



---

**Universidad de Valladolid**

**Facultad de Medicina**

**TRABAJO DE FIN DE GRADO**

**ESTUDIO DE LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA EN PACIENTES  
PEDIÁTRICOS AFECTOS DE PARÁLISIS CEREBRAL Y OTRAS  
ENCEFALOPATÍAS**

Autor: Andrés Cano Pérez

Tutor: Ramón Cancho Candela (profesor asociado de Pediatría)

Curso 2018-2019

**ÍNDICE**

|                             |    |
|-----------------------------|----|
| 1. RESUMEN/ABSTRACT.....    | 3  |
| 2. INTRODUCCIÓN.....        | 5  |
| 3. OBJETIVOS.....           | 8  |
| 4. PACIENTES Y MÉTODOS..... | 8  |
| 5. RESULTADOS.....          | 9  |
| 6. DISCUSIÓN.....           | 14 |
| 7. CONCLUSIONES.....        | 16 |
| 8. BIBLIOGRAFÍA.....        | 16 |
| 9. ANEXOS.....              | 18 |

## 1. RESUMEN

**Introducción:** La parálisis cerebral (PC) es un grupo de situaciones heterogéneas que se caracterizan por una disfunción motora secundaria a una lesión cerebral sobrevenida en la infancia temprana, afectando al tono muscular, la postura y el movimiento. Existen numerosas condiciones asociadas a PC que favorecen una disminución de la densidad mineral ósea (DMO).

**Objetivos:** Cuantificar la DMO en un grupo de pacientes afectados de PC u otros trastornos motores similares, mediante densitometría por absorciometría dual de rayos X, y estudiar la relación de la DMO con diversos factores clínicos como edad, sexo, severidad de la discapacidad motora, grado de malnutrición e hipocrecimiento.

**Material y métodos:** Estudio descriptivo retrospectivo de la DMO en pacientes pediátricos afectados de PC u otras encefalopatías asimilables. Todos los pacientes han sido o son seguidos en la Unidad de Neurología Pediátrica del servicio de Pediatría del Hospital Universitario Río Hortega entre los años 2010 y 2019. Se les realizó densitometría ósea mediante absorciometría dual de rayos X. La asociación de DMO con distintos factores clínicos se analizó con modelos multivariantes.

**Resultados:** Se estudiaron 21 pacientes (12 mujeres y 9 varones), entre 4,8 y 17,0 años (mediana de edad 11,8). 17 de ellos mostraban un grado funcional (GMFCS) IV o V (severo). La DMO media (z-score respecto a la población de referencia) fue de -2,0 desviaciones estándar (DS), intervalo de confianza 95% (IC 95%): -1,5 a -2,5. El análisis multivariante mostró disminución significativa de la DMO con la edad (-0,12 DS por año, IC95% -0,04 a -0,20,  $p=0,004$ ) y con el GMFCS (-0,45 DS por grado, IC95% -0,19 a -0,71,  $p=0,002$ ), y un aumento con la talla (0,33 DS por DS de talla, IC95% 0,19 a 0,47,  $p<0,001$ ).

**Conclusiones:** Se ha evidenciado baja DMO en este grupo de pacientes, asociada a la edad y a la afectación funcional, con un efecto protector del crecimiento. Debe mantenerse un seguimiento de la salud mineral en este grupo de pacientes, con medidas que puedan mejorar la DMO, y eviten fracturas y dolor.

**ABSTRACT**

**Introduction:** Cerebral palsy (CP) is an heterogeneous group of conditions which involve motor dysfunction due to brain injury in early infancy, that affect muscle tone, posture, and movement. This disorder, alongside different circumstances often associated, result frequently in a reduction of the bone mineral density (BMD).

**Objectives:** Quantifying BMD in a group of cerebral palsy patients by dual-energy X ray absorptiometry, and relating BMD with different clinical factors, such as age, sex, motor dysfunction severity, grade of nutritional deficiency and growth failure.

**Methods:** descriptive, retrospective study of BMD in pediatric patients affected by cerebral palsy or encephalopathies alike. All patients were tracked by the pediatrics department in Hospital Universitario Río Hortega between years 2010 and 2019. Bone density was obtained by dual-energy X ray absorptiometry. Association between BMD and diverse clinical factors was analyzed with multivariate models.

**Results:** 21 patients were studied (12 female; 9 male) aged between 4,8 and 17,0 years (age median 11,8). 17 were GMFCS IV or V (severe). Medium BMD (z-score in relation to reference population) was -2,0 DS, confidence interval 95% (CI 95%): -1,5 to -2,5. Multivariate analysis showed significant association between BMD (z-score) and age (years): -0,12 DS, CI 95% -0,04 to -0,20,  $p=0,004$ ; GMFCS: -0,45 DS, CI 95% -0,17 to -0,91,  $p=0,002$ ; and height (z-score): 0,33 DS, CI 95% 0,19 to 0,47,  $p<0,001$ .

