el ci-trato aumenta la absorción intestinal de aluminio. Aunque el hidróxido de aluminio es un quelante del fosfato más efi-caz que el carbonato cálcico, su uso a largo plazo es limita-do por su toxicidad. La administración de quelantes de fos-fato que contengan aluminio debe restringirse a condiciones que impidan el uso de sales de calcio tales como la hiper-calcemia o un elevado producto calcio-fosfato.

Es esencial monitorizar regularmente los niveles de fos-fato sérico para prevenir, a la inversa, el desarrollo de hipo-fosfatemia, la cual puede acontecer por el uso excesivo de quelantes y por un aporte marcadamente disminuido de fos-fato debido a anorexia o a una estricta restricción dietética. Se ha notificado el desarrollo de osteomalacia, raquitismo, miopatía proximal, rabdomiólisis o fallo cardíaco congesti-vo en pacientes con hipofosfatemia marcada y persistente.

Se ha comprobado que los derivados de la vitamina D suprimen la secreción de PTH y revierten los cambios bio-químicos, radiográficos e histológicos de la enfermedad ósea de alto remodelado. El calcitriol o 1,25-dihidroxitamina D es el más utilizado en la actualidad. La dosis inicial de cal-citriol es usualmente 0,25 µg/día, que puede incrementarse en fracciones de 0,25 µg en función de las determnaciones seriadas de PTH, calcio, fosfato y fosfatasa alcalina.

Varios estudios han documentado la eficacia del trata-miento intermitente con calcitriol para el manejo del hiperparatiroidismo secundario en niños y adultos con IRC. La dosificación intermitente permite la administración de dosis semanales más elevadas antes de que se desarrolle hipercalcemia. La dosis de calcitriol oscila entre 3-5 µg/se-mana dada por vía oral, intraperitoneal o intravenosa, tres veces por semana. Datos recientes demuestran, sin embar-go, que la terapia con dosis altas intermitentes de calci-triol inhibe las actividades osteoblástica y osteoclástica in-dependientemente de la PTH, contribuyendo así al desa-rrrollo de la lesión adinámica. Debería monitorizarse estre-chamente a los enfermos que reciben tratamiento intermi-tente con calcitriol para prevenir la sobrepresión de la se-creción de PTH y de la formación de hueso, debiendo evi-tarse el calcitriol en enfermos con lesión adinámica⁽¹⁰⁶⁾.

La creciente prevalencia de la lesión adinámica ha sus-citado una considerable preocupación acerca de sus con-secuencias a largo plazo en el niño. Las lesiones adinámicas se han asociado con un incrementado riesgo de fractura y con unas mayores tasas de mortalidad en pacientes adultos en diálisis. Se ha notificado, recientemente, un efecto ad-verso sobre el crecimiento longitudinal en niños con hi-

perparatiroidismo secundario⁽¹¹⁰⁾. Los valores de "Z-Score" de la talla empeoraron durante 12 meses de tratamiento intermitente con calcitriol y el mayor empeoramiento se observó en los que desarrollaron hueso adinámico. Estos resultados sugieren que dosis altas intermitentes de calcitriol pueden afectar adversamente a la actividad de los condrocitos de la placa de crecimiento, contribuyendo así a la disminución del crecimiento longitudinal.

Aunque hay pocos datos disponibles para determinar los niveles óptimos de PTH en niños con IRC, puede ser aconsejable mantenerlos dos a tres veces por encima de los valores normales. El tratamiento con calcitriol debe interrumpirse temporalmente si se desarrollan hipercalcemia o hiperfosfatemia y reiniciarse a una menor dosis, una vez que éstas se hayan corregido.

BIBLIOGRAFÍA

- Santos F, Chan JCM. Renal tubular acidosis in children. Diagnosis, treatment and prognosis. *Am J Nephrol* 1986; 6: 289-295.
- Donckerwolcke R, Yang W, Chan JCM. Growth failure in children with renal tubular acidosis. *Semin Nephrol* 1989; 9: 72-74.
- Albright F, Burnett CH, Parson W, Reifstein EC, Roos A. Osteomalacia and late rickets. The various etiologies met in the United States with emphasis on that resulting from a specific form of renal acidosis, the therapeutic indications for each etiological sub-group, and the relationship between osteomalacia and Milkman's syndrome. *Medicine (Baltimore)* 1946; 25: 399-479.
- Sabatini S, Kurtzman NA, Spohn M. Effects of pH on calcium transport in turtle bladder. *Am J Kidney Dis* 1995; 26: 866-872.
- Lemann J Jr, Litzow JR, Lennon EJ. The effects of chronic acid loads in normal man: further evidence for participation of bone mineral in the defense against chronic metabolic acidosis. *J Clin Invest* 1966; 45: 1608-1614.
- Goldhaber P, Rabadjija L. H⁺ stimulation of cell-mediated bone resorption in tissue culture. *Am J Physiol* 1987; 253: E90-E98.
- Krieger NS, Sessler NE, Bushinsky DA. Acidosis inhibits osteoblastic and stimulates osteoclastic activity in vitro. *Am J Physiol* 1992; 262: F442-F448.
- Sprague SM, Krieger NS, Bushinsky DA. Greater inhibition of in vitro bone mineralization with metabolic acidosis than respiratory acidosis. *Kidney Int* 1994; 46: 1199-1206.
- Greenberg AJ, McNamara H, McCrory WW. Metabolic balance studies in primary renal tubular acidosis: Effects of acidosis on external calcium and phosphorus balances. *J Pediatr* 1966; 69: 610-618.
- Coe FL, Firpo JJ Jr. Evidence of mild reversible hyperparathyroidism in distal renal tubular acidosis. *Arch Intern Med* 1975; 135: 1485-1489.
- Beck N. Effect of metabolic acidosis on renal response to parathyroid hormone in phosphorus deprived rats. *Am J Physiol* 1981; 241: F23-F27.
- Kempson SA. Effect of metabolic acidosis on renal brush-border membrane adaptation to low phosphorus diet. *Kidney Int* 1982; 22: 225-233.
- Krapf R, Vetsch R, Vetsch W, Hulter HN. Chronic metabolic acidosis increases the serum concentration of 1,25-dihydroxyvitamin D in humans by stimulating its production rate. Critical role of acidosis-induced renal hypophosphatemia. *J Clin Invest* 1992; 90: 2456-2463.
- Brenner RJ, Spring DB, Sebastian A, McSherry EM, Genant HK, Palubinskas AJ et al. Incidence of radiographically evident bone disease, nephrocalcinosis, and nephrolithiasis in various types of renal tubular acidosis. *N Engl J Med* 1982; 307: 217-221.
- Nilwarangkur S, Nimmannit S, Chaovakul V, Susaengrat W, Ong-Aj-Yooth S, Vasuvattakul S et al. Endemic primary distal renal tubular acidosis in Thailand. *Q J Med* 1990; 74: 289-301.
- Caldas A, Broyer M, Dechaux M, Kleinknecht C. Primary distal tubular acidosis in childhood: Clinical study and long-term follow-up of 28 patients. *J Pediatr* 1992; 121: 233-241.
- Albright F, Consolazio WV, Coombs FS, Sulkowitch HW, Talbott JH. Metabolic studies and therapy in a case of nephrocalcinosis with rickets and dwarfism. *Bull Johns Hopk Hosp* 1940; 66: 7-33.
- Dechaux M, Broyer M, Bourdeau AM, Lenoir G, Guesry P. Les acidoses tubulaires distales primitives de l'enfant. Étude de 19 formes "classiques", une forme "mixte" et de 3 formes "incomplètes". *Bourdeaux Med* 1979; 12: 857-860.
- Chesney RW, Kaplan BS, Phelps M, DeLuca HF. Renal tubular acidosis does not alter circulating values of calcitriol. *J Pediatr* 1984; 104: 51-55.
- Langman CB. Calcitriol metabolism during chronic metabolic acidosis. *Semin Nephrol* 1989; 9: 65-71.
- Portale AA, Halloran BP, Harris ST. Metabolic acidosis reverses the increase in serum 1,25(OH)₂D in phosphorus-restricted normal men. *Am J Physiol* 1992; 263: E1164-E1170.
- Rodríguez Soriano J, Boichis H, Stark H, Edelmann Jr CM. Proximal renal tubular acidosis. A defect in bicarbonate reabsorption with normal urinary acidification. *Pediatr Res* 1967; 1: 81-98.
- Nash M, Torrado AD, Greifer I, Spitzer A, Edelmann Jr CM. Renal tubular acidosis in infants and children. Clinical course, response to treatment, and prognosis. *J Pediatr* 1972; 80: 738-748.
- Brenes LG, Brenes JN, Hernández MM. Familial proximal renal tubular acidosis. A distinct clinical entity. *Am J Med* 1977; 63: 244-252.
- Graziani G, De Vecchi A, Rosti D. Primary proximal renal tubular acidosis. *Helv Paediatr Acta* 1976; 31: 427-434.
- Rodríguez-Soriano J, Vallo A, García-Fuentes M. Distal renal tubular acidosis in infancy: A bicarbonate wasting state. *J Pediatr* 1975; 86: 524-532.
- Sly WS, Whyte MP, Sundaram V, Tashian RE, Hewett-Emmett D, Guibaud P et al. Carbonic anhydrase II deficiency in 12 families with the autosomal recessive syndrome of osteopetrosis with renal tubular acidosis and cerebral calcification. *N Engl J Med* 1985; 313: 139-145.

28. Roth DE, Venta PJ, Tashian RE, Sly WS. Molecular basis of human carbonic anhydrase II deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 1804-1808.
29. Ballet JJ, Griscelli C, Coutris G, Milhaud G, Maroteaux P. Bone-marrow transplantation in osteopetrosis. *Lancet* 1977; 2: 1137.
30. Waite LC, Volkert WA, Kenny AD. Inhibition of bone resorption by acetazolamide in the rat. *Endocrinology* 1970; 87: 1129-1139.
31. Baron R, Neff L, Louvard D, Courtoy PJ. Cell-mediated extracellular acidification and bone resorption: Evidence for a low pH in resorbing lacunae and localization of a 100- kD lysosomal membrane protein and the osteoclast ruffled border. *J Cell Biol* 1985; 101: 2210-2222.
32. Roth DE, Venta PJ, Tashian RE, Sly WS. Molecular basis of human carbonic anhydrase II deficiency. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992; 89: 1804-1808.
33. Albright F, Butler AM, Bloomberg E. Rickets resistant to vitamin D therapy. *Am J Dis Child* 1937; 54: 529-547.
34. Christensen JF. Three familial cases of atypical late rickets. *Acta Paediatr Scand* 1941; 28: 274.
35. Winters RW, Graham JB, Williams TF, McFalls VW, Burnett CH. A genetic study of familial hypophosphatemic and vitamin D-resistant rickets with a review of the literature. *Medicine* 1958; 37: 97-142.
36. Chan JCM, Alon U, Hirschman GM. Renal hypophosphatemic rickets. *J Pediatr* 1985; 106: 533-544.
37. Oliveri MB, Cassinelli H, Bergada C, Mautalen CA. Bone mineral density of the spine and radius shaft in children with X-linked hypophosphatemic rickets. *Bone Miner* 1991; 12: 91-100.
38. Meyer RA Jr, Meyer MH, Gray RW. Parabiosis suggests a humoral factor is involved in X-linked hypophosphatemia in mice. *J Bone Miner Res* 1989 4: 493-500.
39. Nesbitt T, Coffman TM, Griffiths R, Drezner MK. Cross-transplantation of kidneys in normal and Hyp mice: Evidence that the Hyp mouse phenotype is unrelated to an intrinsic renal defect. *J Clin Invest* 1992; 89: 1453-1459.
40. Cai Q, Hodgson SF, Cao PC, Lennon VA, Klee GG, Zinsmiester AR et al. Brief report: Inhibition of renal phosphate transport by a tumor product in a patient with oncogenic osteomalacia. *N Engl J Med* 1994; 330: 1645-1649.
41. Drezner MK. PHEX gene and hypophosphatemia. *Kidney Int* 2000; 57: 9-18.
42. Tieder M, Modai D, Samuel R, Arie R, Halabe A, Bab I et al. Hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria. *N Engl J Med* 1985; 312: 611-617.
43. Tieder M, Modai D, Shaked U, Samuel R, Arie R, Halabe A et al. "Idiopathic" hypercalciuria and hereditary hypophosphatemic rickets. Two phenotypical expressions of a common genetic defect. *N Engl J Med* 1987; 316: 125-129.
44. Gazit D, Tieder M, Liberman UA, Passi-Even L, Bab IA. Osteomalacia in hereditary hypophosphatemic rickets with hypercalciuria: a correlative clinical-histomorphometric study. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 72: 229-235.
45. Prader A, Illig R, Heierli E. Eine besondere form der primären vitamin-D-resistenten rachitis mit hypocalcämie und autosomal dominantem erbgang: Die hereditäre pseudomangelrachitis. *Helv Paediat Acta* 1961; 16: 452-468.
46. Portale AA, Miller WL. Hereditary rickets revealed. *Kidney Int* 1998; 54: 1762-1764.
47. Liberman UA, Eil C, Holst P, Rosen JF, Marx SJ. Hereditary resistance to 1,25-dihydroxyvitamin D: Defective function of receptors for 1,25-dihydroxyvitamin D in cells cultured from bone. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 958-962.
48. Malloy PJ, Hochberg Z, Tiosano D, Pike JW, Hughes MR, Feldman D. The molecular basis of hereditary 1,25 dihydroxyvitamin D₃ resistant rickets in seven related families. *J Clin Invest* 1990; 86: 2071-2079.
49. Albright F, Burnett CH, Smith PH, Parson W. Pseudo-hypoparathyroidism- an example of 'Seabright-Bantam syndrome'. Report of three cases. *Endocrinology* 1942; 30: 922-932.
50. Drezner MK, Burch Jr WM. Altered activity of the nucleotide regulatory site in the parathyroid hormone-sensitive adenylylate cyclase from the renal cortex of a patient with pseudohypoparathyroidism. *J Clin Invest* 1978; 62: 1222-1227.
51. Frame B, Hanson CA, Frost HM, Block M, Arnstein AR. Renal resistance to parathyroid hormone with osteitis fibrosa: "pseudohypohyperparathyroidism". *Am J Med* 1972; 52: 311-321.
52. De Toni G. Remarks on the relations between renal rickets (Renal dwarfism) and renal diabetes. *Acta Paediatr* 1933; 16: 479-484.
53. Debré R, Marie J, Cleret F, Messimy R. Rachitisme tardif coexistent avec une néphrite chronique et une glycosurie. *Arch Méd Enf* 1934; 37: 597.
54. Brewer ED, Tsai HC, Szeto K, Morris RC Jr. Maleic acid-induced impaired conversion of 25(OH)D₃ to 1,25(OH)₂D₃. Implications for Fanconi's syndrome. *Kidney Int* 1977; 12: 244-252.
55. Steiner R, Chesney RW, Schulman JD, DeLuca HF, Phelps M. Circulating vitamin D metabolites in nephropathic cystinosis. *J Pediatr* 1983; 102: 592-594.
56. Lowe CU, Terrey M, MacLachlan EA. Organic-aciduria, decreased renal ammonia production, hydrophthalmos, and mental retardation. A clinical entity. *Am J Dis Child* 1952; 83: 164-184.
57. Abbassi V, Lowe CU, Calcagno PL. Oculo-cerebro-renal syndrome. A review. *Am J Dis Child* 1968; 115: 145-168.
58. Scheinman SJ. X-linked hypercalciuric nephrolithiasis: clinical syndromes and chloride channel mutations. *Kidney Int* 1998; 53: 3-17.
59. Dent CE, Friedman M. Hypercalciuric rickets associated with renal tubular damage. *Arch Dis Child* 1964, 39: 240-249.
60. Wrong OM, Norden AGW, Feest TG. Dent's disease: A familial renal tubular syndrome with hypercalciuria, tubular proteinuria, rickets, nephrocalcinosis and eventual renal failure. *Q J Med* 1990; 77: 1086-1087.
61. Gunther W, Luchow A, Cluzeaud F, Vandewalle A, Jentsch TJ. CLC-5, the chloride channel mutated in Dent's disease, colocalizes with the proton pump in endocytically active kidney cells. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; 95: 8075-8080.
62. Carballo Trujillo I, García Nieto V, Loris C, Antón M, Claverie Martín F. Caracterización de nuevas mutaciones en el gen CLCN5 asociadas con la enfermedad de Dent (Abstract). *Prog Diag Prenat* 2001; 13: 377-378.

