

UNIVERSIDAD DE LAS PALMAS DE GRAN CANARIA

FACULTAD DE CIENCIAS DE LA SALUD

**DEPARTAMENTO DE CIENCIAS MÉDICAS Y QUIRÚRGICAS
PROGRAMA DE DOCTORADO AVANCES EN MEDICINA INTERNA**



**ALTERACIONES DEL METABOLISMO MINERAL ÓSEO
Y PREVALENCIA DE FRACTURAS POR FRAGILIDAD
EN PACIENTES AFECTOS DE LESIÓN MEDULAR
TRAUMÁTICA**

**TESIS DOCTORAL PRESENTADA POR JOSÉ LUIS MÉNDEZ SUÁREZ.
CODIRIGIDA POR EL DR. MANUEL SOSA HENRÍQUEZ
Y LA DRA. MARÍA JESÚS GÓMEZ DE TEJADA ROMERO**

EL DIRECTOR

LA DIRECTORA

EL DOCTORANDO

Las Palmas de Gran Canaria, 6 de noviembre de 2015

Agradecimientos

A mi Director de Tesis, el Dr. Manuel Sosa Henríquez. Querido Manolo sin tu ayuda esta tesis no hubiese visto la luz, te estaré siempre agradecido.

A la Dra. M^a Jesús Gómez de Tejada por haber aceptado ser mi codirectora y por su labor de corrección.

A los miembros de la Unidad de Metabolismo Óseo, especialmente a Sarmiento y a Noemí por su ayuda desinteresada.

A todo el Equipo de la Unidad de Lesionados Medulares. Me siento orgulloso de pertenecer a ese gran equipo. Gracias a las Anas, todos esos miércoles están dando sus frutos.

A Dulce, por ser eje y motor de todos nuestros trabajos, y por su inestimable ayuda.

A mis grandes amigos, Farha y Jesús. Esas noches de fin de semana unen y ayudan mucho; a pesar de lo mal que juegan.

A los "Chatarras" por ayudar a evadirme de los problemas.

Y, por supuesto, el agradecimiento más profundo y sentido va para mi familia. Sin su apoyo, colaboración e inspiración habría sido imposible llevar a cabo esta tarea. A mi esposa, Amina, por su tenacidad y quererme tal como soy. A mis hijas, Adriana y Daniela, lo mejor que me ha ocurrido. A mis padres (qepd), por ser ejemplo de trabajo, humildad y honestidad. A mis hermanos y resto de la familia, por estar ahí.

A mis "niñas", Amina, Adriana
y Daniela....y Bimba.

INDICE GENERAL

1. INTRODUCCIÓN	1
1.1. Osteoporosis. Concepto. Definición. Etiopatogenia.	3
1.2. Manifestaciones clínicas.	10
1.2.1. Riesgo de fracturas	14
1.3. Epidemiología.	15
1.3.1. Fractura vertebral	17
1.3.2. Fractura proximal de fémur	18
1.3.3. Fractura distal de radio	18
1.4. Diagnóstico.	19
1.4.1. Diagnóstico de osteoporosis vs. riesgo de fractura	23
1.4.2. La escala FRAX	24
1.4.3. La escala QFracture	26
1.5. Lesión medular	28
1.5.1. Mecanismo de lesión vértebro-medular	28
1.5.2. Fisiopatología de la lesión medular	30
1.5.3. Consecuencias de la lesión de médula espinal	31
1.5.4. Investigaciones actuales sobre	

lesión medular	32
1.5.5.Lesión medular: definición y clasificación.	
Clasificación ASIA/IMSOP	35
1.5.5.1. Definición de conceptos	35
1.5.5.2. Niveles de lesión	37
1.5.5.3. Escala de discapacidad de la ASIA	40
1.5.5.4. Síndromes clínicos	41
1.5.5.5. Valoración funcional	42
1.5.6.La lesión medular en España	43
1.5.6.1. Los grandes centros	43
1.5.6.2. Unidades de lesionados medulares	45
1.5.6.3. La Unidad de lesionados medulares de Canarias	46
1.5.7.Importancia del tratamiento en ULM Especializadas	50
1.5.8.Epidemiología de la lesión medular	55
1.6. Osteoporosis y lesión medular	59
1.6.1. ¿Hay un tiempo después de la lesión en el cuál la pérdida de hueso cesa?	61
1.6.2.La estructura y la microarquitectura tras la lesión medular	62
1.6.3.Fracturas, riesgo de fractura y lesión Medular	63
2. OBJETIVOS	65
3. MATERIAL Y METODOS	69

3.1. Diseño y sujetos del estudio.	71
3.2. Período de selección e inclusión	71
3.2.1. Criterios de inclusión	72
3.2.2. Criterios de exclusión	72
3.3. Permisos	73
3.4. Método	73
3.5. Análisis estadístico	77
4. RESULTADOS	79
4.1. Análisis descriptivo	81
4.1.1 Variables sociodemográficas	81
4.1.2. Variables de la lesión medular	82
4.1.3 Variables clínicas	85
4.1.4. Variables relacionadas con el riesgo de osteoporosis	88
4.2. Comparación de variables con el grupo control	92
5. DISCUSIÓN	105
6. CONCLUSIONES	117
7. BIBLIOGRAFÍA	121
8. ANEXO	159

Índice de tablas

Tabla 1: Valoración muscular empleada en la clasificación ASIA/IMSOP .	38
Tabla 2: Escala de discapacidad de la ASIA (modificada de Frankel).	40
Tabla 3: Tasa de supervivencia a los 10 años por nivel neurológico.	54
Tabla 4: Tasas de supervivencia a los 10 años en pacientes con LME en función de la edad en el momento de la lesión.	55
Tabla 5: Grado de discapacidad según nivel de lesión.	84
Tabla 6: Factores de riesgo para osteoporosis.	88
Tabla 7: Consumo de fármacos (I).	89
Tabla 8: Consumo de fármacos (II).	90
Tabla 9: Enfermedades coexistentes en la 1 ^o visita.	91
Tabla 10: Características basales de los pacientes con lesión medular crónica incluidos en el estudio.	92
Tabla 11: Características basales comparativas entre los dos grupos de estudio.	93
Tabla 12: Lateralidad de los pacientes afectados de lesión medular traumática.	94
Tabla 13: Otras características demográficas y antropométricas de los pacientes estudiados.	95

Tabla 14: Consumo de tabaco, alcohol y café en los pacientes de nuestro estudio.	96
Tabla 15: Enfermedades coexistentes.	97
Tabla 16: Consumo de fármacos (I).	98
Tabla 17: Consumo de fármacos (II).	99
Tabla 18: Riesgo de fractura a 10 años calculado por las escalas FRAX ® y Qfracture ®.	100
Tabla 19: Correlación en todos los pacientes.	100
Tabla 20: Correlación en los pacientes con lesión medular.	101
Tabla 21: Correlación en los pacientes del grupo control.	101
Tabla 22: Valores ultrasonográficos obtenidos en el calcáneo.	102
Tabla 23: Prevalencia de fracturas por fragilidad.	103
Tabla 24: Características basales de los pacientes con lesión medular crónica incluidos en el estudio.	103