**Conclusions:** Low BMD has been shown in this group of patients, with mean association with age and motor dysfunction, with protective effect of growth. It is necessary a mineral health follow up in this group of patients, with a management for improving BMD and avoiding fractures and pain.

## 2. INTRODUCCIÓN

La parálisis cerebral (PC) es un grupo de situaciones heterogéneas que conllevan una disfunción motora de origen cerebral, afectando al tono muscular, la postura y el movimiento. Estas situaciones tienen un carácter permanente y no progresivo, es decir, el daño causante no evoluciona una vez establecido. Esto no quiere decir que la expresión clínica de este daño no varíe a lo largo del tiempo a medida que se va desarrollando el cerebro del niño. Las alteraciones motoras pueden ser de mayor o menor grado, y en consecuencia limitan de una forma diferente la funcionalidad de aquel que las sufre. Una serie de condiciones pueden acompañar al trastorno motor, tales como discapacidad intelectual, dificultades en el lenguaje, epilepsia, alteraciones sensitivas... que también variarán de un individuo a otro.

Al corresponderse la PC con diferentes situaciones, es de esperar que se encuentren diferentes manifestaciones en los pacientes, distinguiéndose varios subtipos clínicos. Si bien las características individuales pueden diferir cualitativa (diferentes afecciones) y cuantitativamente (diferente grado de afectación), en todos los subtipos se pueden resumir como dificultades motoras, que dominan el cuadro clínico, y condiciones asociadas. Son las dificultades motoras del paciente las que determinan el subtipo de PC. Tres son los subtipos clínicos clásicamente descritos: espástico (el más frecuente), disquinético y atáxico. Un cuarto subtipo, el hipotónico o atónico, ha sido definido, aunque normalmente son casos que acaban siendo encuadrados dentro de otro subtipo.

Las condiciones asociadas suponen una dificultad añadida para los pacientes, y en muchos casos repercuten de forma importante en su calidad de vida. Algunas de ellas son:

- Enfermedades pulmonares, principal causa de morbimortalidad en pacientes con grado severo de PC (1):
  - Aspiraciones recurrentes por disfagia y reflujo gastroesofágico (RGE).
  - Trastorno ventilatorio restrictivo por escoliosis y deformidades de la pared torácica.
  - Descoordinación de músculos respiratorios, que dan lugar a hipoventilación y tos ineficaz.
- Discapacidad intelectual, en torno al 50% de los pacientes (2).
- Epilepsia, presente en el 25-45% de los pacientes (2).
- Malnutrición e hipocrecimiento; el origen de estos trastornos es multifactorial, siendo especialmente importante el papel de la disfagia.

En una primera aproximación al paciente con PC, se debe realizar una evaluación funcional. En este aspecto, la clasificación más utilizada es la Gross Motor Function Classification System (GMFCS) (3), que con niveles de I a V categoriza a los pacientes en función de su capacidad para desplazarse (Figura 1).

- Nivel I: camina sin limitaciones.
- Nivel II: camina con limitaciones.
- Nivel III: camina utilizando un dispositivo manual (bastones, muletas u otros que no soporten el peso del tronco).
- Nivel IV: limitaciones para la movilidad. Pueden usar dispositivos que soporten el peso de su tronco o motorizados.
- Nivel V: son transportados en una silla de ruedas.

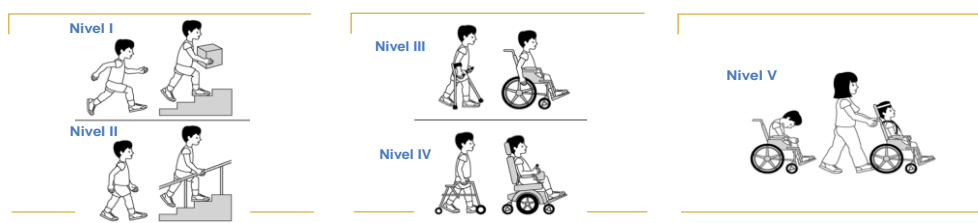


Figura 1. Clasificación de Parálisis Cerebral según sistema Gross Motor Function Classification System (GMFCS) *Palisano et al (3)*.