63. Vargas-Poussou R, Feldmann D, Vollmer M, Konrad M, Kelly L, Van den Heuvel LP et al. Novel molecular variants of the Na-K-2Cl cotransporter gene are responsible for antenatal Bartter syndrome. *Am J Hum Genet* 1998; 62: 1332-1340.
64. Madrigal G, Saborio P, Mora F, Rincón G, Guay-Woodford LM. Bartter syndrome in Costa Rica: a description of 20 cases. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 296-301.
65. Kantorovich V, Adams JS, Gaines JE, Guo X, Pandian MR, Cohn DH et al. Genetic heterogeneity in familial renal magnesium wasting. *Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 612-617.
66. Mourani C, Khallouf E, Akkari V, Akatcherian C, Cochat P. Early hypomagnesemia, hypercalciuria and nephrocalcinosis: two cases in a family. *Arch Pediatr* 1999; 6: 748-751.
67. Colussi G, Macaluso M, Brunati C, Minetti L. Calcium metabolism and calcitropic hormone levels in Gitelman's syndrome. *Miner Electrolyte Metab* 1994; 20: 294-301.
68. Lawoyin S, Sismilich S, Browne R, Pak CYC. Bone mineral content in patients with calcium urolithiasis. *Metabolism* 1979; 28: 1250-1254.
69. Coe FL, Canterbury JM, Firpo JJ, Reiss E. Evidence for secondary hyperparathyroidism in idiopathic hypercalciuria. *J Clin Invest* 1973; 52: 134-142.
70. Alhava EM, Juuti M, Karjalainen P. Bone mineral density in patients with urolithiasis. A preliminary report. *Scand J Urol Nephrol* 1976; 10: 154-156.
71. Broadus AE, Insogna KL, Lang R, Ellison AF, Dreyer BE. Evidence for disordered control of 1,25-dihydroxyvitamin D production in absorptive hypercalciuria. *N Engl J Med* 1984; 311: 73-80.
72. Stapleton FB, Langman CB, Bittle J, Miller LA. Increased serum concentrations of 1,25(OH)₂ vitamin D in children with fasting hypercalciuria. *J Pediatr* 1987; 110: 234-237.
73. Maierhofer WJ, Gray RW, Cheung HS, Lemann J Jr. Bone resorption stimulated by elevated serum 1,25-(OH)₂-vitamin D concentrations in healthy men. *Kidney Int* 1983; 24: 555-560.
74. Raisz LG, Maina DM, Gworek SC, Dietrich JW, Canalis EM. Hormonal control of bone collagen synthesis in vitro: Inhibitory effects of 1-hydroxylated vitamin D metabolites. *Endocrinology* 1978; 102: 731-735.
75. Wachman A, Bernstein DS. Diet and osteoporosis. *Lancet* 1968; 1: 958-959.
76. Walker RM, Linksweiler HM. Calcium retention in the adult human male as affected by protein intake. *J Nutr* 1972; 102: 1297-1302.
77. Allen LH, Oddoye EA, Margen S. Protein induced hypercalciuria: a longer term study. *Am J Clin Nutr* 1979; 32: 741-749.
78. Bataille P, Achard JM, Fournier A, Boudailliez B, Westeel PF, Esper NE et al. Diet, vitamin D and vertebral mineral density in hypercalciuric calcium stone formers. *Kidney Int* 1991; 39: 1193-1205.
79. Jaeger P, Lippuner K, Casez JP, Hess B, Ackermann D, Hug C. Low bone mass in idiopathic renal stone formers: Magnitude and significance. *J Bone Miner Res* 1994; 9: 1525-32.
80. Pacifici R, Rothstein M, Rifas L, Lau KW, Baylink DJ, Avioli LV et al. Increased monocyte interleukin-1 activity and decreased vertebral bone density in patients with fasting idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 138-145.
81. Weisinger JR, Alonzo E, Bellorín-Font E, Blasini AM, Rodríguez MA, Paz-Martínez V et al. Possible role of cytokines on the bone mineral loss in idiopathic hypercalciuria. *Kidney Int* 1996; 49: 244-250.
82. Ghazali A, Fuentès V, Desaint C, Bataille P, Westeel A, Brazier M et al. Low bone mineral density and peripheral blood monocyte activation profile in calcium stone formers with idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 32-38.
83. Buck AC, Lote CJ, Sampson WF. The influence of renal prostaglandins on urinary calcium excretion in idiopathic urolithiasis. *J Urol* 1983; 129: 421-426.
84. Henríquez-La Roche C, Rodríguez-Iturbe B, Parra G. Increased urinary excretion of prostaglandin E2 in patients with idiopathic hypercalciuria is a primary phenomenon. *Clin Sci* 1992; 83: 75-80.
85. Filippini P, Mannarelli C, Pacifici R, Grossi E, Moretti I, Tini S et al. Evidence for a prostaglandin-mediated bone resorptive mechanism in subjects with fasting hypercalciuria. *Calcif Tissue Int* 1988; 43: 61-66.
86. Heilberg IP, Martini LA, Szejnfeld VL, Carvalho AB, Draibe SA, Ajzen H et al. Bone disease in calcium stone forming patients. *Clin Nephrol* 1994; 42: 175-182.
87. Steiniche T, Mosekilde L, Christensen MS, Melsen F. A histomorphometric determination of iliac bone remodeling in patients with recurrent renal stone formation and idiopathic hypercalciuria. *APMIS* 1989; 97: 309-316.
88. Weisinger JR. New insights into the pathogenesis of idiopathic hypercalciuria: The role of bone. *Kidney Int* 1996; 49: 1507-1518.
89. Sutton RAL, Walker VR. Bone resorption and hypercalciuria in calcium stone formers. *Metabolism* 1986; 35: 485-488.
90. Malluche HH, Tschoepe W, Ritz E, Meyer-Sabellek W, Massry SG. Abnormal bone histology in idiopathic hypercalciuria. *J Clin Endocrinol Metab* 1980; 50: 654-658.
91. García-Nieto V, Ferrández C, Monge M, de Sequera M, Rodrigo MD. Bone mineral density in pediatric patients with idiopathic hypercalciuria. *Pediatr Nephrol* 1997; 11: 578-583.
92. García Nieto V, Ruiz Rabaza A, Monge M, Vázquez C. Biochemical markers of bone activity in children with idiopathic hypercalciuria (Abstract). *Pediatr Nephrol* 2001; 16: C15.
93. García Nieto VM, García Pérez J, Rodrigo Jiménez MD. *Hipercalciuria Idiopática*. En: García Nieto V, Santos F (eds.). *Nefrología Pediátrica*. Madrid: Aula Médica; 2000. p. 475-483.
94. Yendt ER, Cohanin M. Prevention of calcium stones with thiazides. *Kidney Int* 1978; 13: 397-409.
95. Lemann J Jr, Gray RW, Maierhofer WJ, Cheung HS. Hydrochlorothiazide inhibits bone resorption in men despite experimentally elevated serum 1,25-dihydroxyvitamin D concentrations. *Kidney Int* 1985; 28: 951-958.
96. Weisinger JR, Alonzo E, Machado C, Carlini R, Martinis R, Paz-Martínez V et al. Role of bones in the physiopathology of idiopathic hypercalciuria: effect of amino-bisphosphonate alendronate. *Medicina (B Aires)* 1997; 57 (Suppl 1): 45-48.

97. Goldstein DA, Oda Y, Kurokawa K, Massry SG. Blood levels of 25-hydroxyvitamin D in nephrotic syndrome: Studies in 26 patients. *Ann Intern Med* 1977; 87: 664-667.
98. Chesney RW, Mazess RB, Rose PG, Jax DK. Bone mineral status measured by direct photon absorptiometry in childhood renal disease. *Pediatrics* 1977; 60: 864-872.
99. Lettgen B, Jeken C, Reiners Ch. Influence of steroid medication on bone mineral density in children with nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* 1994; 6: 667-670.
100. Freundlich M, Bourgoignie JJ, Zilleruelo G, Jacob AI, Canterbury JM, Strauss J. Bone modulating factors in nephrotic children with normal glomerular filtration rate. *Pediatrics* 1985; 76: 280-285.
101. Leonard MB, Zemel B, Wilson BA, Stallings VA, Feldman HI. Assessment of bone mineral density in childhood nephrotic syndrome (Abstract). *J Am Soc Nephrol* 1997; 8: 553.
102. Polito C, La Manna A, Todisco N, Cimmaruta E, Sessa G, Pirozzi M. Bone mineral content in nephrotic children on long-term, alternate-day prednisone therapy. *Clin Pediatr (Phila)* 1995; 34: 234-236.
103. Esbjörner E, Arvidsson B, Jones IL, Palmer M. Bone mineral content and collagen metabolites in children receiving steroid treatment for nephrotic syndrome. *Acta Paediatr* 2001; 90: 1127-1130.
104. Seracini D, Lavoratti GC, Civinni A, Materassi M, Pela I. Bone mineral density in children with nephrotic syndrome (Abstract). *Pediatr Nephrol* 1996; 10: C115.
105. Kuizon BD, Salusky IB. Osteodistrofia renal. En: García Nieto V, Santos F (eds.). *Nefrología Pediátrica*. Madrid: Aula Médica; 2000. p. 293-302.
106. Goodman WG, Ramírez JA, Belin TR, Chon Y, Gales B, Segre GV et al. Development of adynamic bone in patients with secondary hyperparathyroidism after intermittent calcitriol therapy. *Kidney Int* 1994; 46: 1160-1166.
107. Sherrard DJ, Hercz G, Pei Y, Maloney N, Greenwood C, Manuel A et al. The spectrum of bone disease in end-stage renal failure-An evolving disorder. *Kidney Int* 1991; 43: 436-442.
108. Salusky IB, Ramírez JA, Oppenheim WL, Gales B, Segre GV, Goodman WG. Biochemical markers of renal osteodystrophy in pediatric patients undergoing CAPD/CCPD. *Kidney Int* 1994; 45: 253-258.
109. Salusky IB, Coburn JW, Brill J, Foley J, Slatopolsky E, Fine RN et al. Bone disease in pediatric patients undergoing dialysis with CAPD or CCPD. *Kidney Int* 1988; 33: 975-982.
110. Kuizon BD, Goodman WG, Jüppner H, Boechat I, Nelson P, Gales B et al. Diminished linear growth during intermittent calcitriol therapy in children undergoing CAPD/CCPD. *Kidney Int* 1998; 53: 205-211.

Osteopenia/osteoporosis de origen nutricional

D. Yeste, A. Carrascosa

Servicio Pediatría. Hospital Infantil Vall d'Hebron. Universidad Autónoma. Barcelona

Palabras Clave: Masa ósea. Osteopenia. Osteoporosis.

La nutrición a través del aporte de nutrientes energéticos y plásticos (proteínas, calcio, fósforo, vitaminas), y a través de la regulación de la síntesis de factores de crecimiento, IGF-I, y gonadotrofinas desempeña un papel primordial en el crecimiento y mineralización del esqueleto óseo, y consecuentemente en la adquisición del pico de masa ósea (capítulo 1). Aquellas situaciones clínicas que durante la infancia y adolescencia condicionen un trastorno nutricional crónico pueden ser el origen de anomalías en la adquisición de la masa ósea, pudiendo aparecer ya situaciones clínicas de osteopenia y/u osteoporosis durante la edad pediátrica. Cuatro son los grandes grupos a considerar: síndromes de malabsorción intestinal, situaciones en las que las necesidades de calcio están incrementadas, situaciones de malnutrición crónica y situaciones de carencia de vitamina D o anomalías en su mecanismo de acción (Tabla 1). La prevención, detección y tratamiento de la osteopenia y/u osteoporosis ha de constituir un objetivo más de la terapia de estas enfermedades. La osteopenia/osteoporosis secundaria a síndromes de malabsorción intestinal es abordada en el capítulo 7. Aquí nos referiremos a las otras tres etiologías.

NECESIDADES AUMENTADAS

1. Embarazo y amamantamiento durante la adolescencia⁽¹⁻¹¹⁾

El embarazo y el amamantamiento durante la adolescencia son dos situaciones clínicas en las que existe un riesgo de osteopenia en función de unas necesidades incrementadas para proveer suficiente calcio al feto, al recién na-

TABLA 1. Poblaciones pediátricas con riesgo para desarrollar osteopenia y/u osteoporosis de origen nutricional.

Malabsorción intestinal

- Celiaquía
- Fibrosis quística de páncreas
- Enfermedad inflamatoria intestinal crónica
- Déficit de lactasa intestinal

Necesidades aumentadas

- Prematuridad
- Embarazo en la adolescencia
- Amamantamiento en la adolescencia

Malnutrición crónica por ingesta disminuida de nutrientes

- Malnutrición proteico-calórica
- Anorexia nerviosa
- Enfermedades del metabolismo con dietas especiales

Carencia de vitamina D y trastornos en su mecanismo de acción

- Deprivación nutricional
- Malabsorción intestinal
- Hepatopatías crónicas
- Fármacos anticonvulsivantes
- Déficit de 1-alfa hidroxilasa
- Resistencia periférica
- Polimorfismos del receptor de la vitamina D

cido y al lactante respectivamente. Además, la adolescente ha de proveerse con suficiente calcio para lograr su propio pico de masa ósea que tal como ya hemos comentado se alcanza sobre los 20-25 años de edad, estimándose que durante la pubertad y adolescencia tardía se adquiere el 15% de la masa ósea. Situaciones clínicas de osteopenia que revierten tras la terminación del embarazo y de la lactancia se han descrito no sólo en mujeres que ya habían alcanzado su pico de masa ósea sino también en adolescentes. Un estudio reciente llama la atención sobre el potencial riesgo de padecer fracturas osteoporóticas en la edad adulta de las madres gestantes adolescentes al comprobarse una reduc-

Correspondencia: Diego Yeste. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Paseo Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.

Recibido: Diciembre 2002

REV ESP PEDIATR 2003;59(1):99-105

ción significativa de la densidad mineral ósea del fémur a los diez años de la conclusión del embarazo. Además de las necesidades de calcio incrementadas otros factores como el propio embarazo, la situación de hipogonadismo mantenido durante la lactancia, e incluso cierto grado de deficiencia de vitamina D pueden contribuir a la osteopenia/osteoporosis que es resistente al incremento del aporte de calcio hasta valores de 1.700 mg/día durante la lactancia.

Con objeto de prevenir en las adolescentes estas situaciones de osteopenia y de disminuir el riesgo de raquitismo del recién nacido se ha recomendado la administración de vitamina D3: 400 UI/día durante el primero y segundo trimestres del embarazo y lactancia, y 1.000 UI/día durante el tercer trimestre del embarazo, además de una dieta rica en calcio cuyo contenido medio sea 1.500 mg/día durante todo el embarazo y el tiempo de duración de la lactancia. Debe tenerse en cuenta además que una ingesta insuficiente de calcio durante la gestación incrementa el riesgo de hipertensión y toxemia de la adolescente gestante.

2. Prematuridad⁽¹²⁻²⁴⁾

La prematuridad es otra situación clínica de riesgo para desarrollar osteopenia en relación con unas necesidades incrementadas como consecuencia de nacer prematuramente ya que la mineralización del esqueleto se realiza fundamentalmente durante el tercer trimestre del embarazo y es dependiente del aporte materno de calcio. Éste a su vez está relacionado con el estado nutricional y las reservas de vitamina D maternas, habiéndose comunicado casos de raquitismo neonatal secundarios a déficit de vitamina D materna. La madre gestante va a sufrir importantes ajustes fisiológicos para dar respuesta a las necesidades de sales minerales del feto. Entre otros, debe destacarse el incremento de la síntesis de calcitriol materno (1,25(OH)₂D) dirigida a facilitar la máxima absorción intestinal de calcio y fósforo, y el aumento de la actividad de reabsorción ósea durante el tercer trimestre de la gestación que coincide con la fase de máxima actividad de los fenómenos de aposición ósea fetal. El depósito de sales minerales en la estructura esquelética fetal es completamente dependiente del transporte transplacentario de sales minerales por mecanismos activos y su regulación está bajo el control del propio sistema hormonal del feto a través de la actividad de un péptido de síntesis fetal relacionado con la paratohormona (PTHrP) y del 1,25(OH)₂D. El contenido total de calcio depositado en el tejido óseo de un recién nacido a término se estima que es de aproximadamente 21 gramos (rango: 23-33 gramos). Este depósito no se adquiere de forma uniforme a lo largo de la gestación, sino que aproximadamente el 80% de este calcio se acumula durante el tercer trimestre de la gestación, momento en el que el esqueleto fetal se mineraliza con mayor intensidad (Fig. 1). Se estima que el ritmo de aposición fetal de calcio se incrementa exponencialmente desde 120

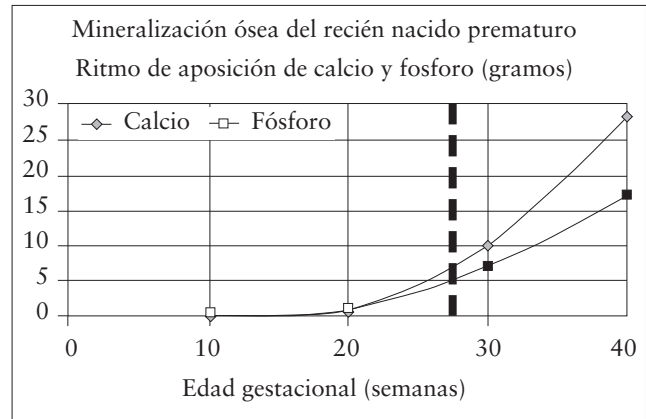


FIGURA 1. Evolución del contenido mineral óseo de sales minerales a lo largo de la gestación. A destacar el importante depósito de sales minerales en el tercer trimestre de la gestación. Ritmo de aposición ósea fetal (3^{er} trimestre): calcio: 120-140 mg/kg/día; fósforo: 60-75 mg/kg/día; magnesio: 8-10 mg/kg/día.

mg/kg/día a las 28 semanas de gestación hasta 180-200 mg/kg/día a las 36-38 semanas de gestación.