Índice de figuras

Figura 1. Hueso sano y hueso osteoporótico.	10
Figura 2. Fractura vertebral.	12
Figura 3. Fractura de cadera.	13
Figura 4. Fractura de Colles.	13
Figura 5. Incidencia de fracturas vertebrales en función de la edad. Estudio EPOS. 2003	17
Figura 6. Densitometría ósea (DXA).	22
Figura 7. Ultrasonografía cuantitativa (QUS).	22
Figura 8. Criterios diagnósticos de osteoporosis por DXA.	23
Figura 9. La escala de riesgo FRAX®.	25
Figura 10. Escala de riesgo QFracture®.	27
Figura 11. Fractura vertebral con afectación de la médula.	28
Figura 12. Diagrama para el registro de los datos exploratorios de la clasificación ASIA/IMSOP.	37
Figura 13. Síndromes clínicos de afectación medular: 13.a síndrome centromedular; 13.b síndrome de Brown-Séguard; 13.c síndrome medular anterior; 13.d síndrome de cono medular y 13.e síndrome de cola de caballo.	41
Figura 14. Institut Guttmann de Barcelona en su primer emplazamiento cercano a la avenida Meridiana de esa ciudad.	44
Figura 15. Hospital Nacional de Parapléjicos de Toledo, situado en la Finca La Peralada, a las afueras de la ciudad.	45
Figura 16. Unidad de Lesionados Medulares de Canarias. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria.	48
Figura 17. Distribución de la muestra por sexo.	81
Figura 18. Relación entre la edad y el sexo.	82
Figura 19. Distribución de la muestra según el nivel de la lesión.	83
Figura 20. Distribución según el grado ASIA.	83
Figura 21. Distribución de la muestra según talla, peso y envergadura.	85

Figura 22. Relación de fracturas por fragilidad.	86
Figura 23. Años de evolución hasta la primera fractura.	87
Figura 24. Correlación entre los valores de FRAX para mayor y cadera en todos los pacientes.	102

Abreviaturas

M-CSF: Factor estimulante de colonias de macrófago.

RANK: Receptor para la activación del factor nuclear kappa B.

OPG: Osteoprotegerina.

NFAT: factor nuclear de células T activadas.

OSCAR: Receptor asociado al osteoclasto.

TREM-2: Receptor gatillo expresado en las células mieloides.

GSK-3 β : Glucógeno-sintetasa-kinasa.

PTH: Paratohormona.

DMO: Densidad mineral ósea.

OMS: Organización Mundial de la salud.

EPOS: European Prospective Osteoporotic Study.

EVOS: European Vertebral Osteoporotic Study.

COPS: Estudio de la influencia de la pobreza en la prevalencia de fracturas por fragilidad.

DXA: Densitometría ósea.

QUS: Ultrasonografía cuantitativa.

US: Ultrasonidos.

BUA: Broad-band Ultrasound Attenuation.

QUI: Quantitative Ultrasound Index.

SOS: Speed of Sound.

GIUMO: Grupo de Investigación en Ultrasonidos y Metabolismo Óseo.

SEIOMM: Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral.

LME: Lesión medular espinal.

NASCIS: National Acute Spinal Cord Injury Study.

IMSOP: International Medical society of Paraplegia.

ASIA: American Spinal Injury Association.

FIM: Functional Independence Measurement.

SCIM: Spinal Cord Independence Measure.

ULM: Unidad de lesionados medulares.

HNPT: Hospital Nacional de Paraplégicos de Toledo.

UPP: Úlceras por presión.

ITU: Infecciones del tracto urinario.

AVD: Actividades de la vida diaria.

CENLEME: Centro Estadístico Nacional de la Lesión Medular

BMC: contenido mineral óseo.

UMO: Unidad de metabolismo óseo.

HPT: Hiperparatiroidismo.

IMC: Índice de masa corporal.

1. Introducción

1. Introducción

1.1. Osteoporosis. Concepto. Definición.

Etiopatogenia

La osteoporosis es un problema sanitario global cuya importancia va en aumento con el envejecimiento de la población. Se define como un trastorno esquelético sistémico caracterizado por masa ósea baja y un deterioro de la microarquitectura del tejido óseo (Figura 1), con el consecuente incremento de la fragilidad ósea y una mayor susceptibilidad a las fracturas (1). La resistencia ósea refleja, fundamentalmente, la unión de densidad y calidad óseas.

A su vez, el concepto de calidad pretende integrar todos aquellos factores ajenos a la masa ósea que condicionan la fragilidad del hueso, e incluye la microarquitectura, el grado de recambio, acúmulo de lesiones o microfracturas y el grado de mineralización (1,2).

En último término, todo es consecuencia de una alteración en el remodelado óseo que consiste en un desequilibrado predominio de la resorción sobre la formación, que lleva al deterioro de la microarquitectura (disminución del número, grosor y volumen de las trabéculas, junto con pérdida de su conectividad en el hueso trabecular; disminución del grosor y el área y aumento de la porosidad en el hueso cortical), al aumento o disminución del recambio óseo, a la no reparación de las lesiones y a una alteración de la mineralización.

Los elementos participantes en el remodelado óseo y su función dentro del mismo son la clave para entender el modo en que su alteración llega a producir osteoporosis. No sólo las células óseas (osteoblastos, osteoclastos y osteocitos), sino también los sistemas de comunicación entre ellas (citoquinas), o provenientes de otros órganos (hormonas), han sido objeto de descubrimientos muy importantes en los últimos años (3, 4).

Los *osteoclastos*, células gigantes multinucleadas de origen hematopoyético, tienen como función única la de destruir hueso mediante la liberación de enzimas líticas. Existe en 2 estados funcionales:

- 1) fase de movilidad, en la que se desplaza desde la médula ósea hacia el hueso;
- 2) fase resortiva, en la que se transforma una vez llegado al lugar específico del hueso para destruirlo (5). Todo ese proceso de transformación (diferenciación del osteoclasto) ocurre a través de sucesivos pasos, y está regulado por diversos factores, siendo dos de ellos necesarios y suficientes para promover la osteoclastogénesis: el factor estimulante de colonias de macrófago (M-CSF) y el sistema RANK (receptor para la activación del factor nuclear kappa B) y su ligando, RANKL.

El M-CSF es producido por los osteoblastos y las células estromales, y es crítico para la maduración macrofágica y se une a su receptor, c-fms, en los precursores osteoclásticos, promoviendo así su supervivencia y maduración (6).

El RANKL es expresado también por los osteoblastos, y las células T y endoteliales. Es esencial para la diferenciación de los osteoclastos al unirse a su receptor RANK, presente en esta célula y sus precursores (7). Su actividad es antagonizada por la presencia de osteoprotegerina (OPG), también producida por los osteoblastos, que compite con el RANKL por el receptor RANK, inhibiendo la diferenciación osteoclástica (8). Aunque el RANKL ha demostrado ser una vía esencial en la diferenciación de los osteoclastos, se requiere de otras para este proceso, tales como el NFAT (factor nuclear de células T activadas), el OSCAR (receptor asociado al osteoclasto), el TREM-2 (receptor gatillo expresado en las células mieloides) y la calmodulina-kinasa (9,12). Aunque la función primordial de los osteoclastos es la resorción ósea, tienen también un papel en la formación ósea mediante la secreción de factores reguladores liberados de la matriz destruida, o por contacto directo entre osteoclastos-osteoblastos (13).

Los *osteoblastos* son células procedentes de la maduración de células madre mesenquimales, y son responsables de la formación ósea, además de, como hemos visto, regular la diferenciación de los osteoclastos.

Una de las vías de señalización más importantes en este proceso es la vía Wnt/ β -catenina, siendo la vía canónica la más estudiada, y tiene lugar en todas las células madre mesenquimales. Wnt es un ligando que se une a un receptor complejo formado por el receptor *Frizzled* y el co-receptor LRP5 ó LRP6. En ausencia de esta unión, la glucógeno-sintetasa-kinasa (GSK-3 β) celular actúa sobre la β -catenina, proteína que facilita la transcripción genética en el núcleo necesaria para la diferenciación celular, y la degrada por fosforilación.

Cuando se produce la unión Wnt-*Frizzled*-LRP5/6, se inhibe el complejo GSK-3 β , por lo que la β -catenina no es degradada, y puede migrar al núcleo para cumplir su función de transcripción. De esta manera se lleva a cabo la diferenciación celular, en este caso del osteoblasto (14).

Los osteoblastos maduros tienen 3 destinos: la apoptosis (50-70%), la diferenciación hacia osteocitos, o transformarse en células quiescentes de revestimiento de la superficie ósea (15).