La mejoría en el tratamiento de soporte de estos pacientes, con la consiguiente prolongación de su esperanza de vida, ha puesto en primer plano secuelas de carácter crónico que en décadas previas se habían considerado poco relevantes. La pérdida de densidad mineral ósea (DMO) u osteopenia/osteoporosis, definida por la Organización Mundial de la Salud como una DMO < -1 DS respecto a la población general, es una de estas condiciones que, sin comprometer la supervivencia, puede afectar a la calidad de vida de estos pacientes, puesto que puede asociar un aumento del riesgo de fracturas y dolor crónico. La osteopenia es de origen multifactorial, destacando los siguientes trastornos como favorecedores del cuadro específicamente en PC:

1. Movilidad limitada y menor capacidad motora: los músculos realizan una función de carga y tensión sobre los huesos, que ayudan a controlar los mecanismos biológicos que determinan la resistencia del hueso, principalmente el remodelado óseo (4). En niños con disfunción motora, una menor movilidad (según la GMFCS) ha demostrado tener un efecto importante sobre la densidad mineral ósea, independientemente de otros factores de riesgo (5).

2. Dificultad para alimentarse: en muchos casos las dificultades motoras incluyen disfagia, atragantamientos y vómitos. Aparte de causar enfermedad pulmonar, estos trastornos influyen en la desnutrición del paciente. En algunas ocasiones se deben considerar métodos de alimentación alternativos, como la gastrostomía o la sonda nasogástrica.
3. Déficit nutricional: la presencia de malnutrición multiplica por 9 el riesgo de tener una baja DMO (5). Para correlacionar la DMO con la malnutrición se emplean medidas antropométricas como indicadores de malnutrición. Cabe destacar que tomar medidas exactas en estos pacientes puede ser complejo debido a su escasa movilidad y por la presencia de deformidades. En los niños con un percentil 10 o menor para el índice peso/edad (como indicador de malnutrición aguda y crónica) se observa mayor probabilidad de baja DMO (5).
4. Fármacos antiepilépticos: a pesar de que algunas drogas como gabapentina, pregabalina, carbamacepina y ácido valproico pueden incrementar el peso al aumentar el apetito (probablemente por disminuir la glucemia) (6), otros fármacos muy usados, como topiramato y zonisamida se asocian a una pérdida de peso por disminución del apetito. Además, fenitoína, los barbitúricos, carbamacepina y ácido valproico causan déficit de vitamina D al aumentar su metabolismo en el hígado (6). El déficit de vitamina D se relaciona con un aumento de la extracción de calcio de los huesos y un descenso de la DMO. Asimismo, se ha propuesto que el ácido valproico puede causar hipocalcemia por un mecanismo independiente de vitamina D, al unirse con el calcio en sangre. El topiramato ha demostrado disminución de peso, índice de masa corporal (IMC) e índice de grasa corporal asociados a variaciones de niveles de hormonas estimuladoras del apetito (neuropéptido-Y) (7).

Se ha encontrado una incidencia anual de fracturas en niños con PC en torno al 4% (frente al 2,5% en niños sanos) (8) y más del 10% de ellos desarrollan complicaciones tras la fractura (alteraciones de la consolidación ósea, nuevas fracturas, infecciones...). En torno al 74% de las fracturas ocurren en la diáfisis femoral y la región supracondílea del fémur (9), causando no solo dolor, sino también aumento de la limitación de la movilidad y por tanto la debilidad muscular por desuso, y asocian hospitalización y pérdida de escolarización (4).

Otras encefalopatías de origen genético, epiléptico, etc, que no pueden ser consideradas estrictamente PC, comparten con esta la dificultad para la alimentación y la movilidad. La repercusión sobre la DMO de estas enfermedades es equiparable a la

de la PC, y por tanto pueden ser incluidas en el estudio de la osteopenia en este tipo de pacientes, siempre que puedan ser categorizados de forma asimilable mediante el mismo sistema (GMFCS).

### 3. OBJETIVOS

1. Cuantificar la DMO en un grupo de pacientes afectados de PC u otras encefalopatías, mediante densitometría por absorciometría dual de rayos X.
2. Correlacionar la DMO con diversos factores clínicos como edad, sexo, severidad de la discapacidad motora, grado de malnutrición e hipoprecimiento.

### 4. DISEÑO, PACIENTES Y MÉTODOS

**Diseño:** estudio descriptivo retrospectivo de la DMO en una serie de casos de pacientes pediátricos afectados de PC y encefalopatías asimilables.

**Pacientes:** Fueron seleccionados pacientes de entre 4 y 17 años afectados de PC u otras encefalopatías asimilables (por presentar dificultad para la alimentación y la movilidad) seguidos en la Unidad de Neurología Pediátrica del servicio de Pediatría del Hospital Universitario Río Hortega entre los años 2010 y 2019, a los que se les hubiera realizado una DMO antes del 31 de marzo de 2019.

**Métodos:** La medida de DMO se obtuvo mediante absorciometría de rayos X de energía dual, medida sobre columna vertebral lumbar y usando como valor de DMO del paciente el promedio de vértebras L1 a L4. Este valor se comparó con población de referencia española obteniéndose un Z-score de dicha medida (10).