El prematuro nace con una mineralización deficiente en relación a la que tienen los recién nacidos a término y ha de realizar su recuperación al mismo tiempo que recupera el peso y la longitud. Tiene en consecuencia unas necesidades aumentadas de calcio y vitamina D con relación a la de los recién nacidos a término. Además, el recién nacido prematuro presenta problemas de alimentación ligados a la inmadurez del reflejo de succión y del sistema gastrointestinal que dificultan el aporte adecuado de calcio y vitamina D. Por tanto estos recién nacidos prematuros constituyen una población de riesgo para desarrollar osteopenia y raquitismo. Aportes suplementarios de vitamina D y calcio que logran evitar en muchas ocasiones los cuadros graves de raquitismo y osteopenia descritos clásicamente, han sido recomendados. Sin embargo, existen muchas dudas sobre las necesidades reales de calcio y vitamina D en esta población, sobre su ritmo de recuperación de masa ósea durante la infancia y adolescencia y sobre las repercusiones a largo término en la adquisición del pico de masa ósea en la edad adulta.

Varios son los problemas que presenta el recién nacido prematuro en relación con su masa ósea. Por un lado el medio hormonal es diferente al que tienen en el útero. Los niveles de IGF-I y metabolitos de la vitamina D son inferiores a los que tienen los recién nacidos a término. Presentan también una deprivación de estrógenos. Éstos están presentes en la circulación fetal y tienen acciones biológicas sobre la mineralización del cartílago y del hueso. Además su inmadurez condiciona la aparición de patologías que implican soporte con respiración mecánica, uso de diuréticos y corticoides, alimentación parenteral total, e infecciones. Todos estos hechos pueden repercutir sobre su masa ósea.

TABLA 2. Evolución de la DMO a nivel lumbar expresado en g/cm², del peso y talla (expresados en DE) en una población de niños prematuros en el momento de ser dados de alta (0,2 años), a la edad de 0,9 años y a los 2 años de edad.

Edad (años)	0,2 ± 0,1 (n = 55)	0,9 ± 0,2 (n = 63)	2,0 ± 0,5 (n = 51)
DMO (g/cm ²)	0,139 ± 0,06	0,270 ± ,06	0,410 ± 0,07
DS-DMO	-2,4 ± 1,4	-1,0 ± 1,0	-0,08 ± 1,0
DS-TALLA	-5,3 ± 2,4	-2,0 ± 3,5	-0,50 ± 0,9

Las necesidades de calcio y vitamina D que permitan no ya evitar la aparición de raquitismo sino una adecuada mineralización de los recién nacidos prematuros son objeto de controversia y discusión. La tasa de absorción intestinal de calcio es similar a la de los recién nacidos a término entre un 50-60%; sin embargo, el aporte de calcio a través de la alimentación puede variar desde 60 mg/kg/día a 216 mg/kg/día según se utilice leche materna o fórmulas enriquecidas en calcio. Estos aportes de calcio deberían cubrir las necesidades para permitir la tasa adecuada de aposición de calcio en el esqueleto durante el tercer trimestre que, tal como comentamos anteriormente, se ha estimado en unos 150 mg/kg/día. Las recomendaciones actuales de aporte diario de calcio según la ESPGAN son unos 200 mg/kg/día y las de vitamina D entre 800-1.000 UI/kg/día. Por otro lado diversos estudios han señalado el peligro de hipercalcemia y nefrocalcinosis cuando los aportes de calcio diarios superan los 200 mg/kg/día. Datos recientes han señalado que aportes de calcio entre 150-200 mg/kg/peso día y de fósforo entre 75-100 mg/kg/peso día son bien tolerados y permiten una mineralización adecuada, por lo que actualmente no se recomienda sobrepasar esas cantidades y mantenerlas hasta que el prematuro haya alcanzado un peso de 3,5 kg; a partir de ese momento se recomienda continuar con los aportes recomendados en los recién nacidos a término.

El estudio del contenido mineral óseo de los prematuros evaluado mediante densitometría dual de doble energía muestra una recuperación progresiva alcanzando valores similares a los de la población nacida a término entre los dos y cuatro años de edad, aunque el contenido mineral óseo en la semana 40^a postconcepcional es aproximadamente dos tercios de los que tienen los recién nacidos a término. Nuestros datos evaluando el contenido mineral óseo a nivel lumbar, en un estudio longitudinal, en 80 recién nacidos prematuros de edades gestacionales comprendidas entre las 24 semanas y las 35 semanas de gestación (media: 31,2 ± 2,5) apuntan también en este sentido. Existe una recuperación progresiva de los valores de densidad mineral ósea en niños prematuros, alcanzado valores similares a los de la población normal a los dos años de edad (Tabla 2), e independientemente de su edad gestacional. El aporte medio esti-

mado de calcio había sido de 120-130 mg/kg/día, el de fósforo de 60-70 mg/kg/día y el de vitamina D de 450 UI/día durante el periodo neonatal. Posteriormente y hasta los dos años de edad habían recibido un aporte de calcio de 500-600 mg/día, de fósforo 200-300 mg/día y 400 UI/día de vitamina D. Aquellos que habían presentado valores de densidad mineral ósea inferiores a -1 DE de la media (en el momento de ser dados de alta y al año aproximado de edad) recibieron un suplemento de 135 mg de calcio elemental/día. Sin embargo, un 11% aproximadamente, a los dos años de edad presentaban aún valores en el rango de osteopenia. Estos datos sugieren la necesidad de realizar un seguimiento individualizado⁽³⁹⁻⁴²⁾, especialmente en aquellos con antecedentes de broncodisplasia pulmonar y que han requerido tratamiento con corticoides. Las repercusiones de todos estos hechos sobre el pico de masa ósea a los 20-25 años no son conocidas. En resumen, aunque existe una gran controversia sobre las necesidades de calcio, fósforo y vitamina D en los prematuros, los datos actuales sobre las consecuencias patológicas que aportes elevados pueden ocasionar y el hecho de que en esta población existe una recuperación progresiva de masa ósea, no aconsejan superar los aportes por encima de las cifras ya comentadas.

MALNUTRICIÓN SECUNDARIA A LA CARENCIA DE NUTRIENTES. ANOREXIA NERVIOSA⁽²⁵⁻³²⁾

La carencia exógena de nutrientes es la causa más importante de malnutrición en la infancia y adolescencia y afecta de forma endémica a las poblaciones infantiles de los países en vías de desarrollo. Las repercusiones sobre el crecimiento están ampliamente documentadas y se acompañan también de raquitismo y osteopenia, máxime si se tiene en cuenta el síndrome de malabsorción intestinal que se asocia en muchos casos de malnutrición como consecuencia de las sucesivas infecciones gastrointestinales y la atrofia de vellosidades intestinales, características de esta situación clínica.

En nuestro medio la causa más frecuente de malnutrición por carencia de nutrientes es la anorexia nerviosa, situación que está aumentando de forma alarmante a medida que mejoran las condiciones socioeconómicas. La distorsión de la percepción que estas pacientes tienen de su propia imagen corporal las lleva a restringir voluntariamente la ingesta de nutrientes, teniendo como consecuencia un cuadro clínico de malnutrición crónica de mayor o menor intensidad según el momento del diagnóstico y que comporta la desaparición de las reservas energéticas del tejido adiposo, la consunción del tejido muscular y en definitiva también la autofagia de su propio tejido óseo.

La anorexia nerviosa incide en una época de la vida en la que aún no se ha alcanzado el pico de masa ósea. Aproximadamente un 50% se alcanza desde el inicio de la pubertad y un 20% desde la finalización del crecimiento e ins-

TABLA 3. Metabolismo óseo en adolescentes con talla adulta afectas de anorexia nerviosa en función del estado nutricional y de la función gonadal (M ± DE).

	Grupo I n = 34	Grupo II n = 20	Grupo III n = 19
IMC	15,7;1,8	20,6;1,6	20,9;1,4
DMO (SDS)	-1,35;1,3	-1,11;1,2	-0,8;0,8
FAO (ng/ml)	13,8;5,2	19,2;5,8	20,1;3,7
ICTP (ng/ml)	12,0;9,9	8,0;4,0	6,4;1,5
Calciuria (mg/kg/día)	6,6;4,8	3,1;2,3	3,1;2,2
RTP (%)	84,4;5,1	85,9;5,2	84,3;4,1
25OH Vit D (ng/ml)	25,5;12,2	20,6;10,5	22,3;13,7
1-25(OH) ₂ Vit D (pg/ml)	32,8;12,6	37,4;13,8	47,0;13,0
IGF I (ng/ml)	218,0;96,8	294,9;110,0	310,4;66,5
Estradiol (pg/ml)	10,9;11,3	30,8;14,6	53,9;42,3
Amenorrea (meses)	15,0;9,0	19,0;12,0	-
Reglas post-amenorrea (meses)	-	-	10,0;6,0

IMC: índice de masa corporal; DMO: densidad mineral ósea; FAO: fosfatasa alcalina ósea; ICTP: telopéptido carboxi-terminal del colágeno tipo I, RTP: reabsorción tubular de fosfatos; PTH: parathormona. Los valores están expresados como media y desviación estándar.

tauración de las primeras reglas. Aunque la mayor parte de las anorexias nerviosas corresponden a adolescentes que ya han presentado la menarquía, cada vez se detecta un mayor número de adolescentes premenáuricas. La carencia de nutrientes y la desaparición de la función gonadal como consecuencia del hipogonadismo hipogonadotropo condicionan la afectación de dos mecanismos fundamentales para la adquisición y mantenimiento de la masa ósea. Malnutrición e hipogonadismo van a repercutir negativamente no sólo sobre la masa ósea ya alcanzada sino también impidiendo alcanzar la que les correspondería por su edad (véase capítulo 1), siendo numerosos los trabajos que han señalado la existencia de grados mayores o menores de osteopenia e incluso de osteoporosis en estas pacientes.

En nuestra serie (Tabla 3), cuando las pacientes están en situación clínica de malnutrición e hipogonadismo presentan hipercalciuria e incremento de la resorción ósea en relación con la neoformación ósea, condicionando un balance cálcico negativo y una pérdida de masa ósea. Con la recuperación del peso, tras la terapia nutricional, esta situación comienza a revertir al mismo tiempo que se inicia la recuperación de la función gonadal. La reinstauración definitiva de la función gonadal conlleva la recuperación de la masa ósea, en la mayoría de las pacientes aunque no en todas. En éstas, otros factores posiblemente de origen ge-

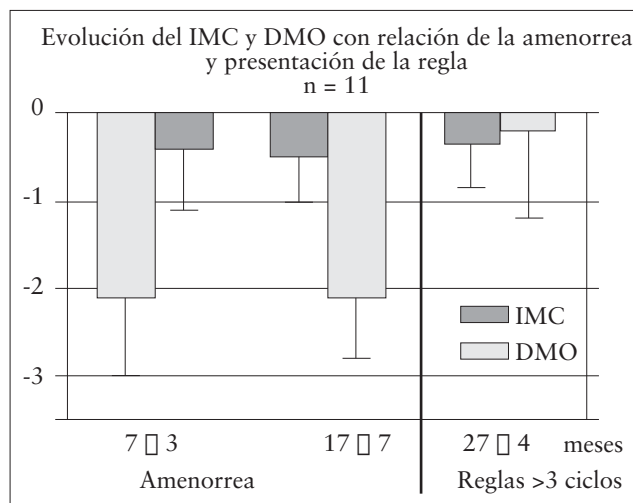


FIGURA 2. Correlación entre los valores de masa ósea y el tiempo de amenorrea.

nético pueden ser responsables. En la Tabla 3 resumimos los valores de diversos parámetros del metabolismo óseo en nuestras pacientes. Obsérvese cómo la malnutrición e hipogonadismo condicionan en estas pacientes una disminución de la masa ósea con hipercalciuria, valores elevados de los marcadores de la actividad osteoclástica (ICTP) y valores disminuidos de la actividad osteoblástica (FAO). La recuperación del estado nutricional y la función gonadal condicionan un incremento de los niveles circulantes de 1-25(OH)₂ vitamina D, incremento de la FAO, disminución del ICTP y desaparición de la hipercalciuria que se traducen clínicamente por un balance cálcico positivo y una recuperación de los valores de masa ósea.

En un estudio realizado por nosotros en 54 pacientes adolescentes con grados diversos de malnutrición, encontramos que, aunque la masa ósea en el momento de la evaluación se correlacionaba negativamente con el tiempo previo de amenorrea, existían pacientes que con tiempos de amenorrea inferiores a 10 meses presentaban tanto valores normales como muy patológicos, inferiores a -2 desviaciones estándar de la media (Fig. 2). Estos datos indican que, aunque el tiempo de amenorrea es condicionante, otros factores como la masa ósea previa al inicio de la enfermedad, factores genéticos y los grados diversos de actividad física de estas pacientes podrían desempeñar un papel importante y que en la evaluación del impacto de la anorexia nerviosa sobre la masa ósea estudios longitudinales son necesarios para obtener una información más correcta. De cualquier forma nuestros datos señalan la necesidad de realizar una evaluación individualizada de la masa ósea en las pacientes con anorexia nerviosa en el momento del diagnóstico y posteriormente (Fig. 3). Si los valores de masa ósea son patológicos, la intensificación de la recuperación nutricional y eventualmente el tratamiento concomitante del

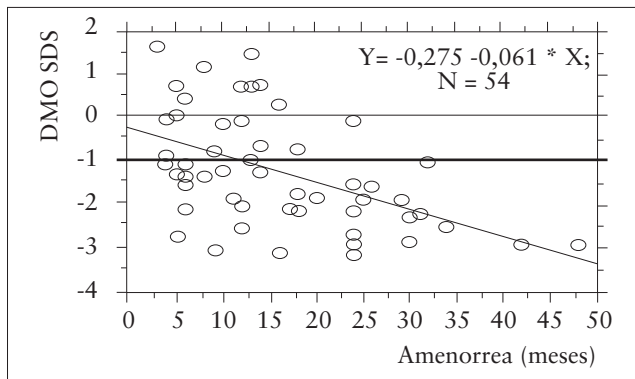


FIGURA 3. Evolución longitudinal de los valores de masa ósea en 11 pacientes con anorexia nerviosa. Relación con el índice de masa corporal (IMC) y los tiempos de amenorrea y de reinstauración posterior de las reglas.

hipogonadismo deben ser abordados urgentemente. No obstante queremos señalar que la terapia combinada con estroprogestágenos del hipogonadismo precisa en la mayoría de los casos de una cierta recuperación del estado nutricional para ser efectiva, ya que en situaciones de malnutrición importante es ineficaz, aunque por sus efectos anabolizantes puede estar también indicada como coadyuvante general del tratamiento para favorecer una más rápida recuperación nutricional. La detección precoz de la enfermedad, junto a la instauración de la terapia psicológica y nutricional apropiadas, son las mejores armas para evitar la osteopenia y/u osteoporosis en estas pacientes. Tiempos de amenorrea superiores a 12 meses constituyen un alto riesgo para el desarrollo de osteopenia y en consecuencia deberían ser evitados.

Las enfermedades metabólicas que precisan dietas especiales, entre ellas la fenilcetonuria, constituyen otro grupo en los que también se ha descrito osteopenia ligada a déficit nutricionales secundarios al tipo especial de alimentación de estos enfermos.

CARENCIA DE VITAMINA D Y TRASTORNOS DE SU MECANISMO DE ACCIÓN⁽³³⁻⁴⁷⁾

Los defectos en la ingesta, síntesis y mecanismo de acción de la vitamina D constituyen otro grupo de riesgo para el desarrollo de osteopenia, al ser el metabolito 1-25(OH)₂ vitamina D₃ la hormona encargada del mantenimiento del balance cálcico positivo durante la infancia y adolescencia. La privación nutricional y/o deficiente insolación, los síndromes de malabsorción intestinal, las hepatopatías, el uso de fármacos anticonvulsivantes que inhiben la 25 hidroxilación, la deficiencia de 1 alfa hidroxilasa renal, la resistencia periférica a la acción del 1-25(OH)₂, y la insuficiencia renal crónica constituyen el amplio espectro de situaciones clínicas relacionadas con la deficiencia y/o trastornos en el mecanismo de acción de la vitamina D en las que

la evaluación de la masa ósea y la monitorización del metabolismo cálcico y los niveles plasmáticos del metabolito 1-25(OH)₂ ha de constituir parte de su seguimiento.