Los *osteocitos* son osteoblastos maduros que, tras el proceso de formación ósea, quedan atrapados en la matriz ósea (16). Allí residen durante mucho tiempo para terminar sufriendo apoptosis. Los osteocitos quedan aislados unos de otros, pero se conectan entre ellos a través de finas prolongaciones citoplasmáticas (citoesqueleto rico en actina) que discurren por canalículos óseos, y que les conectan también con los osteoblastos y las células de revestimiento de la superficie ósea (17). Se ha demostrado que los osteocitos tienen una función primordial en la determinación y el mantenimiento de la estructura ósea, actuando como mecanorreceptores capaces de traducir los estímulos mecánicos musculoesqueléticos en estímulos biológicos (18). Así, las microfracturas ponen en marcha el proceso del remodelado óseo debido a que los osteocitos localizados cerca sufren apoptosis, lo cual da lugar a un aumento en la producción de RANKL, también expresado por estas células (19), que lleva a un incremento de la osteoclastogénesis, y por tanto, a iniciarse la resorción (20).

Por otro lado, los osteocitos segregan esclerostina, que es un inhibidor de la formación ósea, y que juega un papel esencial en regular la respuesta del hueso a la carga mecánica. Se postula la hipótesis de que la esclerostina se dirige hacia la superficie ósea a través de la red de canalículos osteocíticos, donde inhibe la vía de señalización Wnt/ β -catenina en los osteoblastos, inhibiendo así su proliferación, debilitando la mineralización y aumentando su apoptosis (21). Un estudio realizado por Wijenayaka y cols. (22) sugiere que la esclerostina también puede estimular la formación y activación de osteoclastos a través del RANKL, de manera que el osteocito, por mediación de la esclerostina, podría regular a ambas células, osteoblastos y osteoclastos.

Respecto a las otras células derivadas del osteoblasto maduro, las células de revestimiento de la superficie ósea, parece ser que juegan un papel en el remodelado óseo previniendo la interacción inapropiada de los precursores del osteoclasto con dicha superficie. Se piensa que las señales que inician la formación osteoclastica podrían estimular a las células de revestimiento para que preparen la resorción ósea, mediante la liberación de una colagenasa que digiere una fina capa de hueso no mineralizado, dejando expuesta la matriz mineralizada. Posteriormente, las células de revestimiento migran, dando lugar a un dosel sobre el área de remodelado, y creando un microambiente para el acoplamiento. Se ha propuesto que las células de revestimiento, que expresan RANKL y otros marcadores osteoblásticos, son responsables de la interacción intercelular entre RANKL y su receptor, RANK, en los precursores osteoclasticos (23).

Otras células presentes en el tejido óseo, tales como los macrófagos (*osteomacs*), las células del endotelio vascular, y los linfocitos T y B, pueden tener una participación en el remodelado óseo, aunque su papel no es aún claro. Mediante la liberación de citoquinas y factores de crecimiento, estas células locales actúan tanto sobre osteoclastos como osteoblastos, generalmente en sentido contrario, estimulando a unos e inhibiendo a los otros a la vez (24-26). Unos promueven la destrucción ósea, como es el caso de las denominadas citoquinas inflamatorias (IL-1, TNF, IL-6), y otros su formación, como la IL-4, los IGFs, las BMP, el TGF β , la PTHrP, etc.

Por último, son bien conocidas las hormonas que actúan sobre el remodelado óseo:

- 1) La *parathormona (PTH) endógena*, hormona hipercalcemiante, que desarrolla fundamentalmente un efecto estimulador de la destrucción ósea. Tal efecto se produce a través de los osteoblastos y su producción de RANKL. En cambio, su administración intermitente (para tratamiento de la osteoporosis) estimula la formación ósea (27).
- 2) La *vitamina D*, la otra hormona hipercalcemiante fundamental para la mineralización del hueso, tiene receptores específicos en los osteoblastos y osteocitos, en los que estimula la expresión de RANKL, favoreciendo así la diferenciación y maduración osteoclástica y, por tanto, la resorción ósea, en situaciones de hipocalcemia. Pero también estimula la diferenciación del osteoblasto mediante la expresión de factores de crecimiento, y, en consecuencia, la formación ósea (28).
- 3) Los *estrógenos*, que produce un efecto positivo sobre el hueso, a través de diversos mecanismos (29,30). Por una parte, tanto en los osteoclastos como en los osteoblastos poseen receptores estrogénicos, y en los osteoblastos favorece la acción de la OPG frente al RANKL. Por otra, inhiben la producción de citocinas osteorresortivas por los macrófagos y los linfocitos.
- 4) Los *glucocorticoides*, que tienen un efecto facilitador sobre la formación ósea a concentraciones fisiológicas. A concentraciones elevadas, sin embargo, deprimen la actividad de los osteoblastos y, al principio, aumentan la de los osteoclastos, lo que da lugar a una disminución de la masa ósea (31). Además, disminuyen la osteoprotegerina.
- 5) La *calcitonina*, potente agente antirresortivo, aunque tal vez juegue algún papel en la formación ósea, ya que ratones *knockout* para la calcitonina presentan un aumento de formación ósea (32).
- 6) La *serotonina* se ha revelado como un potente factor inhibidor de los osteoblastos (33). Sintetizada por las células enterocromafines, es

vertida a la sangre, pasando el 95% al interior de las plaquetas y accediendo el 5% restante a los osteoblastos, que poseen receptores para ella, pero su mecanismo de acción nos es aún desconocido.

Como vemos, pues, en el proceso del remodelado óseo participa una compleja red de elementos celulares, bioquímicos y mecánicos que interaccionan y actúan equilibradamente para que exista un balance entre la formación y la resorción que mantenga al hueso estructural y funcionalmente sano. La alteración de cualquiera de esos elementos desequilibrará el proceso a favor de un balance negativo, con un predominio de la resorción que llevará a una pérdida ósea y a una alteración de la microarquitectura, y por tanto, a la osteoporosis.

Desde un punto de vista etiopatogénico, existen varios tipos de osteoporosis que pueden clasificarse en dos grandes grupos: primarias y secundarias(34).

La osteoporosis primaria más frecuente es la postmenopáusica, que está ligada a dos condiciones, la menopausia y el envejecimiento. En la mujer, el cese de la función ovárica y la consecuente reducción de estrógenos se acompañan de una fase de pérdida ósea acelerada. El tratamiento sustitutivo con estrógenos revierte, en gran medida, esta situación. Los estrógenos disminuyen la osteoclastogénesis a través de un complejo, y aún no completamente conocido, entramado de señales celulares y las células óseas (35). Su deficiencia aumenta la resorción y la pérdida de la masa y la estructura óseas, que se traduce en fragilidad del hueso.

Otro tipo de osteoporosis primaria es la involutiva, que afecta tanto a varones como a mujeres y está más relacionada con el envejecimiento. La existencia de un balance cálcico negativo y cierto grado de hiperparatiroidismo secundario han sido los mecanismos patogénicos, ligados a esta pérdida ósea. Sin embargo, recientes estudios sugieren que la deficiencia de estrógenos puede tener una participación significativa en fases avanzadas de la vida regulando la homeostasis cálcica extraesquelética. Los estrógenos pueden modular el balance cálcico favoreciendo su absorción intestinal y limitando su

eliminación renal. Además, se ha descrito una influencia activa de los estrógenos en el metabolismo de la vitamina D y su capacidad para disminuir la reserva secretora de PTH. Estas circunstancias han permitido la elaboración de un modelo unitario de osteoporosis involutiva en el que la deficiencia de estrógenos desempeña un papel central (36).

La osteoporosis del varón es menos frecuente que la postmenopáusica. La proporción de osteoporosis primaria en el varón parece ser menor que en la mujer. En este caso, el mecanismo de producción es principalmente del tipo involutivo.