Se confeccionó una base de datos preparada específicamente para este estudio, en la que se recogieron datos clínicos que incluían sexo, nivel motor funcional GMFCS, y edad, junto a peso, talla, IMC, y sus z-score para población de referencia (11); estos datos se obtuvieron en días previos a la medida de DMO.

**Ética:** El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) del Hospital Universitario Río Hortega. La recogida de datos clínicos se realizó por el alumno autor del estudio siempre en presencia de su tutor, para salvaguardar la confidencialidad mediante un uso estricto de las historias clínicas solamente para la investigación planteada.



**Análisis:** Se realizó un análisis descriptivo de cada una de las variables recogidas, y se estudió la asociación entre la DMO (z-score) y dichas variables mediante coeficientes de correlación (para variables continuas) y mediante la prueba de Mann-Whitney (para variables categóricas). Los valores de  $p < 0,05$  se consideraron estadísticamente significativos.

Para identificar las variables clínicas que, de forma independiente, tenían más relación con la DMO, se hizo un análisis multivariante, mediante un modelo de regresión múltiple, utilizando la DMO (z-score) como variable dependiente. Ese modelo se construyó con un procedimiento de pasos “hacia atrás”: partiendo de un modelo máximo que incluía 7 variables independientes (tabla 1), se fueron eliminando variables en pasos sucesivos según su intensidad de asociación con la DMO. El proceso se detenía cuando no quedaban en el modelo variables con  $p > 0,1$ . Para las variables que permanecieron en el modelo final se halló su coeficiente (variación del z-score de la DMO por cada unidad de cambio de esa variable) junto a su intervalo de confianza (IC) del 95% y el valor de  $p$ .

**Tabla 1: variables incluidas en el análisis multivariante.**

|  |
|--|
| Edad (años)  |
| Sexo (referencia mujer)  |
| IMC (z-score)  |
| Talla (z-score)  |
| GMFCS  |
| Extensión de la afectación (diplejía, hemiplejía, paraplejía, usando paraplejía como referencia) |
| Tipo de afectación (espástica, disquinética, mixta, usando espástica como referencia)            |

Los datos fueron analizados mediante programa estadístico SPSS 15.0.

## 5. RESULTADOS

**Análisis descriptivo:** En total, fueron incluidos 21 pacientes (12 mujeres y 9 varones), de entre 4,75 y 16,92 años, con una mediana de edad de 11,80 años. Dos pacientes padecían un trastorno diferente a la PC (un caso de síndrome de Rett y un caso de encefalopatía SCN2A). La extensión de la afectación motora más frecuente fue la tetraplejía, y el subtipo de PC más común, la tetraplejía espástica. De los 21 pacientes, 17 tenían una disfunción motora severa (GMFCS IV-V) y 4, una moderada (GMFCS II-III). La distribución de los diferentes tipos de afectación motora se recoge en la tabla 2.

**Tabla 2: distribución de los tipos de afectación motora y su extensión.**

|              | Tetraplejía | Hemiplejía | Diplejía | Total |
|--------------|-------------|------------|----------|-------|
| Espástica    | 11          | 1          | 1        | 13    |
| Disquinética | 5           | 0          | 0        | 5     |
| Mixta        | 3           | 0          | 0        | 3     |
| Total        | 19          | 1          | 1        | 21    |

La distribución de las variables analizadas se muestra en la tabla 3.

**Tabla 3: distribución de las variables estudiadas.**

|                              | Media | Desviación estándar | Mediana | Rango intercuartílico |
|------------------------------|-------|---------------------|---------|-----------------------|
| Edad                         | 11,4  | 3,2                 | 11,8    | 9,8 a 13,6            |
| Peso (kg)                    | 28,2  | 12,2                | 27      | 20,5 a 30             |
| Talla (m)                    | 1,32  | 0,19                | 1,37    | 1,24 a 1,45           |
| z-score de talla             | -2,4  | 1,9                 | -2,6    | -3,9 a -0,7           |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> )     | 15,5  | 4,3                 | 14,8    | 13,0 a 16,8           |
| z-score de IMC               | -1,2  | 1,4                 | -1,6    | -2,0 a -0,8           |
| DMO L1-L4 gr/cm <sup>2</sup> | 0,63  | 0,12                | 0,65    | 0,54 a 0,70           |
| z-score de DMO               | -2,0  | 1,8                 | -2,0    | -2,7 a -2,0           |

La media de la DMO (z-score) de la muestra fue significativamente menor que la de la población: -2,0 DS (IC 95% -1,5 a -2,5). Hubo 18 pacientes (86%) con déficit de DMO (z-score < -1).

**Análisis bivariante:** Se compararon una a una las variables clínicas recogidas con el z-score de la DMO. La DMO tenía una correlación positiva significativa con el z-score de la talla ( $r = 0,696$ ,  $p < 0,001$ ), y no significativa con el z-score de IMC ( $r = 0,299$ ;  $p = 0,188$ ) y con el peso ( $r = 0,334$ ;  $p = 0,139$ ). La DMO tenía una correlación inversa y significativa con la edad ( $r = -0,562$ ;  $p = 0,008$ ).