En la insuficiencia renal crónica la deficiencia de 1-25(OH)₂ vitamina D, la acidosis y la ingesta insuficiente de nutrientes plásticos, energéticos y sales minerales, propias de esta situación clínica, constituyen otros factores que agravan el riesgo de osteopenia y/u osteoporosis (véase capítulo 8).

La aposición de calcio en el esqueleto óseo es máxima durante los dos primeros años de la vida. Sin embargo, durante este periodo de tiempo, y de una manera muy especial durante los primeros seis meses, el principal y único nutriente del lactante es la leche, nutriente rico en calcio pero muy pobre en vitamina D (véase capítulo 1). Los lactantes y niños de estas edades constituyen una población de riesgo para desarrollar osteopenia y raquitismo si no reciben la insolación adecuada o los suplementos recomendados de vitamina D y en este sentido casos de raquitismo han sido comunicados no tan sólo en poblaciones malnutridas sino también en poblaciones en las que existen determinadas prácticas nutricionales que pueden condicionar una carencia de vitamina D y/o calcio. Pero no sólo en los niños de estas edades, sino también durante toda la infancia y adolescencia, es necesaria una insolación adecuada que permita sintetizar la vitamina D necesaria, ya que el aporte nutricional de vitamina D es escaso. Otra población de riesgo la constituyen las adolescentes embarazadas y los prematuros, tal como ya se comentó. El aporte suplementario de vitamina D es recomendable en estas poblaciones (capítulo 1).

Varios trabajos recientes han mostrado que muchos individuos adultos con regímenes de vida que implican una insolación deficiente, pueden presentar una carencia subclínica de vitamina D. Esta carencia se ha asociado a trastornos del metabolismo óseo y a osteoporosis. La administración de dosis suplementarias de vitamina D revierte esta situación, mejora el metabolismo óseo y la masa ósea. Una situación similar puede ocurrir también durante la infancia y adolescencia, particularmente en las poblaciones de regiones geográficas poco soleadas y que no reciben suplementos de vitamina D y sus repercusiones sobre el pico de masa ósea son desconocidas. Estos datos sugieren que debería investigarse la situación de la vitamina D durante la infancia y adolescencia y que, junto a otras medidas que estimulando el metabolismo óseo favorecen el pico de masa ósea (nutrición adecuada y variada, actividad física), los suplementos de vitamina D podrían estar indicados en relación con el grado de insolación. Asimismo los polimorfismos del gen del receptor de la vitamina D han sido asociados con masas óseas diferentes tal como comentamos previamente (véase capítulo 3).

En resumen, los datos disponibles actualmente en la literatura claramente confirman que ya durante la infancia y adolescencia pueden existir poblaciones pediátricas con di-

versas patologías o situaciones clínicas especiales en las que pueden detectarse grados diversos de osteopenia y osteoporosis de origen nutricional. Estas situaciones están ligadas a un mayor incremento de las necesidades de calcio y vitamina D, a un menor aporte de nutrientes en la disminución crónica de su ingesta o en la malabsorción intestinal y a una deficiencia de IGF-I y gonadotropinas en la malnutrición crónica. Además en la población pediátrica sana sin patologías conocidas, desequilibrios en el aporte de nutrientes: dietas ricas o pobres en proteínas, dietas ricas en sal, dietas con aporte escaso de frutas y verduras, deficiencias subclínicas de calcio y vitamina D, pueden interferir en el proceso normal de adquisición de la masa ósea, condicionar un menor pico de masa ósea al finalizar la adolescencia y favorecer el desarrollo posterior de osteoporosis en la edad adulta.

BIBLIOGRAFÍA

- Sowera MF, Scholl T, Harris L, Jannausch M. Bone loss in adolescent and adult pregnant women. *Obstet Gynecol* 2000; 96: 189-193.
- Lloyd T, Hung-Mo L, Egli DF, Dodson WC, Demers LM, Legro RS. Adolescent caucasian mothers have reduced adult hip bone density. *Fertil Steril* 2002; 77: 136-140.
- Sowers MF, Corton G, Saphiro B. Changes in bone density with lactation. *JAMA* 1993; 269: 3130-3135.
- Hayslip CC, Klein TA, Wray HL, Duncan WE. The effects of lactation on bone mineral content in healthy postpartum women. *Obstet Gynecol* 1989; 73: 588-592.
- Affinito P, Tommaselli GA, di Carlo C, Guida F, Nappi C. Changes in bone mineral density and calcium metabolism in breastfeeding women: a one year follow-up study. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2314-2318.
- López JM, González G, Reyes V, Campino C, Díaz S. Bone turnover and density in healthy women during breastfeeding and after weaning. *Osteoporos Int* 1996; 6: 153-159.
- Kalkwarf HJ, Specker BL, Bianchi DC, Ranz J, Ho M. The effect of calcium supplementation on bone density during lactation and after weaning. *N Engl J Med* 1997; 337: 523-528.
- Kalkwarf HJ, Specker BL, Ho M. Effects of calcium supplementation on calcium homeostasis and bone turnover in lactating women. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 464.
- Polatti F, Capuzzo E, Viazzo F. Bone mineral changes during and after lactation. *Obstetrics & Gynecology* 1999; 94: 52-56.
- Comité de Nutrition. La supplementation en vitamine D durant la grossesse: une nécessité. *Arch Pédiatr* 1995; 2: 373-376.
- Key JD, Key LL. Calcium needs of adolescents. *Curr Op Pediatr* 1994; 6: 379-382.
- Hillman LS. Bone mineral acquisition in utero and during infancy and childhood. En: Marcus R, Feldman D, Kelsey J (eds.). *Osteoporosis*. San Diego: Academic Press; 1996. p. 449-463.
- Kovacs ChS, Kronenberg HM. Maternal-fetal calcium and bone metabolism during pregnancy, puerperium and lactation. *Endocrine Rev* 1997; 18: 832-872.
- Kulbarni PB, Hall RT, Rhodes PS. Rickets in very low birth-weight infants. *J Pediatr* 1980; 96: 249-252.
- Backström MC, Kuusela A-L, Mäki R. Metabolic bone disease of prematurity. *Ann Med* 1996; 28: 275-282.
- Naylor KE, Eastell R, Shattuck KE et al. Bone turnover in preterm infants. *Pediatr Res* 1999; 45: 363-366.
- Faerk J, Petersen S, Peitersen B, Michaelsen KF. Diet and bone mineral content at term in premature infants. *Pediatr Res* 2000; 47: 148-156.
- ESPGAN Committee on Nutrition of the Preterm Infant. Nutrition and feeding of preterm infants. *Acta Pediatr Scand* 1987; (suppl) 336: 1-14.
- Koletzko B, Tangermann R, von Kries R. Intestinal milk bolus obstruction in formula fed premature infants given high doses of calcium. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1988; 7: 548-553.
- Jacinto JS, Modanlou HD, Crade M. Renal calcification incidence in very low birth weight infants. *Pediatrics* 1988; 81: 31-35.
- Hillman LS, Salmons SS, Erickson MM, Jansen JW, Hillman RE, Chesney R. Calciuria and aminoaciduria in very low birth weight infants fed a high-mineral premature formula with varying levels of protein. *J Pediatr* 1994; 125: 288-294.
- Yeste D, Clemente M, Almar J, Gussinyé M, Peguero G, Carrascosa A. Bone mineral density of the lumbar spine in premature newborns. A cross-sectional and longitudinal study. *Pediatr Res* 2001; 49 (suppl 2): 28A.
- Backström MC, Mäki R, Kuusela AL, et al. The long-term effect of early mineral, vitamin D, and breast milk intake on bone mineral status in 9- to 11-year-old children born prematurely. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 29: 575-582.
- Ichiba H, Shintaku H, Fujimaru M, Hirai C, Okano Y, Funato M. Bone mineral density of the lumbar spine in very-low-birth-weight infants: a longitudinal study. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 215-218.
- Seeman E, Szumukler GI, Formica C. Osteoporosis in anorexia nervosa: the influence of peak bone density, bone loss, oral contraceptive use, and exercise. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 1467-1474.
- Seeman E, Szumukler GI, Formica C, Tsalamandris, Mestrovic R. Osteoporosis in anorexia nervosa: influence of peak bone density, bone loss, oral contraceptive use and exercise. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 1467-1474.
- Kotler L, Katz L, Anyan W, Comite F. Case study of the effects of prolonged and severe anorexia nervosa on bone mineral density. *Int J Eat Disord* 1994; 15: 395-399.
- Muñoz MT, Argente J. Anorexia nervosa in female adolescents: endocrine and bone mineral density disturbances. *Eur J Endocrinol* 2002; 147: 275-286.
- Carrascosa A, Gussinyé M. Skeletal growth and mineralization during puberty and adolescence: nutritional and hormonal regulation. *Annales Nestlé* 1995; 53: 92-100.
- Carrascosa A, Yeste D, Gussinyé M. Masa ósea, osteopenia y osteoporosis. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F. (eds.). *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. Barcelona: Doyma; 2000. p. 1353-1384.
- Carrascosa A, Gussinyé M, Yeste D, del Río L, Audí L, Enrubia M et al. Skeletal mineralization during infancy, child-

- hood and adolescence in the normal population and in populations with nutritional and hormonal disorders. Dual X-ray absorptiometry (DEXA) evaluation. En: Schönau E (ed.). *Pediatric osteology. New developments in diagnosis and therapy*. Amsterdam: Elsevier Science B.V.; 1996; p. 93-102.
31. Audí L, Vargas D, Gussinyé M, Yeste D, Martí G, Carrascosa A. Clinical and biochemical determinants of bone metabolism and bone mass in adolescent female patients with anorexia nervosa. *Pediatr Res* 2002; 51: 1-8.
 32. Ballabriga A, Carrascosa A. Trastornos de la conducta nutricional en la adolescencia. Anorexia y bulimia nerviosas. En: *Nutrición en la Infancia y Adolescencia*. Madrid: Ergon; 2001. p. 493-514.
 33. Ballabriga A, Carrascosa A. Masa ósea y nutrición. En: *Nutrición en la Infancia y Adolescencia*. Madrid: Ergon; 2001. p. 731-758.
 34. Yeste D, Carrascosa A, Audí L. Fisiopatología del metabolismo calcio-fósforo. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F. (eds.). *Tratado de Endocrinología Pediátrica y de la Adolescencia*. Barcelona: Doyma; 2000. p. 117-1142.
 35. Edidin D, Levitsky L, Schey W, Dumbovic N, Campos A. Resurgence of nutritional rickets associated with breast-feeding and special dietary practices. *Pediatrics* 1980; 65: 232.
 36. Bachrach S, Fisher J, Parks J. An outbreak of vitamin D deficiency rickets in susceptible population. *Pediatrics* 1979; 64: 871.
 37. Dwyer J, Dietz W, Hass G, Suskind R. Risk of nutritional rickets among vegetarian children. *Am J Dis Child* 1979; 133: 134.
 38. González-Clemente JM, Martínez-Osada MJ, Miñarro A et al. Hipovitaminosis D: alta prevalencia en ancianos de Barcelona atendidos ambulatoriamente. Factores asociados. *Med Clin (Barc)* 1999; 113: 641-645.
 39. Aguado P, Garcés MV, González Casasús ML et al. Alta prevalencia de deficiencia de vitamina D en mujeres posmenopáusicas de una consulta reumatológica en Madrid. Evaluación de dos pautas de prescripción de vitamina D. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 326-330.
 40. LeBoff MS, Kohlmeier L, Hurwitz S et al. Occult vitamin D deficiency in postmenopausal US women with acute hip fracture. *JAMA* 1999; 281: 1505-1511.
 41. Komulainen M, Kröger H, Tuppurainen MT et al. Prevention of femoral and lumbar bone loss with hormone replacement therapy and vitamin D3 in early postmenopausal women: a population-based 5-year randomized trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 546-552.
 42. Adams JS, Kantorovich, Wu C et al. Resolution of vitamin D insufficiency in osteopenic patients results in rapid recovery of bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2729-2730.
 43. Yeste D, Carrascosa A on behalf of Interhospital Group for the study of Nutritional Rickets in Catalonia. Nutritional rickets in Catalonia, Spain. An epidemic at the start of the 21st century. Multicentre descriptive analysis of 59 cases. *Horm Res* 2002; 58 (suppl 2): 26.
 44. Hochberg Z, Bereket A, Davenport M, Delemarre-Van De Wal HA, De Schepper J, Levine MA et al. Consensus development for the supplementation of vitamin D in childhood and adolescence. *Horm Res* 2002; 58: 39-51.
 45. Chesney RW. Rickets: The third wave. *Clin Pediatr* 2002; 41: 137-139.
 46. Welch Th. Vitamin D-deficient rickets: the reemergence of a once-conquered disease. *J Pediatr* 2000; 137: 143-145.
 47. Kreiter SR, Schwartz RP, Kirkman HN Jr, Charlton PA, Calikoglu AS, Davenport ML. Nutritional rickets in African American breast-fed infants. *J Pediatr* 2000; 137: 153-156.

Endocrinopatías y masa ósea

M. Gussinyé, A. Carrascosa

Hospital Infantil Vall d'Hebron. Universidad Autónoma. Barcelona

Palabras Clave: Masa ósea. Endocrinopatías. Hormona de crecimiento.

El sistema hormonal regula el metabolismo óseo (véase capítulo 1). Las endocrinopatías aportan datos relevantes de la importancia de las hormonas en este proceso. Analizaremos seguidamente los datos más significativos de la afectación de la masa ósea en diversas endocrinopatías. Aspectos importantes a considerar en cada una de ellas son: la carga genética, la asociación con posibles trastornos nutricionales y el momento en que se produce la patología hormonal (infancia, niñez, pubertad y adolescencia tardía). Estos factores influyen el pico de masa ósea y van a condicionar la expresividad de la osteoporosis/osteopenia en cada endocrinopatía.

En la etiopatogenia de la osteopenia/osteoporosis están implicados varios factores, siendo el resultado de la interferencia en el aporte de nutrientes necesarios para la mineralización de la matriz ósea y del desacoplamiento en el mecanismo de resorción y formación óseas en las unidades funcionales de remodelado óseo, integradas por los osteoclastos y los osteoblastos. Algunas endocrinopatías interfieren el metabolismo normal de la vitamina D, disminuyendo la actividad 1-alfa hidroxilasa renal (hormona paratiroidea, hormona de crecimiento, esteroides gonadales) y los niveles óptimos del metabolito 1,25(OH)₂ vitamina D. En otras, diabetes mellitus mal compensada, la hipercalcemia puede condicionar un balance calcio negativo. En todas existe un desacoplamiento entre las actividades osteoclástica y osteoblástica a nivel de las unidades funcionales de resorción y neoformación óseas (véase capítulo 1). El mecanismo de acción es diferente, mientras en algunas la osteopenia/osteoporosis es resultado de una disminución o au-

mento de la actividad de osteoblastos y osteoclastos, en otras existe un desacoplamiento entre ambas actividades, predominando la resorción (actividad osteoclástica) sobre la neoformación (actividad osteoblástica).

DIABETES MELLITUS⁽¹⁻⁴⁾

La insulina, además de su papel fundamental en la regulación del metabolismo de la glucosa, tiene importantes acciones anabólicas sistémicas, entre ellas la de estimular la síntesis de colágeno por los osteoblastos. Algunos pacientes diabéticos en el momento del diagnóstico, presentan valores disminuidos de masa ósea sin que se conozcan los mecanismos precisos de esta situación. Más frecuente es observar osteopenia en pacientes diabéticos mal controlados y de larga evolución. La hipercalcemia ligada a la hiperglucemia observada en estos pacientes, junto con un discreto hiperparatiroidismo compensador, podría estar en el origen de esta anomalía. En ratas diabéticas también se han observado niveles disminuidos de 1-25 OH₂ vitamina D. La carencia relativa de vitamina D, particularmente en los diabéticos que viven en regiones poco soleadas, podría ser otro factor añadido. La terapia adecuada para evitar la hiperglucemia y el control de los niveles de 1,25 OH₂D y de PTH es obligada en estos pacientes cuando presentan osteopenia. La detección precoz de hipercalcemia e hiperparatiroidismo es también obligada.

En la figura 1 se representan los valores de densidad mineral ósea en 200 diabéticos de nuestra serie, al debut de la enfermedad y en diferentes años de evolución. Aunque los valores promedio están en el rango de la normalidad, algunos pacientes presentan valores en rango de osteopenia, por lo que se recomienda un seguimiento individualizado de cada uno con determinaciones cada 2-3 años si son normales o anuales si están por debajo de -1 DE. De nuestros 200 pacientes, 30 (15%) tienen valores de DMO inferiores a -1DE y de éstos 10 (5%) inferiores a -2 DE.