Las osteoporosis secundarias son aquéllas que se producen como consecuencia de la toma de determinados fármacos (siendo la más frecuente la osteoporosis por glucocorticoides) o de una enfermedad. Muchas son las patologías que pueden originar osteoporosis: enfermedades endocrinas (hiperparatiroidismo, hipertiroidismo, déficit de GH, Cushing, hipogonadismos, diabetes mellitus tipo I), enfermedades digestivas (síndromes de malabsorción, patologías hepáticas y gástricas), conectivopatías (artritis reumatoide, osteogénesis imperfecta, Marfan, Ehlers-Danlos,...), déficits nutricionales (anorexia nerviosa...), enfermedades hematológicas (mieloma, linfomas,...) etc., pero en el contexto de este estudio vamos a destacar todas aquéllas que producen inmovilización prolongada, las también llamadas osteoporosis por desuso. Como detallaremos más adelante, la inmovilización prolongada supone una falta de estímulo para los mecanorreceptores, lo cual lleva a una alteración del remodelado óseo (37). Patologías como los accidentes vasculares cerebrales (38), o las lesiones medulares (39), objeto de este estudio, ocasionan una osteoporosis secundaria que empeora la situación de los pacientes.

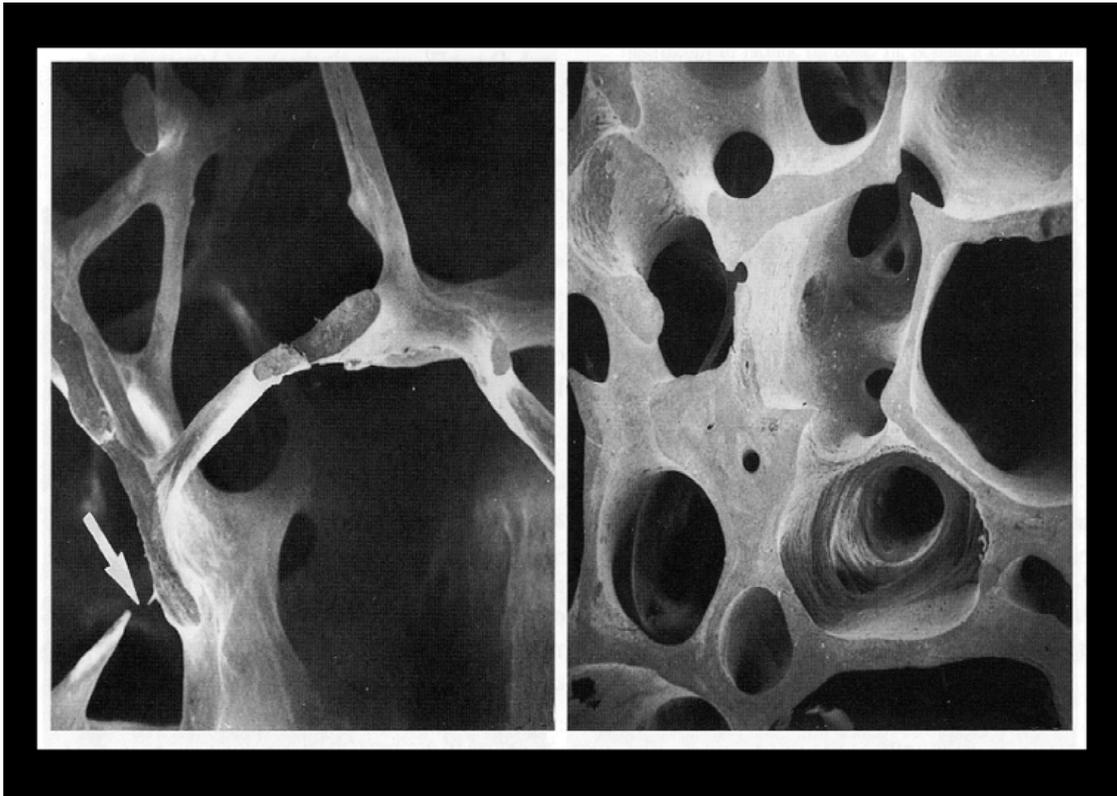


Figura 1. Hueso sano (derecha) y hueso osteoporótico (izquierda)

1.2. Manifestaciones clínicas

La osteoporosis es una enfermedad asintomática en ausencia de su principal complicación, la fractura. Es frecuente atribuir a la osteoporosis el dolor de espalda u otros dolores musculoesqueléticos como manifestación clínica. Este error suele producirse por la convivencia de la enfermedad con otras de común aparición en la población afectada (mujeres postmenopáusicas y ancianos), como es, por ejemplo, la artrosis.

Las manifestaciones clínicas aparecen cuando tienen lugar las fracturas. Las *fracturas osteoporóticas* se diferencian del resto en que tienen lugar principalmente en lugares característicos (columna vertebral dorso-lumbar, muñeca y cadera), y en que ocurren ante un traumatismo mínimo, la mayoría de las veces por una simple caída desde una situación de bipedestación. Por su localización suelen clasificarse de modo más general en fracturas vertebrales (las más frecuentes) y no vertebrales (el resto). Entre las no

vertebrales se incluyen las de antebrazo y fémur proximal (las más características), junto con las de húmero, pelvis, costillas, y otras menos frecuentes (no se consideran osteoporóticas las de dedo y cráneo, y se duda sobre las de tobillo) (36). Además, se producen después de los 50 años a diferencia de las traumáticas, más frecuentes en edades más tempranas. En cuanto a sus manifestaciones clínicas, no difieren de las de las otras fracturas de distinta etiología: dolor, impotencia funcional y deformidad (40).

De especiales características es la *fractura vertebral*; su forma de presentación clínica típica es el dolor agudo, intenso y localizado, que puede en ocasiones irradiarse a costillas (si se trata de vértebras dorsales) o piernas (fractura de vértebras lumbares). Frecuentemente es ocasionada por un esfuerzo mecánico (tal y como levantar un peso, un movimiento de torsión con carga o flexión del torso), si bien en ocasiones puede no haber motivo aparente. La intensidad del dolor (que puede llegar a ser incapacitante en un primer momento) suele disminuir a partir de las 2-3 primeras semanas, para llegar a desaparecer al cabo de 2-3 meses.

No obstante, alrededor del 60% de las fracturas vertebrales son asintomáticas, y se ponen de manifiesto como un hallazgo casual ante una exploración radiológica de columna lumbar o dorsal. Desde el punto de vista morfológico, las fracturas vertebrales difieren del resto de fracturas en que se presentan como un aplastamiento o disminución de las alturas del cuerpo vertebral (anterior, media y posterior), siendo las tres deformidades clásicas en *cuña*, en *diábolo* y en *galleta* (Figura 2). Esto hace que las fracturas vertebrales se clasifiquen en *clínicas* o *morfométricas*, siendo estas últimas las asintomáticas, sólo detectables mediante métodos morfométricos en una radiografía u otra técnica de imagen (41,42).



Figura 2. Fractura vertebral

Como consecuencia de estas deformidades vertebrales se pueden producir alteraciones de la estática de la columna, con cifosis cuando existen varias deformidades en la zona dorsal ("joroba de la viuda"), que a su vez da lugar a una aproximación de las costillas a la pelvis, pudiendo incluso llegar a contactar, ocasionando dolor (síndrome costo-pélvico); el abdomen pierde capacidad, por lo que protuye, ocasionándose también alteraciones del tránsito intestinal. La sumación de fracturas vertebrales producirá una disminución de la estatura, que se podrá objetivar con una disminución de la proporción envergadura (distancia con los brazos extendidos de punta a punta de dedos medios) / talla, que debe ser igual a 1.

Las alteraciones de la estática desarrollan frecuentemente inestabilidad de la columna, que a su vez origina contractura de la musculatura paraespinal, tensiones ligamentosas y pérdida de la aposición de las carillas articulares, todo lo cual se manifiesta con dolor crónico de espalda (43). De igual manera se afecta la movilidad torácica, alterándose la ventilación y pudiendo ocasionar ligera insuficiencia respiratoria.