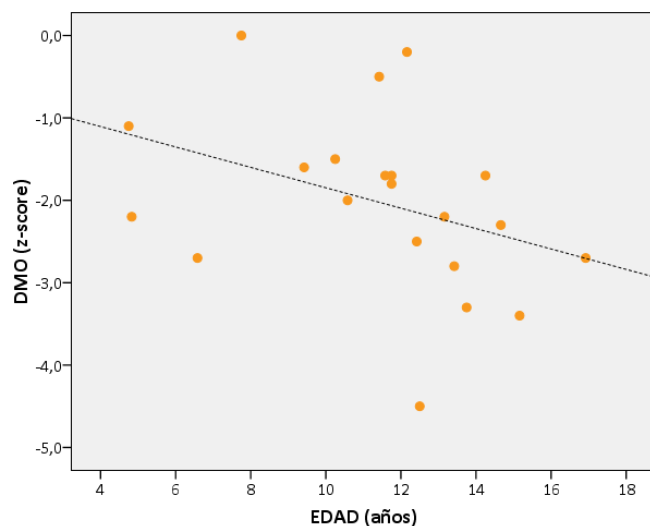
La asociación de la DMO (z-score) con variables cualitativas se estudió con el test de Mann-Whitney, y los resultados se muestran en la tabla 4, en la que se observa que la DMO se relacionaba de forma significativa con el GMFCS y con el sexo (menor DMO en las mujeres).

**Tabla 4: asociación de la DMO (z-score) con las variables cualitativas estudiadas.**

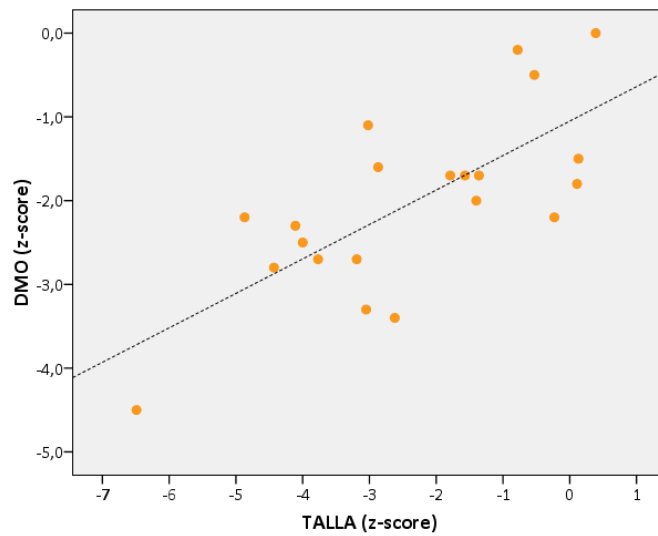
|           |              | N  | Mediana<br>(valor si<br>caso único) | Rango intercuartil<br>(percentiles 25 y 75) | P<br>(test Mann-<br>Whitney) |
|-----------|--------------|----|-------------------------------------|---|------------------------------|
| Sexo      | Mujer        | 12 | -2,60                               | -3,18 a -1,78                               | 0,007                        |
|           | Varón        | 9  | -1,70                               | -2,00 a -0,35                               |                              |
| Extensión | Diplejia     | 1  | 1,70                                | *   | 0,700                        |
|           | Hemiplejia   | 1  | -0,2                                | *   |                              |
|           | Tetraplejia  | 19 | -2,20                               | -2,70 a -1,65                               |                              |
| Tipo      | Espástica    | 13 | -1,80                               | -3,05 a -1,55                               | 0,521                        |
|           | Disquinética | 5  | -1,70                               | -2,35 a -0,25                               |                              |
|           | Mixta        | 3  | -2,30                               | -2,70 a *                                   |                              |
| GMFCS     | II           | 2  | -0,35                               | -0,50 a *                                   | 0,022                        |
|           | III          | 2  | -2,20                               | -2,30 a *                                   |                              |
|           | IV           | 5  | -1,50                               | -2,05 a -0,55                               |                              |
|           | V            | 12 | -2,25                               | -3,18 a -1,85                               |                              |