Correspondencia: M. Gussinyé. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Paseo Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona.

Recibido: Diciembre 2002

REV ESP PEDIATR 2003;59(1):106-112

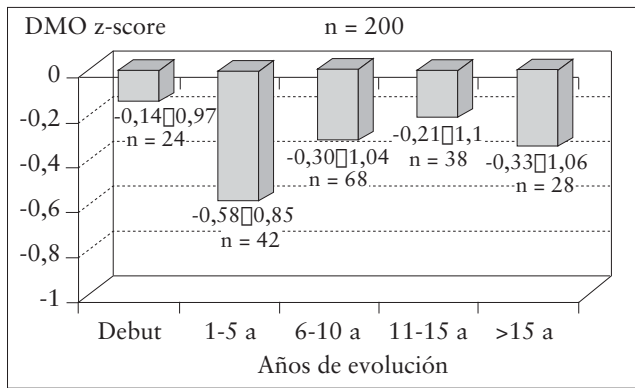


FIGURA 1. Densidad mineral ósea (DMO) en 200 pacientes diabéticos, en función del tiempo de evolución.

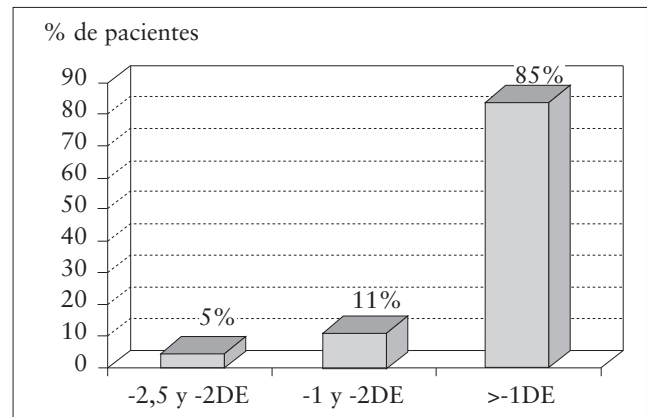


FIGURA 2. Densidad mineral ósea (DMO) en pacientes con hipotiroidismo congénito. Porcentaje de pacientes con valores de DMO entre -2,5 y -2DE, entre -2 y -1 DE, y superiores a -1 DE.

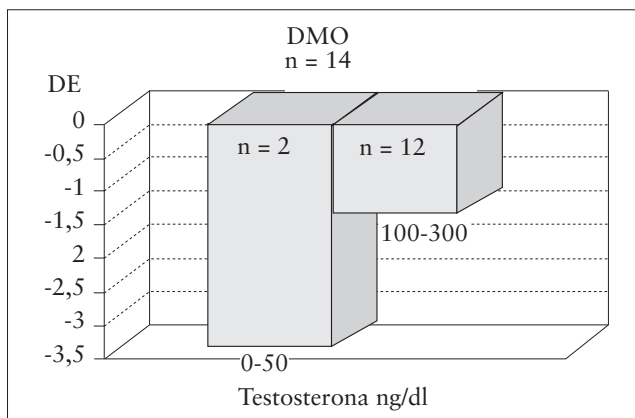


FIGURA 3. Densidad mineral ósea (DMO) en pacientes varones con hipogonadismo.

HIPOTIROIDISMO E HIPERTIROIDISMO⁽⁵⁻⁸⁾

En un estudio transversal realizado en 54 pacientes con hipotiroidismo congénito de edades comprendidas entre los 2 meses y los 11 años, nosotros no hemos observado modificaciones significativas en sus valores de densidad mineral ósea lumbar en relación con los de nuestros controles normales de similares edad y sexo (-0,36 \pm -0,90, M \pm -DE), aunque un pequeño porcentaje (5%), tenían valores inferiores a -2 DE, y un 11% inferiores a -1 DE (Fig. 2). Todos estos pacientes habían seguido un tratamiento sustitutivo con L-tiroxina a dosis adecuadas para mantener los niveles de hormonas tiroideas y de TSH en el rango de la normalidad. Nuestros datos indican que la terapia sustitutiva con hormonas tiroideas no produce modificaciones significativas en la masa ósea, aunque es necesario un seguimiento individualizado.

Algo similar ocurre en los pacientes con hipotiroidismo diagnosticados en la infancia y adolescencia (tiroiditis, dishormonogénesis). En estos pacientes no ha existido una deprivación importante y mantenida durante periodos pro-

longados de tiempo, de hormonas tiroideas, por lo que sus valores de masa ósea tienden a estar en rango de la normalidad.

Por contra, cuando esta terapia hormonal es utilizada a dosis suprafisiológicas como ocurre en el cáncer de tiroides o en las situaciones clínicas de hipertiroidismo, sí puede observarse cierto grado de osteopenia. En estos pacientes la osteopenia estaría ligada a un incremento del *turnover* óseo con predominio de la actividad resortiva sobre la neoformadora.

HIPOGONADISMOS⁽⁹⁻²³⁾

Una disminución importante de la masa ósea se observa en todas las situaciones de hipogonadismo. La secreción normal de esteroides gonadales es fundamental para adquirir el pico de masa ósea durante el desarrollo puberal y la adolescencia, así como para mantenerlo durante la vida adulta.

En pacientes adultos varones con hipogonadismo se observa una disminución de su masa ósea e incluso en aquellos en los que existe un retraso puberal también se ha observado esta situación, especulándose con la posibilidad de que exista un "*tempus biológico*" para la máxima actividad de la acción androgénica en relación con la adquisición de la masa ósea.

En varones adolescentes y adultos jóvenes con hipogonadismo hemos observado osteopenia/osteoporosis relacionada con el grado de hipogonadismo. Cuando más intenso es el hipogonadismo menores son los valores de densidad mineral ósea (DMO) (Fig. 3). La recuperación de valores normales de masa ósea es difícil en estos casos incluso tras periodos prolongados, más de dos años, de tratamiento con testosterona.

De forma similar, en las adolescentes y adultas jóvenes con hipogonadismo de origen prepuberal (pseudohermofroditismos masculinos con gónadas extirpadas, síndrome

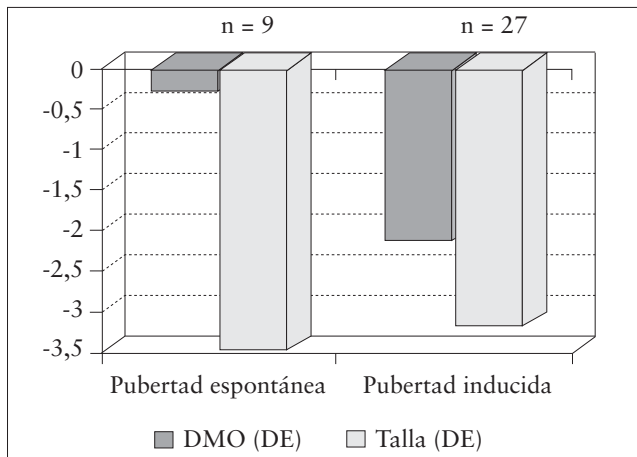


FIGURA 4. Densidad mineral ósea (DMO) en pacientes adolescentes con síndrome de Turner con pubertad espontánea y con pubertad inducida.

de Turner e insuficiencia ovárica de diversas etiologías), nosotros y otros grupos hemos observado una disminución importante de masa ósea en edades postmenárquicas (Fig. 4). En nuestras pacientes nosotros indujimos el desarrollo puberal a una edad ósea próxima a 11 años con etinil estradiol oral 2,5 µg/día/6 meses, seguidos de 5 µg/día/6 meses; 7,5 µg/día/6 meses y 10 µg/día/6 meses. A partir de este momento se continuó con la administración cíclica de estroprogestágenos orales. La pérdida de masa ósea en las pacientes con síndrome de Turner parece que se iniciaría, al menos de una manera significativa, a partir de los 9-10 años de edad y este dato indica la importancia que las pequeñas concentraciones de estrógenos en la prepubertad pueden tener también en la regulación del metabolismo óseo.

Las pacientes con síndrome de Turner y pubertad espontánea presentan unos valores normales de DMO a pesar de tener también una talla adulta muy baja (similar a la de las pacientes con pubertad inducida). Estos datos sugieren que las pautas de inducción terapéutica de la pubertad por nosotros utilizadas no son las más adecuadas, y que deben realizarse esfuerzos para asemejarlas lo más posible a la inducción fisiológica de la pubertad. La falta de cumplimiento de la terapia por parte de estas pacientes es otro factor a tener en cuenta. En nuestra experiencia, el cambio de la administración de estrógenos orales a una preparación transdérmica ha contribuido a incrementar la masa ósea de forma importante en estas pacientes, aunque es difícil alcanzar valores normales (Fig. 5). Datos similares han sido observados por otros grupos de trabajo.

Una situación particular la constituyen las niñas y niños con pubertad precoz tratados con análogos de LH-RH. Varios trabajos recientes indican que esta terapia no tendría efectos perjudiciales sobre su masa ósea, aunque no se conocen los efectos a largo término ni los valores de su pico

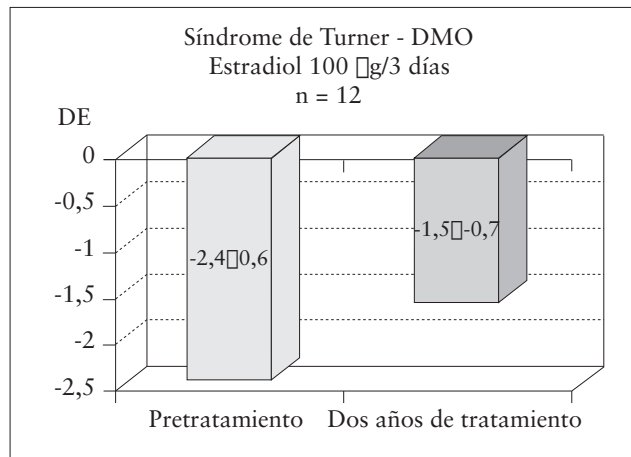


FIGURA 5. Evolución de la densidad mineral ósea (DMO) en doce pacientes con síndrome de Turner, tras intensificación de la terapia y administración transcutánea de estradiol.

de masa ósea en la edad adulta.

En resumen, los datos disponibles actualmente indican que con los regímenes terapéuticos actuales, la pérdida de masa ósea observada en los hipogonadismos de inicio prepuberal sería secundaria a una ganancia disminuida de masa ósea durante la pubertad, siendo muy difícil la recuperación posterior de la misma, por lo que estas pacientes alcanzan la edad de 20-25 años con un pico de masa ósea disminuida. Estudios evolutivos son necesarios para conocer la incidencia posterior de fracturas. El diseño de pautas terapéuticas que reproduzcan lo más fielmente posible primero la inducción fisiológica de la pubertad y posteriormente la función gonadal postmenárquica normal y que además tengan un alto grado de seguimiento, sería deseable. Además, el tratamiento concomitante con bifosfonatos u otros agentes farmacológicos deberá ser ensayado también en estas pacientes.

En el hipogonadismo existe un desacoplamiento entre la actividad osteoblástica y la osteoclástica. Mientras la primera está disminuida, la segunda está incrementada, siendo el resultado final una importante pérdida de masa ósea (Fig. 6).

La asociación de hipogonadismo en situaciones de malnutrición ha sido comentada en el capítulo 9, al abordar la masa ósea en la anorexia nerviosa.

HIPOPARATIROIDISMO E HIPERPARATIROIDISMO⁽²⁴⁻²⁶⁾

La hormona paratiroidea tiene un efecto dual sobre el metabolismo del hueso. En concentraciones fisiológicas es un potente estimulador de la actividad de los osteoblastos y en este sentido se está utilizando en el tratamiento de la osteoporosis primaria y la secundaria en el adulto. En concentraciones suprafisiológicas, el hiperparatiroidismo es un potente estimulador de la actividad osteoclástica y de la resorción ósea.

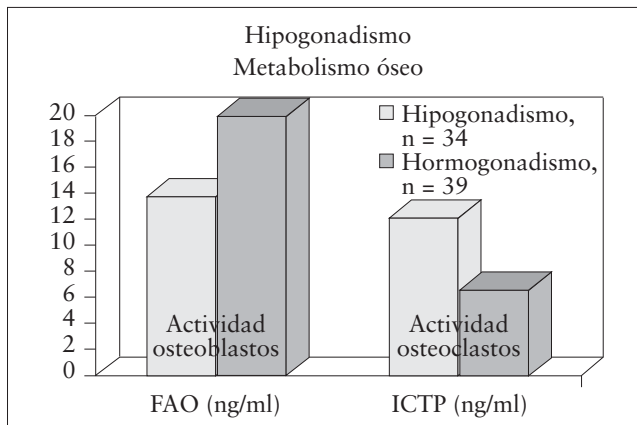


FIGURA 6. Desacoplamiento entre actividad osteoblástica y osteoclastica en el hipogonadismo. Mientras la primera está disminuida la segunda está incrementada en relación con los controles.

El hiperparatiroidismo primario es raro en la infancia, siendo mucho más frecuentes los hiperparatiroidismos secundarios, en el contexto de un cuadro de insuficiencia renal crónica. En todas estas situaciones existe un incremento de la tasa de resorción ósea con relación a la de neoformación y un grado mayor o menor de osteopenia/osteoporosis puede observarse en función de la intensidad del cuadro clínico y de su evolución. El hipoparatiroidismo se asocia con una disminución de la tasa de resorción y un incremento significativo de la densidad mineral ósea, aunque la calidad del hueso es mala, al perder en parte su elasticidad (véase capítulo 8).

DÉFICIT DE HORMONA DEL CRECIMIENTO (GH)⁽²⁷⁻³⁰⁾

Nuestros datos de seguimiento de la masa ósea en pacientes con déficit de GH de inicio prepuberal indican que éste claramente conlleva una disminución de masa ósea asociada al retraso del crecimiento. Con la instauración de la terapia la masa ósea tiende a recuperarse aunque mucho más tardíamente que la velocidad de crecimiento. A los seis meses de tratamiento con GH la velocidad de crecimiento claramente se incrementa, sin modificaciones en los valores de densidad mineral ósea. Sólo tras periodos prolongados de tratamiento superiores a 12 meses en general, los valores de densidad mineral ósea se incrementan de forma significativa (Fig. 7). El tratamiento de estos niños por periodos prolongados hasta que alcanzan la talla adulta permite recuperar en la inmensa mayoría de ellos valores normales de masa ósea, sin embargo en nuestra experiencia hasta un 20% de estos adolescentes pueden presentar valores de DMO inferiores a -1 DE de los correspondientes a su edad. Un seguimiento posterior de estos niños al finalizar el tratamiento con hormona del crecimiento está indicado. Datos similares han sido recientemente confirmados por otros grupos de trabajo.

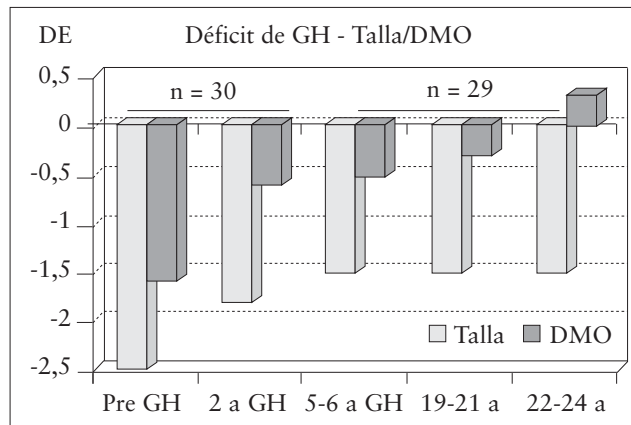


FIGURA 7. Evolución de los valores de densidad mineral ósea (DMO) en pacientes deficitarios de hormona del crecimiento.

En el déficit de hormona del crecimiento ambas actividades, osteoblástica y osteoclastica, están disminuidas, recuperándose al instaurarse el tratamiento sustitutivo.

HIPERCORTISOLISMO^(26,31-39)

Los corticoides en concentraciones fisiológicas estimulan el metabolismo óseo, sin embargo concentraciones elevadas tienen un efecto perjudicial, a través de varios mecanismos. Inhiben la absorción intestinal de calcio y fósforo condicionando un balance cálcico negativo y un hiperparatiroidismo secundario, inhiben la síntesis de GH, IGF I y esteroides gonadales. Por otro lado ellos mismos inhiben la actividad de los osteoblastos. El resultado final es la presencia de osteopenia, osteoporosis, aplastamiento, vertebrales y necrosis asépticas de cabeza femoral, dependiendo de la intensidad y del tiempo de evolución del hipercortisolismo. En la infancia, el síndrome de Cushing es raro y el hipercortisolismo es secundario al uso terapéutico prolongado de corticoides como inmunosupresores antiinflamatorios o citolíticos en trasplante de órganos, en la artritis crónica juvenil, en el asma crónica y en las leucemias. En estas últimas entidades, junto a los efectos adversos de los corticoides, otros factores como la inmovilización, los trastornos nutricionales y hormonales contribuyen también al desarrollo de la osteopenia/osteoporosis.