No obstante, raramente se observan complicaciones neurológicas (por compresiones medulares o radiculares), como sí ocurre en las fracturas vertebrales no osteoporóticas (44), por lo que su aparición debe hacernos sospechar de estas últimas (43).

Las otras dos fracturas característicamente osteoporóticas son la fractura de cadera y la fractura de antebrazo o de Colles (Figuras 3 y 4, respectivamente).



Figura 3. Fractura de cadera



Figura 4. Fractura de Colles

Ambas muestran la clínica típica de las fracturas óseas, y suelen precisar de intervención quirúrgica. La *fractura de cadera* es la más grave (es la de mayor tasa de mortalidad -20-30% en el 1º año-) (45), y ocurre casi siempre como consecuencia de una caída. Además, suele conllevar a un deterioro de la calidad de vida del paciente, y debido a la discapacidad resultante un importante porcentaje de casos se hacen dependientes (46). La *fractura de antebrazo*, menos frecuente que las otras, puede dejar cierto grado de

discapacidad funcional (por dolor residual, afectación neurológica o artritis postraumática).

Todas estas fracturas tienen, además de los problemas de salud, repercusiones psicológicas, familiares y sociales que hacen de ella un importante problema socio-sanitario (47). Y no debemos nunca olvidar que, independientemente del tipo de fractura por fragilidad, su simple presencia eleva el riesgo de padecer otras (48), por lo que los pacientes fracturados deben recibir siempre tratamiento antiosteoporótico.

1.2.1. Riesgo de fractura

La fractura ocurre cuando una fuerza, como un traumatismo, es aplicada sobre un hueso osteoporótico. En este sentido, la osteoporosis es un factor de riesgo para la fractura por fragilidad. Partiendo de los datos de numerosos estudios epidemiológicos, se han identificado diversos factores de riesgo de masa ósea baja y de fractura. Conviene distinguir entre estos dos tipos de factores de riesgo, pues algunos están relacionados con la DMO, y por tanto con sufrir osteoporosis, mientras que los restantes están asociados a la fractura osteoporótica cuya prevención debe ser el principal objetivo de las intervenciones terapéuticas.

Entre los factores de riesgo tanto de baja masa ósea como de fractura tenemos factores constitucionales, como la edad, el sexo femenino, la delgadez, la talla baja, y factores relacionados con el estilo de vida (49), como, entre otros, el tabaquismo, el consumo elevado de alcohol, una dieta pobre en calcio y el sedentarismo. Ya hemos visto la importancia de la carga mecánica como estimulante del remodelado óseo, y la falta de ejercicio físico que favorezca esa carga (aunque sea simplemente caminar) produce un deterioro óseo tal que eleva el riesgo de osteoporosis, y consiguientemente, de sufrir fractura (50,51). Factores de riesgo de fractura son la historia previa de fracturas por fragilidad, la historia familiar de fracturas osteoporóticas, y las caídas (52-57). Estas últimas, como causa directa de las fracturas por el traumatismo que ocasionan (representan el 87% de las fracturas en los

ancianos) deben ser especialmente consideradas en el paciente osteoporótico, y reducir el riesgo de caída conlleva una reducción muy importante del riesgo de fractura (48,57,58).

Es destacable que, cuando se observa la evolución de una cohorte, se puede comprobar como un grupo nada despreciable de fracturas por fragilidad se produce en sujetos con DMO por encima del nivel de osteoporosis (59). Por ello, las estrategias dirigidas a la detección de los individuos con osteoporosis son insuficientes para prevenir las fracturas. Parece más rentable dirigir los esfuerzos a la identificación de individuos con riesgo elevado de fractura.

1.3. Epidemiología

En 1995 Melton y cols. estimaron la prevalencia de osteoporosis según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (O.M.S.) en mujeres de raza blanca mayores de 50 años, siendo del 15% cuando se mide en una de las tres localizaciones habituales (columna, cadera o muñeca) y del 30% cuando se mide en todas ellas (60). La prevalencia aumenta con la edad, desde el 15% para las edades comprendidas entre 50 y 59 años hasta una prevalencia mayor al 80% para las mujeres con una edad superior a 80 años (61). Según los datos del estudio NHANES III, en varones mayores de 50 años la prevalencia de osteoporosis es de un 8% (61).

En España se calcula que 2 millones de mujeres y 800.000 varones presentan osteoporosis; en un estudio de Díaz Curiel y cols., en el que se realizó DXA a 1.305 mujeres españolas entre 20 y 80 años, se encontró una prevalencia de osteoporosis en mujeres >50 años del 26,07% (IC 95%, 22,57-29,57%) (63). Los estudios en varones indican que la prevalencia es del 8,1% en mayores de 50 años (64), y asciende con la edad hasta el 11,3% en mayores de 70 años (65).

Como ya hemos comentado en el apartado anterior, la consecuencia más directa de la osteoporosis es el incremento de la incidencia de fracturas por fragilidad, y su presencia se asocia a un mayor riesgo de presentar nuevas

fracturas osteoporóticas, así como a un aumento de la mortalidad y una disminución de la calidad de vida en varones y mujeres (66).

En general la osteoporosis ha sido evaluada midiendo la DMO, que guarda una estrecha correlación con la resistencia del hueso y constituye un buen parámetro de predicción del riesgo de fractura. Sin embargo, la DMO no es el único parámetro que predice el riesgo de fractura ya que también son importantes otros factores como la edad (aumenta con la edad), el sexo (mayor en mujeres), la raza (mayor en raza caucásica), las diferencias geográficas (mayor en los países del norte de Europa) y las enfermedades concomitantes. En la actualidad, para decidir cuándo iniciar el tratamiento para la osteoporosis, se evalúa no sólo la DMO, sino también el riesgo absoluto de fractura individualizado a 5-10 años, incorporando factores de riesgo independientes de la DMO como la edad, sexo, peso, fracturas previas, antecedentes familiares de fracturas, tabaquismo, consumo de glucocorticoides, ingesta de alcohol y otros (67). La osteoporosis del varón representa un importante y creciente problema de salud que se encuentra infradiagnosticada en la población general. Se caracteriza por presentar una morbimortalidad más elevada con respecto a la mujer y una alta prevalencia de osteoporosis secundaria. Así, en varones menores de 70 años con osteoporosis entre un 40 y un 60% presenta una osteoporosis secundaria. Las causas más importantes cuantitativamente son las asociadas al exceso de alcohol, la inducida por glucocorticoides y el hipogonadismo primario o secundario.

Por causas poco conocidas, la mortalidad hospitalaria por fractura de cadera y fractura vertebral es el doble en varones que en las mujeres (10% frente a 4,7%) y la mortalidad al año de la fractura también es mayor en varones con respecto a mujeres (35-37% frente a 28%). Además, después de una fractura de bajo trauma el riesgo relativo de otra fractura también es mayor en los varones (OR: 3,4; IC 95%: 2,68-4,48) en comparación con las mujeres (OR: 1,95; IC 95%: 1,7-2,25), y la probabilidad de ser estudiado o tratado tras una fractura de cadera es menor en los varones (4,5%) que en las mujeres (49,5%) (68-71). Algunos autores postulan que la mayor prevalencia de comorbilidades y la menor asistencia terapéutica observada en los varones con

fractura por fragilidad podría justificar, en parte, este exceso de morbimortalidad.