\*: Parámetro no calculable por el tamaño reducido de la muestra

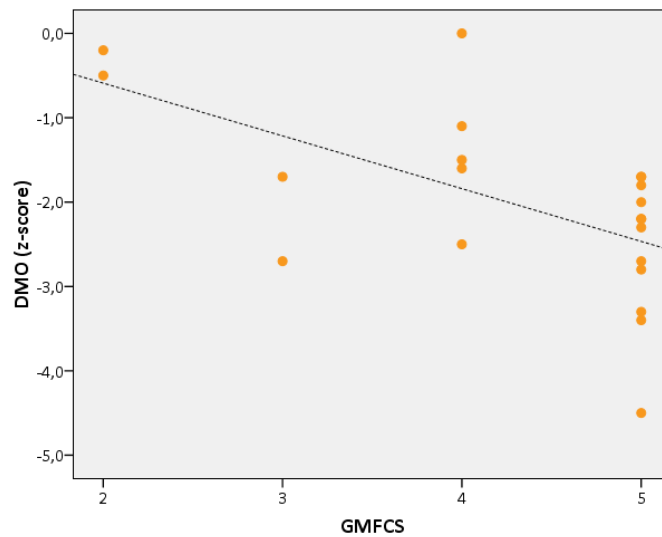
La relación de las variables asociadas significativamente con la DMO se muestra gráficamente en las figuras 1-4, que incluyen la recta de regresión.

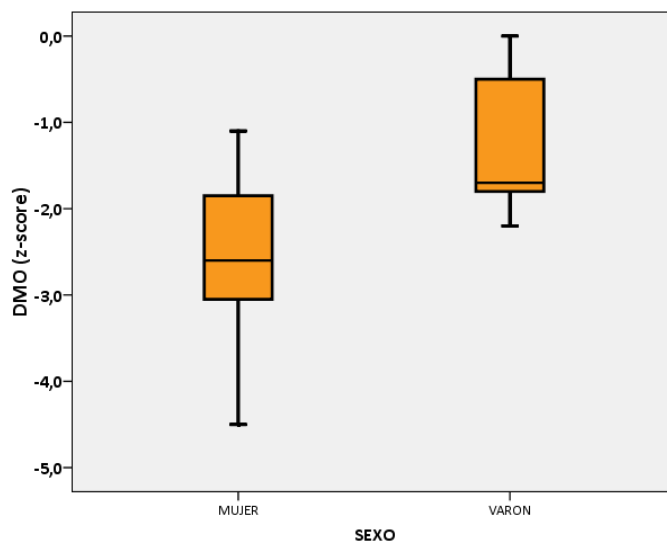
**Figura 1: asociación entre edad (años) y DMO (z-score).**

**Figura 2: asociación entre talla (z-score) y DMO (z-score).**



**Figura 3: asociación entre GMFCS y DMO (z-score).**



**Figura 4: asociación entre sexo y DMO (z-score).**

**Análisis multivariante:** los resultados del modelo inicial con las 7 posibles variables predictoras de la DMO se exponen en la tabla 5.

**Tabla 5: resultados del modelo inicial del análisis multivariante.**

|                            | Coeficiente (IC95%)    | p     |
|----------------------------|------------------------|-------|
| Edad (años)                | - 0,13 (-0,22 a -0,03) | 0,016 |
| GMFCS                      | - 0,33 (-0,72 a 0,06)  | 0,088 |
| Talla (z-score)            | 0,33 (0,11 a 0,55)     | 0,008 |
| Sexo varón                 | 0,11 (-0,92 a 1,14)    | 0,820 |
| IMC (z-score)              | -0,12 (-0,41 a 0,18)   | 0,406 |
| Extensión de la afectación |                        |       |
| Tetraplejía                | 1 (referencia)         |       |
| Hemiplejía                 | 1,21 (-0,75 a 3,17)    | 0,202 |
| Diplejía                   | -0,10 (-1,52 a 1,32)   | 0,876 |
| Tipo de afectación         |                        |       |
| Espástica                  | 1 (referencia)         |       |
| Disquinética               | 0,49 (-0,39 a 1,36)    | 0,248 |
| Mixta                      | 0,33 (-0,56 a 1,23)    | 0,433 |

Al realizar el proceso de “pasos hacia atrás” para encontrar las variables que mejor explicaban las variaciones en la DMO, el análisis multivariante dejó como modelo final uno con solo tres variables: el GMFCS, el z-score para la talla y la edad. Estas tres variables explicaban el 79,9% de la variabilidad en la DMO ( $R^2=0,799$ ). La tabla 6 recoge

los valores del coeficiente y su IC95%, y el valor p de las tres variables mencionadas, corregidos tras aplicar el procedimiento de “pasos hacia atrás”.

**Tabla 6: variables del modelo final del análisis multivariante.**

|                 | Coeficiente (IC95%)    | p      |
|-----------------|------------------------|--------|
| Edad (años)     | - 0,12 (-0,04 a -0,20) | 0,004  |
| GMFCS           | - 0,45 (-0,19 a -0,71) | 0,002  |
| Talla (z-score) | 0,33 (0,19 a 0,47)     | <0,001 |

Según este modelo, el z-score de la DMO disminuye 0,12 DS por año de aumento de edad y 0,45 DS por cada incremento de un nivel del GMFCS. Al relacionar la DMO con el z-score para la talla, se vio que, por cada aumento de una DE de talla, el z-score de la DMO aumenta 0,33 DE. La relación entre estas tres variables y el z-score de la DMO fue estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ) tras realizar el análisis multivariante.