Dosis de corticoides ligeramente suprafisiológicas como las utilizadas en la terapia sustitutiva de la hiperplasia suprarrenal congénita, 18-20 mg/m², superficie corporal, permiten alcanzar un pico de masa ósea adecuado en la mayoría de los pacientes a los 20-25 años de edad. Sin embargo, dosis elevadas, 120-240 mg/m², superficie corporal, como las utilizadas terapéuticamente en procesos mieloproliferativos, artritis crónica juvenil, asma crónica, y en otras entidades, resultan en grados muy importantes de os-

teopenia y osteoporosis, no siendo infrecuentes los aplastamientos vertebrales y las necrosis asépticas. Una monitorización de los valores de DMO está indicada en todos los pacientes en corticoterapia crónica (Fig. 8).

Un aspecto muy actual y motivo de debate es la repercusión de los glucocorticoides inhalados sobre el crecimiento y la masa ósea en aquellos niños que los reciben de forma continuada para el tratamiento del asma. Aunque es cierto que los niveles sistémicos son inferiores a los que se alcanzan cuando son administrados por vía oral, sin embargo no son despreciables y, aunque no es la norma general, ocasionalmente hemos observado retraso de crecimiento con disminución de la secreción de hormona de crecimiento y valores disminuidos de masa ósea en algunos de estos niños, que han revertido al poder suprimir la corticoterapia inhalada. Posiblemente factores genéticos puedan desempeñar un papel coadyuvante en estos casos. Como norma general, recomendaríamos que todo niño que esté recibiendo corticoides inhalados ha de ser seguido con valoraciones cuatrimestrales de su crecimiento. Al inicio de la terapia también deberá realizarse una valoración de la masa ósea. Si ésta es normal se aconsejaría una segunda evaluación al año de tratamiento y así sucesivamente cada 1-2 años, mientras dure el tratamiento.

El tratamiento es difícil y la mejor terapia es la prevención limitando el uso de corticoides sistémicos por periodos prolongados (Fig. 8). La terapia sustitutiva de los déficit asociados, GH e hipogonadismo, está indicada. La utilización de suplementos de calcio orales de 1 g/día junto a 400 UI/día de vitamina D es práctica habitual, aunque en estos casos deben monitorizarse estrechamente los niveles plasmáticos de 1,25OH₂ vitamina D, la calcemia y la calciuria. Otras terapias como la PTH o los bifosfonatos están en evaluación.

En la glucocorticoterapia crónica, ambas actividades, osteoblástica y osteoclástica, están disminuidas pero de un

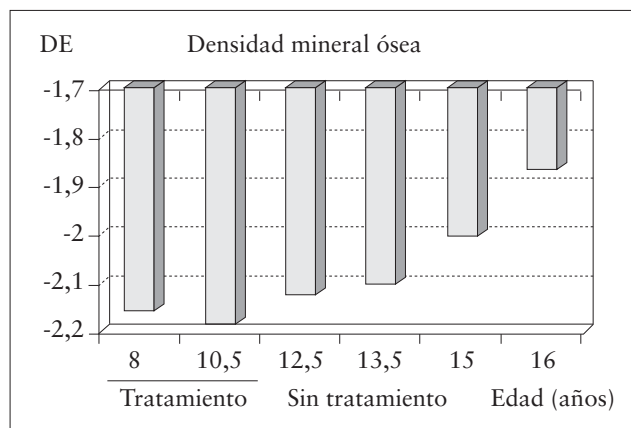


FIGURA 8. Valores de densidad mineral ósea (DMO) en la corticoterapia crónica. Obsérvese la recuperación tras suprimir los corticoides.

forma mucho más importante la actividad osteoblástica (Figs. 9 A y B).

OSTEOPOROSIS IDIOPÁTICA DEL ADOLESCENTE ^(40,41)

Es una entidad poco frecuente, de etiología desconocida, que suele presentarse al inicio del desarrollo puberal o incluso tan tempranamente como a los 5 años de edad. El cuadro clínico consiste en la aparición de fracturas de huesos largos y/o cuerpos vertebrales, dolor óseo y dificultad para caminar. La pérdida de masa ósea se documenta bien, incluso radiológicamente. De forma espontánea y coincidiendo con la finalización del desarrollo puberal suelen curar las manifestaciones clínicas y mejorar ostensiblemente el grado de osteoporosis. Anomalías del metabolismo de la vitamina D y PTH han sido sugeridas pero se desconoce su etiopatogenia. El efecto beneficioso de los esteroides gonadales es evidente. Afortunadamente es una entidad auto-limitada en la mayoría de los casos.

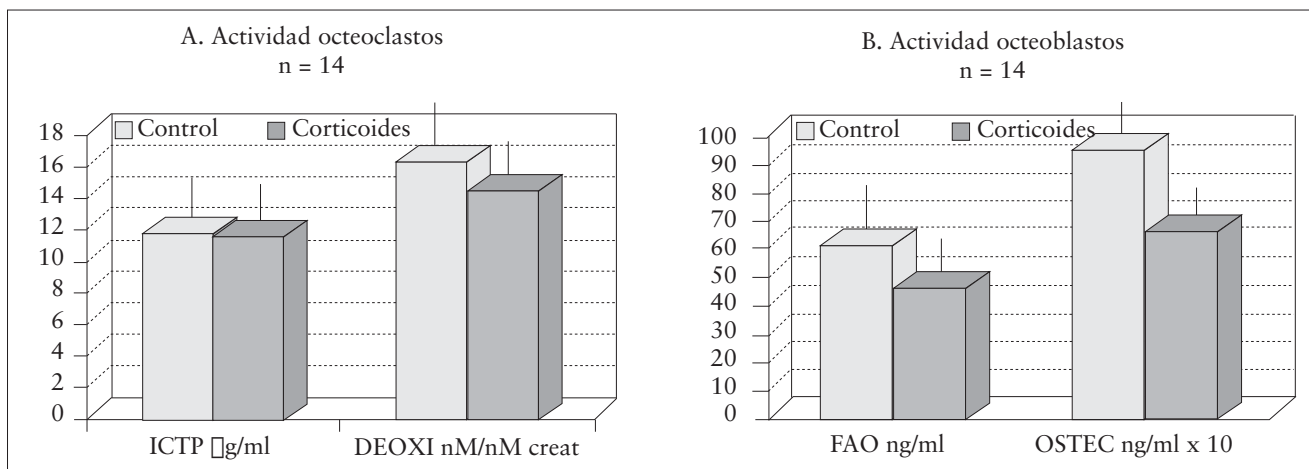


FIGURA 9. A. Actividad osteoclastos. B. Actividad osteoblastos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Krakauer JC, McKenna MJ, Buderer NF et al. Bone loss and bone turnover in diabetes. *Diabetes* 1995; 44: 775-782.
2. Basaria S. Link between diabetes and osteoporosis. *Diabetes Care* 2000; 23: 564-565.
3. Vina Simon E, Bueno Lozano G, Armada Maresca I et al. Densidad mineral ósea en diabetes tipo 1. *An Esp Pediatr* 2000; 52: 507-515.
4. Leidig-Brucker G, Ziegler R. Diabetes mellitus a risk for osteoporosis? *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001; 109: S493-514.
5. McDermont MT, Perloff JJ, Kidd GS. A longitudinal assessment of bone loss in women with levothyroxine-suppressed benign thyroid disease and thyroid cancer. *Calcif Tissue Int* 1995; 56: 521-525.
6. Siddiqi A, Burrin JM, Noona K et al. A longitudinal study of markers of bone turnover in Grave's disease and their value in predicting bone mineral density. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 753-759.
7. Mora S, Weber G, Marenzi K et al. Longitudinal changes of bone density and bone resorption in hyperthyroid girls during treatment. *J Bone Miner Res* 1999; 14: 1971-1977.
8. Nadine L, Ruiz JCh, Czernichow P, Leger J. Reduced bone mineral density at diagnosis and bone mineral recovery during treatment in children with Graves' disease. *J Pediatr* 2000; 137: 56-62.
9. Vanderschueren D, Bouillon R. Androgens and bone. *Calcif Tissue Int* 1995; 56: 341-346.
10. Kinkelstein JS, Klubanski K, Neer RM. A longitudinal evaluation of bone mineral density in adult men with histories of delayed puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1152-1155.
11. Vered I, Kaiserman I, Sela B, Sack J. Cross genotype sex hormone treatment in two cases of hypogonadal osteoporosis. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 576-578.
12. Guo Ch-Y, Jones TH, Eastell R. Treatment of isolated hypogonadotropic hypogonadism. Effect on bone mineral density and bone turnover. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 658-665.
13. Creatsas G, Arefetz N, Adamopoulos PN, Konstantellou E, Aravantinos D. Transdermal estradiol plus oral medroxyprogesterone acetate replacement therapy in primary amenorrheic adolescents. Clinical, hormonal and metabolic aspects. *Maturitas* 1994; 18: 105-114.
14. Ulrich U, Pfeifer T, Buck G, Keckstein J, Lauritzen C. High-dose estrogen-progestogen injection in gonadal dysgenesis, ovarian hypoplasia, and androgen insensitivity syndrome: impact on bone density. *Adoles Pediatr Gynecol* 1995; 8: 20-23.
15. Ito M, Yamada M, Hayashi K, Ohki M, Uetani M, Nakamura T. Relation of early menarche to high bone mineral density. *Calcif Tissue Int* 1995; 57: 11-14.
16. Hosla S, Melton LJ, Atkinson J et al. Relationship of serum sex steroid levels and bone turnover markers with bone mineral density in men and women: a key role for bioavailable estrogen. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 2266-2274.
17. Boot AM, Pols HA, Pols HAP, Drop SL. Bone mineral density and body composition before and during treatment with gonadotrophin-releasing hormone agonist in children with central precocious and early puberty. *J Clin Endocrinol Metab* 1988; 83: 370-373.
18. Bertelloni S, Baroncelli GI, Sorrentino MC, Perri G, Saggese G. Effect of central precocious puberty and gonadotrophin-releasing hormone analogue treatment on peak bone mass and final height in females. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 363-367.
19. Carrascosa A, Gussinyé M, Terrades P, Yeste, Audí L, Vicens-Calvet E. Spontaneous, but not induced, puberty permits adequate bone mass acquisition in adolescent Turner syndrome patients. *J Bone Miner Res* 2000; 15: 2005-2010.
20. Gussinyé M, Terrades P, Yeste D, Vicens-Calvet E, Carrascosa A. Low areal bone mineral density values in adolescents and young adult Turner syndrome patients increase after long-term transdermal estradiol therapy. *Horm Res* 2000; 54: 131-135.
21. Audí L, Vargas D, Gussinyé M, Yeste D, Martí G, Carrascosa A. Clinical and biochemical determinants of bone metabolism and bone mass in adolescent female patients with anorexia nervosa. *Pediatr Res* 2002; 51: 1-8.
22. Riggs L, Khosla S, Melton LJ. Sex steroids and the construction and conservation of the adult skeleton. *Endocr Rev* 2002; 23: 279-302.
23. Khosla S, Melton III J, Riggs BL. Estrogen and the male skeleton. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1443-1450.
24. Silverberg SJ, Gartenberg F, Jacobs TJ et al. Longitudinal measurements of bone density and biochemical indices in untreated primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 723-728.
25. Lindsay R, Nieves J, Formica C et al. Randomised controlled study of effect of parathyroid hormone on vertebral-bone mass and fracture incidence among postmenopausal women on oestrogen with osteoporosis. *Lancet* 1997; 350: 550-555.
26. Rubin MR, Bilezikian JP. The role of parathyroid hormone in the pathogenesis of corticoid-induced osteoporosis: a re-examination of the evidence. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 4033-4041.
27. Insucchi SE, Robbins RJ. Effects of growth hormone on human bone biology. *J Clin Endocrinol Metab* 1994; 79: 691-694.
28. Saggese G, Baroncelli GI, Bertelloni S, Bursanti S. The effect of long-term growth hormone (GH) treatment on bone mineral density in children with GH deficiency. Role of GH in the attainment of peak bone mass. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3077-3083.
29. Ohlsson C, Bengtsson B-A, Isaksson OGP, Andreassen TT, Słotweg MC. Growth hormone and bone. *Endocr Rev* 1998; 19: 55-79.
30. Baroncelli AI, Bertelloni S, Sodini F, Saggese G. Lumbar bone mineral density at final height and prevalence of fractures in treated children with GH deficiency. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 3624-3631.
31. Joseph JC. Corticosteroid-induced osteoporosis. *Am J Hosp Pharm* 1994; 51: 188-197.
32. Delany AM, Dong Y, Canalis E. Mechanisms of glucocorticoid action in bone cells. *J Cell Biochem* 1994; 56: 295-302.
33. Leong GM, Mercado-Asis LB, Reynolds JC et al. The effect of Cushing's disease on bone mineral density, body composition, growth and puberty: a report of an identical adolescent twin pair. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 1905-1911.

34. Gussinyé M, Potau N, Vicens-Calvet E, Albisu MA, Yeste D, Ibañez L et al. Talla adulta, patrón de crecimiento y desarrollo puberal en pacientes con hiperplasia suprarrenal congénita, forma perdedora de sal. *Med Clin (Bar)* 1997; 108: 87-90.
35. Gussinyé M, Carrascosa A, Potau N, Enrubia M, Vicens-Calvet E, Ibañez L et al. Bone mineral density in prepubertal, adolescent and young adult patients with the salt-wasting form of congenital adrenal hyperplasia. *Pediatrics* 1997; 100: 672-674.
36. Saag KG, Emkey R, Schnitzer ThJ. Alendronate for the prevention and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis. *N Engl J Med* 1998; 339: 292-299.
37. Fleisch H. Biphosphonates: mechanism of action. *Endocrin Rev* 1988; 19: 80-100.
38. Canalis E, Guistina A. Glucocorticoid-induced osteoporosis: summary of a workshop. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86: 5681-5685.
39. Israel E, Banerjee TR, Le Boff MS. Effects of inhaled glucocorticoids on bone density in premenopausal women. *N Engl J Med* 2001; 345: 941-947.
40. Smith R. Idiopathic juvenile osteoporosis: experience of twenty-one patients. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 68-77.
41. Wright NM, Metzger DL, Key LL. Estrogen and diclofenac sodium therapy in a prepubertal female with idiopathic juvenile osteoporosis. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1995; 8: 135-140.

Valores de contenido mineral óseo (CMO), densidad mineral ósea (DMO) y densidad mineral ósea volumétrica (DMOv) en niños y adolescentes a nivel de la columna lumbar y femoral

D. Yeste, L. del Río*, M. Gussinyé, A. Carrascosa

Hospital Universitario Materno-Infantil Vall d'Hebron. Universidad Autónoma. *Cetir. Barcelona

Palabras Clave: Masa ósea. Contenido mineral óseo. Densidad mineral ósea.

POBLACIÓN ESTUDIADA

El CMO, la DMO y la DMOv a nivel de columna lumbar (L₂-L₄) fue estudiada en una población de 540 niños y adolescentes sanos de raza blanca de la cuenca mediterránea (284 niños y 256 niñas), seleccionados de forma aleatoria y procedentes del área urbana de Barcelona y de edades comprendidas entre el periodo neonatal (15 días de vida) y los 21 años de edad (Tablas 1 a 4). La subpoblación de edad inferior a 4 años está integrada por 147 lactantes y niños de raza blanca (69 niños y 78 niñas). La edad gestacional estaba comprendida entre 37 y 42 semanas. El peso y la longitud al nacimiento fueron adecuados para su edad gestacional. El 62% de los niños siguieron lactancia materna exclusiva durante periodos comprendidos entre 36 y 68 días. En la Tabla 5 se muestran los resultados de las mediciones de DMO en L₂-L₄ en niños y niñas de acuerdo con los estadios de Tanner.

La DMO a nivel del fémur (cuello femoral, triángulo de Ward y región trocantérea) fue valorada en una población de 850 niños y adolescentes de sexo femenino y de 432 niños y adolescentes de sexo masculino de edades comprendidas entre los 9 y 20 años. En las tablas 6 y 7 se muestran los resultados de las mediciones.

El peso, la longitud o la talla estaban normalmente distribuidos en relación con una población de referencia normal. El estadio puberal fue valorado en base a los criterios de Tanner, considerándose la maduración genital en los varones y el desarrollo del tejido mamario en las mujeres. Todos los pacientes seguían una dieta estándar mediterránea acorde a su edad y no estuvieron expuestos a tratamientos

farmacológicos o suplementos vitamínicos (incluida la vitamina D).