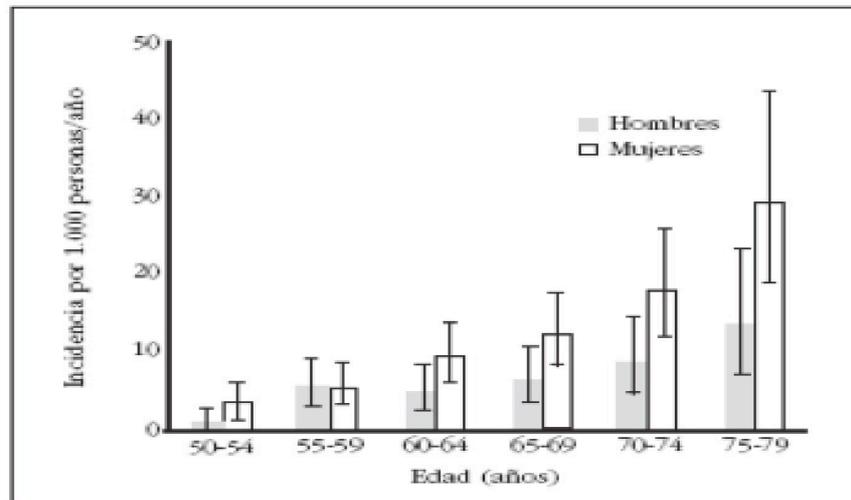


Figura 5. Incidencia de fracturas vertebrales en función de edad. Estudio EPOS. 2003.

1.3.1. Fractura vertebral

La prevalencia de fractura vertebral es difícil de establecer debido a que no existe un consenso sobre la definición radiológica de las deformidades y a que su presentación habitualmente es asintomática. Entre un 20 y 25% de las mujeres mayores de 50 años presentará una fractura vertebral secundaria a osteoporosis según datos de estudios europeos. Las fracturas vertebrales rara vez se presentan en menores de 50 años y aumentan exponencialmente con la edad (72-74). La incidencia anual se considera del 1% en mujeres de 65 años, 2% en las de 75 años y 3% en las mayores de 85 años. En varones mayores de 50 años es de 5,7 a 6,8/1.000 personas/año lo que equivale aproximadamente a la mitad del observado para mujeres (75). Las deformidades vertebrales en la radiografía de columna lumbar y dorsal son tres veces más frecuentes que las fracturas de cadera, y sólo un tercio de las fracturas vertebrales requieren atención médica.

En estudios en población europea como el *European Prospective Osteoporotic Study* (EPOS) y *European Vertebral Osteoporotic Study* (EVOS), a los 75-79 años de edad la incidencia de fractura vertebral fue de 13,6/1.000 personas/año para varones y de 29,3/1.000 personas/año para mujeres, y la incidencia global por edad fue de 10,7/1.000 personas/año en mujeres y 5,7/1.000 personas/año en varones (Figura 5) (76,77).

Después de una deformidad vertebral existe un aumento del riesgo para nuevas deformidades vertebrales de 7-10 veces, y la presencia de deformidad vertebral prevalente predice una fractura de cadera incidente con un cociente de riesgo de 2,8-4,5, y éste aumenta con el número de deformidades vertebrales (78-80).

1.3.2. Fractura proximal de fémur

Las fracturas de cadera se consideran las fracturas osteopóroticas más importantes por su alta morbimortalidad asociada. En los pacientes con este tipo de fractura menos del 50% se recuperará por completo, el 25% va a necesitar cuidados en su domicilio y un 20% requerirá dependencia continúa posterior a la fractura.

Las fracturas de cadera son más frecuentes en mujeres, con una relación mujer/varón de 3 a 1. La edad más frecuente de aparición es entre los 75 y 80 años. La incidencia de fractura de cadera aumenta con la edad, incrementándose exponencialmente a partir de los 50 años, su incidencia en personas menores de 35 años es de 2/100.000 y de 3000/100.000 en mayores de 85 años (81).

1.3.3. Fractura distal del radio

La fractura de tercio distal de radio es más frecuente en mujeres, con una relación mujer-varón de 4 a 1. En las mujeres estas fracturas son más frecuentes en la perimenopausia y su incidencia aumenta rápidamente tras la

menopausia para estabilizarse a los 65 años. En varones la incidencia permanece prácticamente constante con la edad. Este tipo de fractura sólo requiere hospitalización en menos del 20% de los casos, pero incrementan un 50% el riesgo de fractura de cadera (82,83).

1.4. Diagnóstico

Si bien la definición actual incide en el problema fundamental de la osteoporosis (mayor fragilidad ósea que conlleva a un incremento del riesgo de padecer fracturas), e integra las características estructurales de la enfermedad (cantidad y calidad ósea), no permite la correcta identificación del paciente, por lo que no es de utilidad en la práctica clínica.

Debido a ello, a lo largo de los años se han buscado, a través de herramientas diagnósticas, formas de identificar de manera objetiva a los pacientes con osteoporosis: desde los años 90 del siglo pasado, con la introducción de la **densitometría ósea (DXA)** (Figura 6) en la clínica diaria, tras establecer la O.M.S. sus criterios diagnósticos basados en estudios epidemiológicos de densidad mineral ósea (DMO) (Figura 8) (84); y la **ultrasonografía cuantitativa (QUS)** (Figura 7).

La técnica QUS se introdujo en el manejo de la osteoporosis para la valoración del estado esquelético en la enfermedad. El interés de su uso reside en el hecho de que no implica radiaciones ionizantes y puede proporcionar alguna información concerniente a la organización estructural del hueso además de la masa ósea. Se trata de un método de bajo coste y de escasas dimensiones, lo cual le permite ser fácilmente transportado de un lugar a otro. Además, su manejo es mucho más fácil que otras técnicas, por lo que no precisa de un entrenamiento y aprendizaje exhaustivo del operador.

Su valor se centra en la hipótesis de que las mediciones de QUS pueden aportar información no sólo de la densidad ósea, sino también de su estructura (85,86). Por ejemplo, los cubos de hueso trabecular tienen la misma densidad sea cual sea su orientación. Sin embargo, los valores de las mediciones

ultrasónicas difieren para las tres orientaciones, lo cual sugiere que reflejan algún componente estructural del hueso. Hay que reseñar que la información que aportan está referidas al componente mineral (cristales de hidroxapatita), pero no refleja la estructura de la matriz orgánica en sí.

Bases físicas de la ultrasonografía cuantitativa (QUS)

Este método usa ultrasonidos (US) de altas frecuencias en la gama de los 200-600 KHz. Las mediciones de hueso son obtenidas usando técnicas de transmisión en vez de pulso-eco (normalmente usada en los ecógrafos convencionales) debido a su naturaleza altamente atenuable. Un transmisor emite las ondas que atraviesan el hueso y son detectadas posteriormente por un receptor. Se emplean medidas de velocidad y atenuación. La atenuación de la onda de ultrasonido (BUA: Broad-band Ultrasound Attenuation), medida en dB/MHz, depende del material y las propiedades estructurales del medio a través del cual se propaga y de su modo de propagación. Cuanto más compleja es una estructura, más bloquea o atenúa el paso de una onda de sonido a su través. Así pues, el hueso normal tendrá una atenuación superior a la del hueso osteoporótico. La atenuación de los US se ve influida por la separación trabecular, la conectividad y la orientación. Presenta una estrecha correlación con el volumen óseo y la dureza del hueso. La velocidad de la onda (SOS: Speed of Sound), medida en m/s, permite evaluar la rapidez con la que pasa la onda de sonido de una superficie ósea a otra. Por tanto, los valores obtenidos corresponden al tiempo que tarda la onda de sonido en atravesar solamente el hueso. Cuanto mayor sea la conectividad o la complejidad de una estructura, mayor será la velocidad de la onda de US a través de su estructura. De esta forma, el hueso normal tendrá una velocidad superior a la del hueso osteoporótico. La velocidad del US proporciona un índice de la microdureza, las propiedades elásticas y la separación trabecular.

La atenuación de la onda de US y la velocidad disminuyen con la edad. La reducción de los valores de atenuación tras la menopausia es paralela a la disminución de la densidad vertebral.

Otra unidad de medición que ofrecen algunos aparatos QUS es el Stiffness ó QUI (Quantitative Ultrasound Index): se trata de un índice que relaciona mediante un algoritmo los anteriores parámetros (SOS y BUA). No refleja una propiedad biomecánica del hueso. Algún aparato ofrece unidades de DMO estimada, pero hay que saber que no se trata de una medición real como la que realizan otras técnicas (DXA o QCT), sino que es un índice de relación semejante al Stiffness.