El resto de variables medidas en el estudio (IMC, sexo, tipo de afectación, extensión de la afectación) no contribuían explicar de forma significativa las variaciones en la DMO.

## 6. DISCUSIÓN

La mejoría en el abordaje y tratamiento de la PC ha aumentado la supervivencia de los pacientes con esta condición. De hecho, la mayoría de ellos alcanzan la edad adulta (87-94% viven al menos 20 años) (12). Este aumento en la esperanza de vida ha evidenciado problemas que antes se veían como secundarios por aparecer más tarde en la evolución de la enfermedad y por no jugar un papel importante en el pronóstico vital de la misma.

Uno de estos problemas es la disminución de la DMO y el aumento del riesgo de fracturas que asocia. Resulta de interés conocer con qué variables se relacionan más esta disminución de la DMO, y este ha sido el objetivo principal de este estudio.

Pese a que hay varios estudios previos sobre esta misma cuestión, no hay una clara concordancia entre unos y otros respecto a las variables que más afectan a la DMO. En este sentido, nuestro estudio muestra resultados en esa línea, y comparte conclusiones con trabajos previos, pero también difiere en algunos aspectos con estos mismos trabajos. A pesar de haber encontrado asociación entre la DMO y ciertas variables (edad, GMFCS, z-score talla), no ha sido posible demostrar relación significativa entre la DMO y otras variables (IMC), hecho que si ha ocurrido en estudios previos (5).

La disminución del z-score de la DMO con la edad se puede explicar a través del mecanismo de desarrollo del hueso, que es la carga mecánica que soporta el mismo a

través de las contracciones musculares (13). Los huesos de un niño sano se adaptan continuamente al aumento de la carga mecánica, por parte de unos músculos cada vez más grandes y fuertes, cambiando la geometría ósea e incrementando la DMO (14). Sin embargo, en un niño incapaz de caminar, con debilidad muscular, y en definitiva sin posibilidad de participar en actividades que supongan una carga mecánica, la expansión del periostio es menor, limitando la acreción ósea (4). Por ello, mientras la DMO en niños sanos va aumentando con la edad, en niños con PC se estanca o bien aumenta de una forma más lenta, produciéndose un progresivo distanciamiento de los valores normales.

La disminución del z-score de la DMO según el nivel GMFCS se puede explicar siguiendo la misma línea que con la edad. Una mayor disfunción motora supone menos trabajo de carga para el hueso, afectando a su desarrollo, y por tanto un menor incremento de la DMO. De modo general, una mayor GMFCS implica mayores comorbilidades, siendo más probable la aparición de epilepsia, politerapia farmacológica, malnutrición y disfagia, etc.

Es probable que la relación entre talla y DMO refleje también una afectación multifactorial. Existen factores causales comunes a hipocrecimiento y baja DMO, como son severidad GMFCS, malnutrición, y déficit de micronutrientes (ácido fólico, hierro, calcio, magnesio y vitamina D). Los niños con PC presentan déficits de estos factores (15), que pueden contribuir al menor crecimiento del hueso, tanto en longitud como en densidad mineral, favoreciendo la asociación de baja talla y baja DMO. Además, la alteración de la microarquitectura de las trabéculas óseas (16) no solo da lugar a huesos más frágiles, sino que podría tener un papel en el menor crecimiento de estos.

El análisis bivariante mostró asociación significativa entre el sexo y la DMO, siendo la DMO en los varones mayor que en las mujeres. Sin embargo, al realizar el análisis multivariante, se observó que el sexo actuaba como factor de confusión, por estar asociado a la talla (z-score) en nuestra muestra. Al tener los varones una talla (z-score) mayor que las mujeres, aparentemente presentaban también una mayor DMO.

Nuestro estudio encontró similitudes y diferencias con otros estudios previos. Así como el GMFCS es considerado ampliamente un factor asociado a la DMO (17)(15)(5), la talla no lo es con tanta frecuencia. Otros autores han correlacionado el peso (15) y el IMC con la DMO (5). Como se ha indicado, nosotros no hemos encontrado esta asociación.

Las limitaciones principales de nuestro estudio son:

- El tamaño muestral pequeño, debido a la limitación temporal y a que solo se solicitó la DMO por motivos asistenciales.

- Falta de estudio de variables que pueden estar asociadas a la DMO en estos pacientes, como la toma de fármacos antiepilépticos, ingesta de calcio y vitamina D, estado puberal, etc.
- Falta de seguimiento a largo plazo para analizar aparición de fracturas o dolor óseo atribuible a osteopenia.