METODOLOGÍA⁽¹⁻¹⁷⁾ (véase capítulo 2)

El contenido mineral óseo total fue valorado a nivel de columna lumbar (L₂-L₄) y femoral mediante un dispositivo de densitometría de rayos X de doble energía Lunar DPX-L. Este equipo dispone de una fuente de rayos X que emite haces de fotones de dos niveles de energía (38 keV y 70 keV)⁽¹⁴⁾. El tiempo de estudio ha oscilado entre 3 y 8 minutos dependiendo de la edad del niño. La dosis de radiación a nivel cutáneo de la región lumbar fue inferior a 1 mrem, que representa una insignificante dosis gonadal (inferior a 0,25 mrem en niños e inferior a 0,5 mrem en niñas) (véase capítulo 2).

Adquisición columna lumbar

Los sujetos fueron estudiados en decúbito supino con una elevación parcial de las extremidades inferiores con objeto de conseguir una óptima separación de las vértebras lumbares, disminuyendo la lordosis fisiológica de esta región. Para el estudio de recién nacidos y lactantes se dispuso de un accesorio de espuma acanalado en cuyo interior se coloca al pequeño, pudiendo ser inmovilizado con la presión de unos sacos rellenos de un material que tiene una densidad similar a los tejidos blandos. No se administró ninguna medicación sedante para conseguir su inmovilización. Todos los estudios fueron realizados manteniendo un tamaño constante de pixel de 1,2 x 1,2 mm.

La identificación de los límites de los cuerpos vertebrales fueron ajustados por el operador en los niños de edad inferior a 6 años. Se utilizaron programas de *software* Lunar (versiones 3,4 y 3,5, Lunar corp., Madison, WI)⁽¹⁴⁾.

Adquisición fémur proximal

Para la exploración mediante densitometría ósea del tercio proximal del fémur el paciente debe situarse en decú-

Correspondencia: D. Yeste. Hospital Materno-Infantil Vall d'Hebron. Paseo Vall d'Hebron, 119-129. 08035 Barcelona. *Recibido:* Diciembre 2002

TABLA 1. Valores de CMO, DMO y DMOv a nivel lumbar en lactantes y niños de sexo masculino de edades comprendidas entre los 0 y 4 años y con crecimiento normal.

Grupo de edad	n	CMO (g)*		DMO (g/cm ²)		DMOv (g/cm ³)	
		M	DE	M	DE	M	DE
0 - 1,5 meses	5	1,20	0,69	0,20	0,05	0,089	0,024
1,5 - 3 meses	5	1,02	0,72	0,24	0,05	0,109	0,064
3 - 6 meses	8	1,40	0,85	0,23	0,03	0,110	0,415
6 - 12 meses	8	1,60	1,15	0,29	0,07	0,153	0,073
12 - 18 meses	6	1,56	1,46	0,34	0,04	0,187	0,044
18 - 24 meses	8	2,87	1,99	0,45	0,06	0,171	0,051
24 - 30 meses	10	2,95	1,77	0,50	0,08	0,224	0,054
30 - 36 meses	6	3,38	2,16	0,49	0,09	0,207	0,048
36 - 42 meses	6	2,85	0,25	0,52	0,07	0,223	0,041
42 - 48 meses	7	3,65	0,75	0,59	0,04	0,243	0,026

*Medido en gramos de hidroxipatita.

TABLA 2. Valores de CMO, DMO y DMOv a nivel lumbar en niños y adolescentes de sexo masculino y con crecimiento normal.

Grupo de edad	n	CMO (g)*		DMO (g/cm ²)		DMOv (g/cm ³)		
		M	DE	M	DE	n	M	DE
4 - 5 años	11	4,205	1,01	0,620	0,07	12	0,22	0,02
5 - 6 años	16	4,838	0,57	0,640	0,08	14	0,22	0,03
6 - 7 años	9	6,088	0,70	0,670	0,08	10	0,22	0,03
7 - 8 años	9	6,647	1,14	0,700	0,08	11	0,23	0,02
8 - 9 años	13	7,183	0,80	0,710	0,08	14	0,23	0,02
9 - 10 años	12	7,390	0,72	0,735	0,08	11	0,23	0,02
10 - 11 años	8	7,330	0,89	0,750	0,09	11	0,23	0,02
11 - 12 años	10	7,906	0,74	0,785	0,10	9	0,25	0,03
12 - 13 años	13	8,812	1,13	0,865	0,10	13	0,27	0,03
13 - 14 años	7	10,372	2,68	0,960	0,10	10	0,27	0,03
14 - 15 años	9	12,618	3,42	1,050	0,10	15	0,27	0,06
15 - 16 años	14	14,822	4,35	1,110	0,10	14	0,30	0,03
16 - 17 años	10	16,521	2,61	1,150	0,11	10	0,30	0,02
17 - 18 años	6	18,076	3,15	1,170	0,11	11	0,30	0,02
18 - 19 años	20	19,039	3,22	1,190	0,10	37	0,30	0,04
19 - 20 años	17	22,892	1,61	1,210	0,12			
20 - 21 años	31	23,011	3,36	1,220	0,12			

bito supino, centrado en la mesa de exploraciones y paralelo al eje longitudinal de la mesa. Para la exploración del tercio proximal del fémur, se debe colocar la extremidad, que será explorada en rotación interna, en una cuantía de 25-30°. A tal fin, los densitómetros suelen disponer de dispositivos que ayudan a conseguir esta rotación. El operador debe vigilar que la rotación se consigue en toda la extremidad y no únicamente en el pie situado en el dispositivo específico. Este requisito es necesario para lograr que el cuello femoral proyecte su máxima longitud. Una vez iniciada la exploración, la fase de adquisición de los datos suele durar entre 10 segundos y 5 minutos dependiendo del tipo y modelo de densitómetro utilizado.

En el análisis de los datos recogidos, se dibujan varias regiones de interés: a) cuello femoral; b) triángulo de Ward y

c) región del trocánter mayor. Los resultados en cada una de estas regiones de interés ofrecen una información distinta, ya que cada una de ellas presenta una proporción hueso trabecular/cortical diferente y se soportan distintas cargas y tensiones biomecánicas. En las exploraciones de los adultos la región del cuello femoral es preferida al resto por la excelente correlación entre las mediciones de densidad mineral en esta región con las fracturas de cadera transcervicales y porque muestra el error de precisión más pequeño; cuanta con un 25% de hueso trabecular. El triángulo de Ward se caracteriza por la mayor precocidad de los cambios óseos en condiciones fisiológicas, de tratamientos o de patologías y mayor sensibilidad diagnóstica con las fracturas de cadera de todo tipo, sin embargo, su escaso tamaño y la subjetividad con la que se sitúa (no es una región anatómica sino una

TABLA 3. Valores de DMO, CMO y DMOv a nivel lumbar en niñas de edades comprendidas entre los 0 y 4 años y con crecimiento normal.

Grupo de edad	n	CMO (g)*		DMO (g/cm ²)		DMOv (g/cm ³)	
		M	DE	M	DE	M	DE
0 - 1,5 meses	4	1,01	0,46	0,17	0,02	0,07	0,012
1,5 - 3 meses	5	1,57	0,73	0,21	0,05	0,890	0,033
3 - 6 meses	5	1,54	0,91	0,26	0,03	0,123	0,044
6 - 12 meses	13	2,36	1,33	0,29	0,05	0,118	0,040
12 - 18 meses	10	2,46	1,62	0,40	0,06	0,180	0,050
18 - 24 meses	7	2,83	1,98	0,41	0,11	0,175	0,065
24 - 30 meses	13	3,31	1,97	0,44	0,06	0,175	0,046
30 - 36 meses	7	4,04	2,89	0,49	0,10	0,191	0,048
36 - 42 meses	7	4,13	2,34	0,55	0,04	0,213	0,038
42 - 48 meses	7	3,34	0,47	0,57	0,06	0,236	0,035

*Medido en gramos de hidroxapatita.

TABLA 4. Valores de CMO, DMO y DMOv a nivel lumbar en niñas y adolescentes de sexo femenino de 4 a 21 años y con crecimiento normal.

Grupo de edad	n	CMO (g)*		DMO (g/cm ²)		DMOv (g/cm ³)		
		M	DE	M	DE	N	M	DE
4 - 5 años	6	3.663	0,50	0,620	0,07	11	0,24	0,02
5 - 6 años	14	4.476	0,46	0,640	0,08	14	0,24	0,02
6 - 7 años	8	5.055	0,68	0,670	0,08	8	0,25	0,03
7 - 8 años	12	5.477	0,68	0,700	0,08	11	0,26	0,02
8 - 9 años	9	5.255	0,83	0,750	0,08	11	0,26	0,02
9 - 10 años	13	7.387	1,21	0,785	0,09	12	0,27	0,03
10 - 11 años	15	7.970	0,96	0,820	0,09	14	0,27	0,02
11 - 12 años	5	8.728	1,36	0,880	0,09	8	0,27	0,03
12 - 13 años	9	10.724	0,94	0,970	0,09	14	0,28	0,03
13 - 14 años	6	13.054	2,32	1,070	0,10	9	0,31	0,04
14 - 15 años	7	13.722	2,75	1,090	0,10	10	0,31	0,03
15 - 16 años	14	13.081	2,15	1,111	0,10	10	0,33	0,04
16 - 17 años	9	16.936	4,64	1,130	0,10	8	0,34	0,04
17 - 18 años	14	15.376	1,71	1,150	0,11	10	0,33	0,04
18 - 19 años	10	15.994	1,82	1,170	0,11	29	0,33	0,04
19 - 20 años	6	15.333	1,98	1,185	0,12			
20 - 21 años	21	15.834	2,20	1,200	0,12			

*Medido en gramos de hidroxapatita.

zona de baja densidad radiológica en la base del cuello femoral) inciden en el error de precisión que es el mayor de las tres regiones. Dispone de un 50% de hueso trabecular. La región del trocánter mayor muestra una elevada proporción de hueso trabecular, similar al de la columna lumbar (50%), y su paralelismo con la respuesta metabólica de este sector vertebral es bien conocido, y tiene una buena correlación con las fracturas trocántereas del fémur.

En población infantil, las placas epifisarias de crecimiento dificultan las mediciones óseas, por lo que la adquisición de estas exploraciones se ha efectuado en niños de edad igual o superior a los 10 años.

Estimación de la densidad mineral ósea (g/cm²)

Los valores obtenidos de CMO fueron corregidos por el área de la superficie vertebral o femoral estudiada y expresados como valores de DMO. Los valores fueron clasificados en grupos de 0 a 1,5 meses de vida, de 1,5 meses a 3 meses, de los 3 meses al sexto mes y de los 6 meses al 12^o mes durante el primer año de vida, por semestres en el segundo, tercero y cuarto años, y finalmente agrupados por años desde la edad de cuatro hasta los 21 años y de acuerdo con el sexo. Se calculó la media y la desviación estándar, y se obtuvieron los índices de correlación con el peso y la talla.

TABLA 5. Cambios puberales de DMO (g/cm²) a nivel lumbar (L₂-L₄) en niños y niñas de acuerdo con los estadios de Tanner.

Estadio puberal de Tanner	Niños			Niñas		
	n	M	DE	n	M	DE
II	7	0,740 ^a	0,03	6	0,784 ^e	0,03
III	7	0,802 ^b	0,06	7	0,831 ^f	0,07
IV	7	1,020 ^c	0,09	7	1,029 ^g	0,14
Adultos	31	1,220 ^d	0,12	21	1,200 ^h	0,12

*b vs a: p = 0,03; c vs b: p < 0,001; d vs c: p < 0,001.
f vs e: NS; g vs f: p < 0,001; h vs g: p < 0,001.*

Estimación de la densidad mineral ósea volumétrica aparente (g/cc)

Este parámetro fue calculado siguiendo el método estimativo de densidad mineral ósea volumétrica publicado por Carter et al. en el que se considera que el grosor del cuerpo vertebral es proporcional a su altura y anchura. Bajo este supuesto el grosor del cuerpo vertebral debe ser proporcional a la raíz cuadrada del producto de la anchura por la altura del cuerpo vertebral, que es equivalente al área proyectada

(Ap) que es medida durante la densitometría. Finalmente, la densidad mineral ósea volumétrica aparente expresada como g/cc fue calculada usando la siguiente fórmula:

$$DMO_v(L_2-L_4) = CMO / Ap^{3/2}$$

Los valores de DMO_v obtenidos fueron agrupados por rangos de edad idénticos a los de DMO.

Análisis del coeficiente de variación de la técnica

Los valores de DMO fueron también evaluados cinco veces en cinco adolescentes de 17 años de edad y tres veces en cuatro niños de edades comprendidas entre 5 y 7 años de edad. Se obtuvo la media y la desviación estándar de estos valores, y se calculó el coeficiente de variación a corto plazo para cada grupo de edad. No se efectuaron estudios de precisión en recién nacidos y lactantes. El error de precisión de la técnica fue expresado en forma de coeficiente de variación a corto plazo y fue de 1,6 y de 0,8% para los grupos de niños y adolescentes, respectivamente.

Procedimientos estadísticos. Se efectuaron regresiones simples y polinomiales entre la DMO y DMO_v y el resto de variables. Las correlaciones entre las diferentes variables fueron estudiadas mediante el test de Pearson.

TABLA 6. Valores de DMO a nivel femoral en niñas y adolescentes de sexo femenino de 9 a 20 años y con crecimiento normal (n = 850).

Grupo de edad	n	C. de fémur		T. de Ward		Tr. mayor	
		M	DE	M	DE	M	DE
9 - 10 años	21	0,744	0,07	0,736	0,07	0,647	0,08
10 - 11 años	41	0,780	0,09	0,768	0,11	0,655	0,08
11 - 12 años	49	0,852	0,09	0,852	0,11	0,709	0,09
12 - 13 años	59	0,877	0,10	0,867	0,11	0,745	0,09
13 - 14 años	75	0,890	0,10	0,886	0,13	0,750	0,11
14 - 15 años	113	0,946	0,13	0,943	0,16	0,776	0,12
15 - 16 años	113	0,935	0,12	0,927	0,14	0,766	0,11
16 - 17 años	104	0,964	0,12	0,966	0,14	0,766	0,11
17 - 18 años	104	0,940	0,12	0,928	0,15	0,750	0,12
18 - 19 años	90	0,923	0,13	0,923	0,16	0,740	0,13
19 - 20 años	81	0,946	0,12	0,941	0,15	0,750	0,12

TABLA 7. Valores de DMO a nivel femoral en niños y adolescentes de sexo masculino de 9 a 20 años y con crecimiento normal (n = 432).

Grupo de edad	n	C. de fémur		T. de Ward		Tr. mayor	
		M	DE	M	DE	M	DE
9 - 10 años	11	0,842	0,06	0,891	0,08	0,726	0,06
10 - 11 años	33	0,848	0,07	0,861	0,10	0,725	0,07
11 - 12 años	41	0,893	0,09	0,901	0,12	0,758	0,09
12 - 13 años	43	0,862	0,09	0,859	0,13	0,736	0,08
13 - 14 años	51	0,908	0,13	0,910	0,14	0,777	0,12
14 - 15 años	54	0,992	0,15	0,995	0,17	0,857	0,15
15 - 16 años	56	0,978	0,13	0,969	0,14	0,821	0,13
16 - 17 años	45	0,972	0,14	0,962	0,15	0,821	0,14
17 - 18 años	36	1,026	0,13	1,017	0,15	0,884	0,14
18 - 19 años	35	1,020	0,14	1,003	0,16	0,874	0,13
19 - 20 años	27	1,009	0,14	0,991	0,16	0,859	0,15

RESULTADOS

Las Tablas 1 a 4 muestran los valores de CMO expresados como gramos de hidroxapatita, de la DMO (g/cm^2) y por último de la DMOv (g/cc) de los niños y niñas en relación con la edad a nivel de columna lumbar (L_2 - L_4). Los valores de CMO y DMO aumentan progresivamente desde la infancia hasta la edad adulta.

Los valores medios de DMO son similares en ambos sexos hasta la edad de 9-10 años, del mismo modo que ocurre con la talla. Posteriormente, y en relación al crecimiento más rápido que presentan las niñas debido al inicio más adelantado del desarrollo puberal, los valores de DMO son superiores en las niñas que en los niños hasta la edad de 14-15 años. En los niños, también se observa un incremento de los valores de DMO durante el desarrollo de la pubertad. La Tabla 5 ilustra los valores de DMO en relación al desarrollo puberal; puede observarse un incremento estadísticamente significativo durante la pubertad, siendo superiores las diferencias entre los estadios III y IV de Tanner.

Los valores de DMO continúan aumentando en ambos sexos incluso después de que se haya alcanzado la talla adulta: desde la edad de 15-16 años en las niñas y desde los 17-18 años en los niños hasta la edad de 21 años. Los valores de DMO son mayores en los niños que en las niñas, al igual que la talla. Una correlación positiva y estadísticamente significativa se ha encontrado en ambos sexos entre los valores de DMO y la edad, talla y peso.