La mayoría de los aparatos de QUS actualmente empleados realizan la medición en calcáneo, que es el sitio donde prevalece el hueso trabecular, si bien algunos realizan la medición en falange o en tibia.

Los modernos aparatos QUS ofrecen una precisión *in vitro* en un rango de 0.03-0.44 % para la medición SOS, 0.39-1.6 % para BUA y 0.73-1.9% para Stiffness, mientras que *in vivo* el coeficiente de variación a corto plazo aumenta considerablemente (1.29-8.99 % para BUA; 0.15-0.46 % para SOS y alrededor de un 2 -3 % para el Stiffness) (87-89).

Respecto a los valores de referencia, en España se realizó un estudio poblacional con QUS a cargo del Grupo de Investigación en Ultrasonidos y Metabolismo Óseo (GIUMO) de la SEIOMM, que estableció los valores de normalidad en nuestra población (2.610 sujetos) de los parámetros determinados por esta técnica (89). Es importante saber que los criterios de la OMS basados en la T-score para el diagnóstico de osteoporosis no pueden ser aplicados a las mediciones hechas con QUS (90,91).

Múltiples estudios han demostrado la validez de los QUS para discriminar entre sujetos sanos y osteoporóticos y predecir el riesgo de fracturas (88,92-96,). Esto junto a su bajo coste, nula radiación y transportabilidad, le convierte en la técnica ideal para realizar cribajes de los pacientes con riesgo de osteoporosis (92,97); sin embargo, la relativamente baja reproducibilidad de las mediciones ultrasónicas no permite utilizarlas para evaluar la respuesta al tratamiento farmacológico o para el seguimiento de pacientes. Se trata de la técnica idónea para el diagnóstico de mujeres con un riesgo máximo de fractura en un contexto en el que no se dispusiera de DXA o

cuando se busca una alternativa de coste inferior (áreas rurales, centros de internamiento, consultas ambulatorias), así como para valorar las características óseas en embarazadas o en sujetos a los que no se les puede realizar una densitometría, como ocurre en individuos con movilidad limitada.

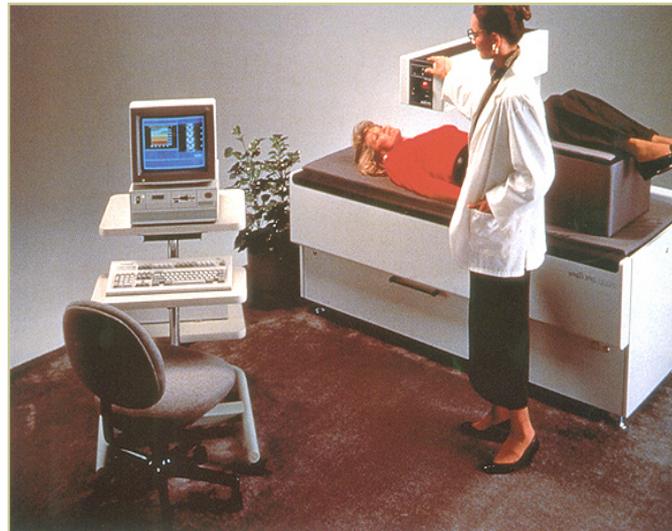


Figura 6. Densitometría ósea (DXA)

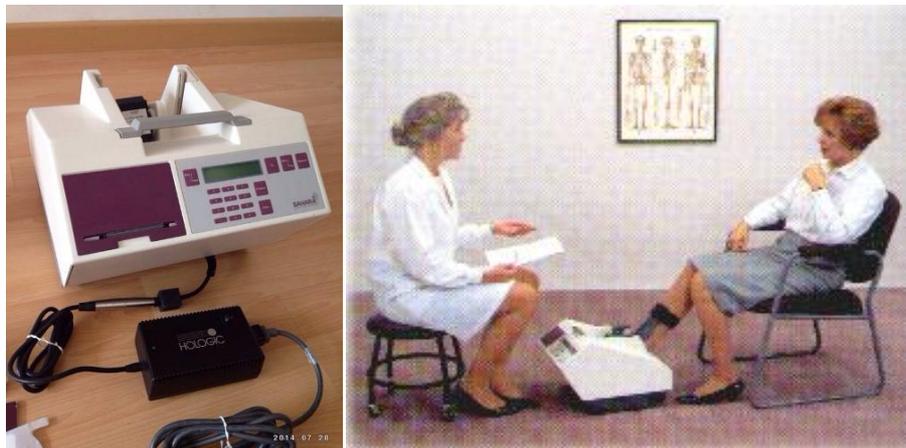


Figura 7. Ultrasonografía cuantitativa (QUS)

1.4.1. Diagnóstico de osteoporosis vs. riesgo de fractura

Los múltiples intentos por definir la osteoporosis no han hecho más que confundir al clínico, quien, en busca de una forma de identificar al paciente no encuentra más que diversos conceptos que definen distintos aspectos de la enfermedad, pero no la enfermedad en su integridad. Así, la que en su momento pareció la herramienta definitiva para el manejo de la osteoporosis, la densitometría ósea (Figuras 6 y 7), con sus criterios diagnósticos bien definidos basados en la T-score (98), pasó a ser cuestionada por su escasa sensibilidad para identificar a todos los pacientes con alto riesgo de fractura (lo cual, aunque de manera poco concreta, define a la osteoporosis) (54). Pacientes con baja DMO (y T-score en rango de osteoporosis) no se fracturaban, mientras que sí lo hacía una alta proporción de pacientes cuya T-score estaba en el rango de normalidad u osteopenia.

NORMAL	T-score > (-1)
OSTEOPENIA	T-score entre (-1) y (-2,5)
OSTEOPOROSIS	T-score < (-2,5)
OSTEOPOROSIS SEVERA O COMPLICADA	T-score < (-2,5) + fractura ósea

Figura 8. Criterios diagnósticos de osteoporosis por DXA.

De esta manera adquieren mayor relevancia otros aspectos clínicos que también tienen pujanza en el riesgo de fractura, y que forman parte de los llamados factores de riesgo de fractura (además de la DMO), como son, entre los más relevantes, la edad, los antecedentes personales y familiares de fractura, el bajo índice de masa corporal, o el tratamiento a largo plazo de altas dosis de corticoides. Así y paralelamente surgen los QUS, como técnica que probablemente mide aspectos cualitativos del hueso, y las múltiples "escalas de riesgo" que pretenden ponderar los factores de riesgo con el fin de,

objetivamente, señalar a aquellos pacientes con alto riesgo de fractura, y por tanto, con osteoporosis (99).

Hoy en día se prefiere este enfoque "multifactorial" hacia la valoración del riesgo de fractura, siendo la baja densidad mineral ósea un factor más; cierto que de gran peso, y aún herramienta estándar para establecer el diagnóstico de osteoporosis (100) pero no el único ni el que más (101). Por esta razón se idearon la escala FRAX® y la escala QFracture®.

1.4.2. La escala FRAX®

Fue creada en el año 2008 por el Prof. Kanis al frente de un grupo de investigadores de la Universidad de Sheffield, y bajo el auspicio de la O.M.S.

Su objetivo fue identificar y ponderar los factores de riesgo de fractura más relevantes, para lo cual se basaron en las cohortes poblacionales empleadas para diversos estudios epidemiológicos procedentes de Europa, América del Norte, Asia y Australia.

Mediante una fórmula matemática no publicada y oculta, y partiendo de los datos obtenidos de las anteriores cohortes, se creó una herramienta que permite calcular en un individuo el riesgo absoluto de fractura osteoporótica en los 10 años siguientes (102), basándose en una serie de datos clínicos, y pudiéndose usar o no el valor de la DMO en cuello femoral. Se identificaron siete factores de riesgo clínico (fractura previa por fragilidad, historia familiar de fractura de cadera, tabaquismo, uso de corticosteroides sistémicos, consumo excesivo de alcohol, índice de masa corporal, y la artritis reumatoide), que, además de la edad y el sexo, contribuyen a la fractura de riesgo de forma independiente de la DMO (54). La herramienta provee la probabilidad a 10 años de cualquier tipo de fractura osteoporótica (*Major osteoporotic fracture*) o de fractura de cadera (*hip fracture*).