## 7. CONCLUSIONES

Los pacientes pediátricos con PC presentan alto riesgo de desarrollar osteoporosis y osteopenia. El origen de este cuadro es multifactorial, pero parece existir asociación entre la severidad del cuadro de PC y la DMO. Se ha llevado a cabo en nuestro estudio la medida de DMO en un grupo de pacientes pediátricos afectados de PC y otras encefalopatías. La DMO ha sido baja (-2,0DS, con IC 95% -1,5 a -25), en comparación con la población sana de referencia, mostrando un grado de osteopenia notable. La reducción en la DMO se ha encontrado estrechamente relacionada con la afectación motriz gruesa (grado GMFCS) y con el hipocrecimiento (talla), y el deterioro aumenta con la edad. Debe mantenerse un seguimiento estrecho de la salud mineral en este grupo de pacientes, implementando medidas que puedan mejorar la DMO y eviten fracturas y dolor en los pacientes PC que prolonguen su supervivencia.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

- 1) Reddihough DS, Baikie G, Walstab JE. Cerebral palsy in Victoria, Australia: mortality and causes of death. *J Paediatr Child Health* 2001;37:183–6.
- 2) Novak I, Hines M, Goldsmith S, Barclay R. Clinical prognostic messages from a systematic review on cerebral palsy. *Pediatrics* 2012;130:e1285-312.
- 3) Palisano R, Rosenbaum P, Walter S, Russell D, Wood E, Galuppi B. Development and reliability of a system to classify gross motor function in children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1997;39:214–23.
- 4) Mughal MZ. Fractures in Children with Cerebral Palsy. *Curr Osteoporos Rep* 2014;12:313–8.
- 5) Alvarez Zaragoza C, Vasquez Garibay EM, García Contreras AA, Larrosa Haro A, Romero Velarde E, Rea Rosas A, et al. Bone mineral density and nutritional status in children with quadriplegic cerebral palsy. *Arch Osteoporos* 2018;13:17.
- 6) Gezmen-Karadağ M, Çelik E, Kadayifçi FZ, Yeşildemir Ö, Öztürk YE, Ağaçgündüz D. Role of food-drug interactions in neurological and psychological diseases. *Acta Neurobiol Exp (Wars)* 2018;78:187–97.



- 7) Klein KM, Theisen F, Knake S, Oertel WH, Hebebrand J, Rosenow F, et al. Topiramate, nutrition and weight change: A prospective study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2008;79:590–3.
- 8) Stevenson RD, Conaway M, Barrington JW, Cuthill SL, Worley G, Henderson RC. Fracture rate in children with cerebral palsy. *Pediatr Rehabil* 2006;9:396–403.
- 9) Brunner R, Doderlein L. Pathological fractures in patients with cerebral palsy. *J Pediatr Orthop B* 1996;5:232–8.
- 10) Yeste D, Del Río L, Carrascosa A. Valores de contenido mineral óseo, densidad mineral ósea (DMO) y densidad mineral ósea volumétrica en niños y adolescentes en la columna lumbar y en el fémur. En: Argente J, Carrascosa A, Gracia R, Rodríguez F, ed. *Tratado de endocrinología de la infancia y de la adolescencia*, 2ª ed. Barcelona: Ediciones Doyma S.L.;2000. pp 1501-13.
- 11) Carrascosa A, Fernández JM, Ferrández A, López-Siguero JP, López DE, Sánchez E, Grupo Colaborador. Estudios españoles de crecimiento 2010. Disponible en: <https://www.seep.es/index.php/noticias-y-publicaciones/publicaciones/publicaciones-oficiales>. [consultado 29/4/2019].
- 12) Crichton JU, Mackinnon M, White CP. The life-expectancy of persons with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 1995;37:567–76.
- 13) Frost HM. Perspectives: a proposed general model of the "mechanostat" (suggestions from a new skeletal-biologic paradigm). *Anat Rec* 1996;244:139–47.
- 14) Parfitt AM, Travers R, Rauch F, Glorieux FH. Structural and cellular changes during bone growth in healthy children. *Bone* 2000;27:487–94.
- 15) Henderson RC, Kairalla J, Abbas A, Stevenson RD. Predicting low bone density in children and young adults with quadriplegic cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2004;46(6):416–9.
- 16) Modlesky CM, Subramanian P, Miller F. Underdeveloped trabecular bone microarchitecture is detected in children with cerebral palsy using high-resolution magnetic resonance imaging. *Osteoporos Int* 2008;19(2):169–76.
- 17) Wren T, Lee DC, Kay RM, Dorey FJ, Gilsanz V. Bone density and size in ambulatory children with cerebral palsy. *Dev Med Child Neurol* 2011;53:137–41.

## 9. ANEXOS