Los resultados son expresados como media \pm 1 DE. Se observa un incremento progresivo de la DMO desde la infancia a la edad adulta. Los valores medios de DMO son idénticos a la misma edad en ambos sexos, con la única diferencia relacionada con el inicio más temprano de la pubertad en las niñas. El valor de 1 DE aumenta con la edad de una forma similar en ambos sexos. Sin embargo, si el valor de 1 DE se expresa como porcentaje del valor de la media en cada grupo de edad, para los niños de edad superior a tres años representa un valor constante, que en promedio es el 11% del valor de la media. En los niños de edad inferior a tres años, el valor de 1 DS está comprendido entre el 15 y el 21% del valor de la media y es mayor durante el primer año de vida. La mejor representación gráfica de los valores de DMO con relación con la edad para toda la población estudiada (de 0 a 21 años) se obtuvo con las medias de un polinomio de tercer grado ($y = 0,31 + 0,063x - 0,0008x^2 - 5,75x^3$). Para los recién nacidos y niños de edad inferior a cuatro años se corresponde con una ecuación de primer grado ($y = 0,213 + 0,0093x$ número de semanas de vida).

Los valores de DMO se incrementan anualmente desde la infancia hasta la edad adulta, observándose que los periodos de mayor aumento corresponden a los primeros tres años de edad y a la pubertad tardía. Se produce un incremento menor de DMO en el periodo prepuberal y entre el estadio V de Tanner y la edad adulta.

Se ha encontrado una correlación positiva y estadísticamente significativa entre los valores de DMO y la edad ($r = 0,92$ en niños, y $r = 0,94$ en niñas, $p < 0,001$), la talla ($r = 0,91$ en niños, y $r = 0,93$ en niñas, $p < 0,001$) y el peso ($r = 0,92$ en niños, y $r = 0,93$ en niñas, $p < 0,001$).

Finalmente, se ha observado una correlación estadísticamente significativa entre la DMO (g/cm^2) y la DMOv (g/cc) (mujeres: $r = 0,91$, $p < 0,005$; varones: $r = 0,83$, $p < 0,005$).

COMENTARIOS

Está bien establecido que el grado de recambio óseo del esqueleto es mucho más rápido en el hueso trabecular que en el hueso cortical. Además, el hueso trabecular es más sensible a los cambios metabólicos y minerales que el cortical y su variación tiene más trascendencia clínica en etapas posteriores de la vida. Por estos motivos, hemos estudiado los cambios en la mineralización ósea del esqueleto a través de la densitometría de rayos X de doble energía a nivel lumbar (L_2 - L_4) y femoral, ya que son estructuras que están compuestas principalmente por hueso trabecular, y hemos relacionado finalmente sus cambios con la edad, sexo y desarrollo puberal. Los valores de DMO son similares en ambos sexos cuando las alturas son similares durante el periodo de crecimiento prepuberal, y difieren cuando las alturas son diferentes durante el crecimiento puberal y la edad adulta. Sin embargo, los valores de DMO tan solo son diferentes en los niños y las niñas en relación con el inicio más adelantado de la pubertad en las niñas, pero los valores de DMO no son diferentes en relación al sexo cuando estos valores puberales se relacionan con los estadios puberales de Tanner, dado que estos estadios representan periodos de maduración similares en ambos sexos. Estos datos muestran que en poblaciones pediátricas en crecimiento, los valores de CMO se relacionan más con la altura y que los valores de DMO reflejan mucho mejor la mineralización de la matriz ósea que los valores de CMO. De este modo, los valores de DMO permiten analizar mejor las variaciones de la mineralización de la matriz ósea desde la infancia hasta la vida adulta.

La valoración de la DMO del esqueleto a través de densitometría radiológica de doble energía ha sido evaluada previamente por otros grupos de investigadores en niños, aunque han utilizado dispositivos técnicos distintos al empleado por nosotros. En consecuencia, pueden observarse diferencias cuantitativas en los resultados de la DMO a nivel lumbar y femoral, siendo necesaria su conversión en valores de equivalencia (véase capítulo 2). En el presente trabajo, aportamos los valores de referencia de DMO y DMOv en la infancia y adolescencia valorados por un densitómetro Lunar DPX-L.

En nuestra población pediátrica normal, la DMO de la columna lumbar y femoral se incrementa continuamente desde la infancia hasta la edad adulta y se correlacionan positivamente con la edad, talla y peso. Estos datos son superponibles a los aportados por otros estudios que han hecho

uso de diferentes metodologías. El coeficiente de variación de los valores obtenidos con nuestra metodología en adolescentes es similar a la que se ha comunicado en adultos y discretamente más elevada en los niños de edades comprendidas entre 5 y 7 años. Sin embargo, en niños de edad superior a 7 años, la precisión de los valores puede asumirse que son similares a los de los adolescentes ya que el valor de 1 DE expresada como el porcentaje del valor de la media es similar en todos los grupos de edades agrupados por años.

El incremento anual de los valores de DMO es más elevado durante los tres primeros años de vida y disminuye posteriormente hasta la pubertad, al igual de lo que acontece con la velocidad de crecimiento de la talla. Durante la pubertad también tiene lugar un incremento de los valores de DMO, alcanzándose su máxima expresión en la pubertad tardía y en correspondencia al estadio IV de Tanner, para continuar posteriormente con menor intensidad durante la vida adulta. Este pico de mineralización ósea tiene lugar más tarde que el pico máximo de la velocidad de crecimiento, particularmente en las niñas. Estos datos proceden de estudios transversales, por lo que es preciso disponer de datos procedentes de estudios longitudinales de la misma población con objeto de clarificar la relación existente entre la edad en que tiene lugar el brote de crecimiento puberal y la edad en la que se produce el máximo incremento de la DMO. Nuestros resultados son superponibles con los publicados previamente en la literatura y muestran que la adolescencia es un periodo crítico para la óptima mineralización ósea en ambos sexos.

Nuestros resultados muestran que el grado de mineralización ósea durante la pubertad se relaciona estrechamente con los estadios puberales de Tanner, lo cual nos hace sospechar que los bajos niveles circulantes de esteroides gonadales durante los estadios puberales II y III de Tanner estarían más relacionados con la promoción del crecimiento longitudinal del esqueleto que en la mineralización ósea y que los niveles más elevados de esteroides que acompañan al estadio IV de Tanner y edad adulta estarían relacionados más directamente con la promoción de la mineralización del tejido óseo.

En resumen, se aportan los valores de CMO, DMO y DMOv obtenidos por técnicas de densitometría radiológica de doble energía a nivel lumbar y femoral en una población pediátrica normal, de raza blanca, de nuestro entorno geográfico, y se han establecido sus valores de distribución normal. La DMO se incrementa con la edad y se relaciona con el peso, la talla y los cambios puberales. Estos datos son una herramienta excelente para la detección precoz y el seguimiento de poblaciones pediátricas en riesgo de sufrir defectos de la mineralización ósea y que en consecuencia pueden ser consideradas poblaciones con riesgo potencial de desarrollar fracturas osteoporóticas en épocas más tardías de la vida. Nuestros datos también resaltan la importancia que tienen los tres primeros años de la vida y

la adolescencia, como épocas críticas en la mineralización del tejido óseo. Asimismo, estas técnicas pueden ser de gran utilidad en la monitorización y evaluación de la respuesta a las terapéuticas que se indiquen con objeto de mejorar el contenido mineral óseo de poblaciones deficitarias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bachrach LK. Bone mineralization in childhood and adolescence. *Curr Opin Pediatr* 1993; 5: 467-473.
2. Carrascosa A, Gussinyé M, Yeste D, del Río L, Audi L. Bone mass acquisition during infancy, childhood and adolescence. *Acta Paediatr* 1995; 411 (Suppl): 18-23.
3. Gilsanz V, Roe TF, Mora S, Costin G, Goodman W. Changes in vertebral bone density in black girls and white girls during childhood and puberty. *N Engl J Med* 1991; 325: 1597-1600.
4. del Río L, Romera M, Pavía J, Setoain J, Serra L, Garcés P et al. Bone mineral density in two different socio-economic population groups. *Bone Miner* 1992; 18: 159-168.
5. Johnston GC, Slemenda CW, Melton LJ. Clinical use of bone densitometry. *N Engl J Med* 1991; 324: 1105-1109.
6. Salle BL, Glorieux FH. Assessment of bone mineral content in infants: the new age. *Acta Paediatr* 1993; 82: 709-710.
7. Barden HS, Mazess RB. Bone densitometry in infants. *J Pediatr* 1988; 113: 172-177.
8. Specker BL, Brazerol W, Tsang RC. Bone mineral content in children 1 to 6 years of age. *Am J Dis Child* 1987; 141: 343-344.
9. Glastre C, Braillon P, David L. 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 Met* 1990; 70: 1330-1333.
10. Li J, Specker B, Ho M, Tsang R. Bone mineral content in black and white children 1 to 6 years of age. *Am J Dis Child* 1989; 143: 1346-1349.
11. Venkataraman PS, Duke JC. Bone mineral content of healthy, full term neonates. Effect of race, gender, and maternal cigarette smoking. *Am J Dis Child* 1991; 145: 1310-1312.
12. Del Río L, Carrascosa A, Pons F, Gussinyé M, Yeste D, Doménech FM. Bone mineral density of the lumbar spine in Caucasian Mediterranean Spanish children and adolescents. Changes related to age, sex and puberty. *Pediatr Res* 1994; 35: 362-366.
13. Lu PW, Cowell CT, Lloyd-Jones SA, Briody JN, Howman-Giles R. Volumetric bone mineral density in normal subjects, aged 5-27 years. *J Clin Endocr Metab* 1996; 81: 1586-1590.
14. Yeste D, Del Río L, Gómez L, Gussinyé M, Carrascosa A. Normal patterns of apparent volumetric bone mineral density in children and adolescents: correlation with projected bone mineral density. *Acta Paediatr* 1999; 428 (Suppl): 130.
15. Yeste D, Del Río L, Gussinyé M, Carrascosa A. Densidad mineral ósea en lactantes y niños (0-4 años) a nivel de columna lumbar. Patrones de normalidad. *An Esp Pediatr* 1998; 49: 248-252.
16. Carter D, Bouxsein M, Marcus R. New approaches for interpreting projected bone densitometry data. *J Bone Miner Res* 1992; 7: 137-145.
17. Vainio P, Ahonen E, Leiononen K, Seivänen H, Kosku E. Comparison of instruments for dual-energy x-ray bone mineral densitometry. *Nucl Med Commun* 1992; 13: 252-255.

NORMAS DE PUBLICACIÓN

REVISTA ESPAÑOLA DE PEDIATRÍA considerará para su publicación los trabajos científicos relacionados con la Pediatría en sus diversos ámbitos, clínico y de investigación, que se ajusten a las siguientes

NORMAS DE PUBLICACIÓN

La Revista constará de las siguientes Secciones:

PUESTA AL DÍA

Artículos de carácter monográfico sobre avances recientes en Pediatría. Estos artículos son encargados a sus autores por la Dirección de la Revista y su Consejo Editorial. Su extensión y características se fijarán por la Dirección de acuerdo con los autores.

REVISIÓN

Trabajos que aborden temas de interés general/especial y no encajen bajo el epígrafe de Puesta al Día. Pueden ser objeto de encargo por la Revista o enviados espontáneamente por sus autores. Las normas de publicación serán las mismas que las del apartado anterior.

CARTAS AL DIRECTOR

Discusión de trabajos recientemente publicados en la Revista. La extensión máxima será de 700 palabras, el número de citas bibliográficas no será superior a 10 y se admitirá una figura y/o tabla. El número de firmantes no debe ser superior a cuatro.

ORIGINALES

Los trabajos, con original y dos copias en papel y en soporte informático (disquete, CD-ROM ...), deberán presentarse impresos a doble espacio, con márgenes suficientes (1,5 cm), en papel tamaño folio. Las hojas irán numeradas consecutivamente. En primera figurarán el título del trabajo (que deberá ser conciso e informativo), el nombre y apellidos del autor o autores, el nombre y dirección del centro a que pertenezcan y fecha de envío.

Los originales constarán de los siguientes apartados:

1. **Introducción**, especificando los objetivos del trabajo.
2. **Métodos**, describiendo con claridad los procedimientos y técnicas utilizados.
3. **Resultados**, exponiéndolos concisamente.
4. **Discusión y conclusiones**.

Se aportará un resumen, en español y en inglés, suficientemente informativo, de una extensión no superior a 200 palabras. Asimismo se incluirán al final las palabras clave, también en español e inglés, conforme a la lista del "Index Medicus", que se reproduce todos los años en el número 1 (enero).

Dibujos y gráficos: se realizarán con ordenador o con cualquier técnica que permita una buena reproducción. Serán comprensibles por sus leyendas, sin necesidad de referirse al texto. Deberán numerarse con cifras arábigas, por su orden de aparición en el texto.

Tablas: se entregarán en hoja aparte, en forma independiente, con numeración correlativa en número arábigos y con sus correspondientes títulos.

Fotografías: serán aportadas sólo aquellas que se consideren estrictamente necesarias. Deberán estar numeradas al dorso, indicando su parte superior con una flecha, entregándose por separado en sobre adjunto. Sus pies figurarán impresos en hoja aparte.

Bibliografía: se limitará a la citada en el texto. Se recogerán en hoja aparte al final del trabajo, por orden de aparición en el texto, con su correspondiente numeración correlativa y con arreglo a las siguientes normas:

Apellidos e inicial del nombre de todos los autores, hasta un máximo de 6. Si hay más de 6 se añadirá tras el 6º et al; título del trabajo en su lengua original; abreviatura de la revista según patrón internacional, año, número de volumen y páginas inicial y final.

Ejemplo: Heiberg A. A comparative study of different electrophoretic techniques for classification of hereditary hyperlipoproteinaemias. Clin Genet 1973; 3: 450-60. Si la cita procede de un libro se incluirán los apellidos e iniciales de los autores; título del libro en su idioma original; edición; la ciudad o ciudades donde se ha editado; el nombre de la editorial y el año de su publicación. Las indicaciones de paginación deberán colocarse al final, después del año de su publicación.

Ejemplo: Fredrickson DS, Levy RI. Familial hyperlipoproteinaemia. En: Stanbury JB, Wyngaarden JB, Fredrickson DS, eds. The metabolic basis of inherited disease. 3ª ed. New York: Mac Graw-Hill Book Inc.; 1972. p. 545-616.

Extensión de los trabajos: no será superior a 10 folios.

Se admite un máximo de seis ilustraciones incluyendo figuras y tablas.

Al final del trabajo figurarán el nombre y dirección del autor al que debe dirigirse la correspondencia.

Los autores recibirán 25 separatas gratuitas de sus artículos.

Todos los artículos aceptados quedan como propiedad permanente de Revista Española de Pediatría y no podrán ser reproducidos total o parcialmente, sin permiso de la Editorial de la Revista. El autor cede, una vez aceptado su trabajo, de forma exclusiva a ERGON los derechos de reproducción, distribución, traducción y comunicación pública de su trabajo, en todas aquellas modalidades audiovisuales e informáticas, cualquiera que sea su soporte, hoy existentes y que puedan crearse en el futuro.

NOVEDADES DIAGNÓSTICAS/TERAPÉUTICAS

Breve descripción de nuevos procedimientos diagnósticos o terapéuticos.

COMUNICACIONES BREVES

Se admitirá la descripción de uno o más casos clínicos relevantes, que supongan una aportación a la patología descrita. La extensión no será superior a tres folios, con un máximo de 10 citas bibliográficas y hasta tres ilustraciones entre tablas y figuras. Deberán aportarse resumen y palabras clave en español y en inglés. Es conveniente que el número de autores no sea superior a seis.

CRITICA DE LIBROS

Se publicará la crítica de los libros enviados a la Secretaría de Redacción de la Revista si se consideran relevantes por la Dirección. En caso contrario se reseñarán como "libros recibidos".

OTRAS SECCIONES

La Revista podrá publicar informes de Sociedades y Grupos de trabajo pediátricos o afines, así como el contenido de sus reuniones.

RESPONSABILIDADES ÉTICAS Y AUTORÍA

Los autores se responsabilizan del contenido de sus trabajos y de la veracidad de los mismos.

En la lista de autores deberán figurar únicamente aquellas personas que han contribuido directamente al desarrollo y la redacción del trabajo.

La Revista declina cualquier responsabilidad sobre conflicto de autoría que puedan surgir acerca de los trabajos publicados.

En la carta de presentación que debe acompañar a los trabajos, se hará constar que es original y que no ha sido publicado previamente en todo o en parte. Debe mencionarse expresamente en el apartado "métodos" de cada trabajo que los procedimientos utilizados han sido aprobados, mediante consentimiento informado, por los padres o tutores de los pacientes. Es conveniente hacer constar en su caso que el estudio sometido a publicación ha sido aprobado por los comités de Ética y/o Investigación del centro en el que se ha realizado.