Dicha herramienta de cálculo es de fácil acceso (está en la web, a disposición general y gratuita -<http://www.shef.ac.uk/FRAX> -), y de rápida y

simple ejecución (Figura 9). Sin embargo, la herramienta ha obtenido críticas por parte de investigadores que consideran que no tiene en cuenta la DMO en columna, de afectación distinta y más frecuente que la de cuello femoral (incluso se señala que la DMO en esta localización es menos predictiva del riesgo de fractura de cadera que la DMO de cadera total); o que no se valoran factores de riesgo importantes (como la frecuencia de caída o la ingesta de calcio); o que los que se valoran no se hace adecuadamente (el número de fracturas previas no se tienen en cuenta, ni las dosis y tiempo de tratamiento glucocorticoideo), o que presenta sesgos poblacionales, que tienen su origen en las propias cohortes empleadas como base de datos, tal y como se observó en estudios realizados en poblaciones de distintos países, entre ellas la española (103,104), motivo por el cual los propios autores recomendaron ser cautelosos a la hora de interpretar sus resultados en poblaciones locales o cohortes de estudios clínicos (105). Incluso algunos estudios demostraron que, con menos ítems (edad, DMO y fractura previa/fractura vertebral previa), la predicción del riesgo era semejante (106,107). Este debate sobre su utilidad, que se inició pronto (108,109) se ha mantenido hasta la actualidad (110,112).

país: **España** Nombre/ID: [Sobre los Factores de riesgo](#)

Cuestionario:

- Edad (entre 40-90 años) o fecha de nacimiento
Edad: Fecha de Nacimiento: A: M: D:
- Sexo Hombre Mujer
- Peso (kg)
- Estatura (cm)
- Fractura previa No Sí
- Padres con Fractura de Cadera No Sí
- Fumador Activo No Sí
- Glucocorticoides No Sí
- Artritis Reumatoide No Sí
- Osteoporosis secundaria No Sí
- Alcohol, 3 o más dosis por día No Sí
- DMO de Cuello Femoral
T-Score

IMC: 20.8
The ten year probability of fracture (%)
con DMO

Mayor osteoporotic	18
Hip fracture	7.8

Figura 9. La escala de riesgo FRAX®.

1.4.3. La escala QFracture®

Con posterioridad, se publicó otro algoritmo (cuyo modelo matemático es público, a diferencia del de FRAX®) para la estimación del riesgo individual de fractura de cadera u osteoporótica a 10 años: *la escala QFracture®* (113). Realizada a partir de una amplia cohorte (1.183.663 mujeres y 1.174.232 varones entre 35 y 85 años) del Reino Unido, se identificó una amplia serie de variables altamente predictivas e independientes asociadas al riesgo de fractura (edad, sexo, raza, peso, talla, consumo de tabaco y alcohol, diabetes, antecedentes familiares de fractura, necesidad de cuidados, antecedentes de fractura de muñeca, vértebras, cadera u hombro, historia de caída, demencia, cáncer, asma o EPOC, enfermedad isquémica cerebral o coronaria, enfermedades hepáticas o renales crónicas, Parkinson, artritis reumatoide o lupus, malabsorción, enfermedades endocrinas, epilepsia o tratamiento anticomicial, tratamiento antidepresivo, glucocorticoides, y terapia hormonal sustitutiva o estrógenos). La herramienta está también disponible de manera general y gratuita en internet (www.qfracture.org) (Figura 10).

Comparados con FRAX®, los estadísticos de contraste resultaron similares o mejores con QFracture®. Varía un poco el rango de edad para el que son aplicables (QFracture® es válido entre los 30 y 85 mientras que FRAX® lo es para 40-90 años). Otra diferencia es que QFracture® fue validada con una amplia y representativa cohorte de un solo país (Reino Unido), mientras que FRAX® lo fue a partir de diferentes cohortes de ensayos clínicos o estudios prospectivos en diferentes momentos temporales. QFracture®, además, recoge factores de riesgo no recogidos en FRAX® (algunos de importancia, como las caídas), o lo hace más detalladamente (cantidad de consumo de tabaco y alcohol, tipo de terapia hormonal sustitutiva), y recoge los antecedentes de fractura de manera más específica.

La mayor cantidad de datos clínicos recogidos permite una valoración más individualizada del riesgo de fractura. Además, no precisa de medición de DMO (no siempre disponible, especialmente en Atención Primaria). Sin embargo, se trata de una herramienta sólo validada en el Reino Unido, y

requiere de una calibración o ajuste en poblaciones del resto de países. Esto último es de gran peso en la comunidad científica a la hora de decantarse por una u otra escala de riesgo, en perjuicio de QFracture®.

ClinRisk Welcome to the QFracture®-2012 risk calculator: <http://qfracture.org>

Reset Information Publications About Copyrights Contact Us Algorithm Software

About you

Age (30-99):

Sex: Male Female

Ethnicity:

Clinical information

Smoking status:

Alcohol status:

diabetes:

Do either of your parents have osteoporosis/hip fracture?

Do you live in a nursing or care home?

Have you had a wrist spine hip or shoulder fracture?

History of falls?

Dementia?

Cancer?

Asthma or COPD?

Heart attack, angina, stroke or TIA

Chronic liver disease?

Chronic kidney disease?

Parkinson's disease?

Rheumatoid arthritis or SLE?

Malabsorption eg Crohn's disease, ulcerative colitis, coeliac disease, steatorrhea or blind loop syndrome?

Endocrine problems eg thyrotoxicosis, hyperparathyroidism, Cushing's syndrome?

Epilepsy or taking anticonvulsants?

Taking antidepressants?

Taking steroid tablets regularly?

Taking oestrogen only HRT?

Leave blank if unknown

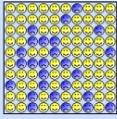
Body mass index

Your results

Your risk of having any osteoporotic (i.e. hip, wrist, shoulder or spine) fracture or hip fracture alone within the next 10 years is:

Hip, wrist, shoulder or spine fracture	26%
Hip fracture	11.3%

In other words, in a crowd of 100 people like you, 26 will develop osteoporotic fracture of hip, wrist, shoulder or spine within the next 10 years. Similarly, 11 will develop hip fracture within the next 10 years. This is represented by the smileys below.

 fracture of hip, wrist, shoulder or spine

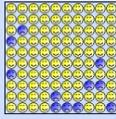
 hip fracture

Figura 10. Escala de riesgo QFracture®

Las principales críticas a estos modelos de valoración del riesgo de fractura van dirigidas a su uso como herramienta para establecer criterios de indicación de tratamiento o de evaluación densitométrica. Se han propuesto por parte de los propios autores unos puntos de corte de riesgo absoluto del 20% para fracturas osteoporóticas mayores y del 3% para fractura de cadera, lo cual ha sido aceptado por la mayoría de las sociedades científicas específicas (114-117).

No obstante, teniendo conocimiento de los pro y los contra de estas escalas de valoración del riesgo de fractura de un paciente, se pueden usar como apoyo o guía en la toma de decisiones, tales como la realización de densitometría, que tiene un alto peso específico como factor riesgo de fractura y sigue siendo la herramienta diagnóstica de osteoporosis (100) o la indicación de tratamiento, sin perder nunca de vista el buen juicio clínico, que debe primar en las decisiones.

1.5. Lesión medular

1.5.1. Mecanismo de la lesión vértebro-medular

Aproximadamente un 14% de las fracturas vertebrales cursan con lesión de la médula espinal (118, 124) (Figura 11). La mayoría de las veces como resultado de traumatismos directos o indirectos de la columna. En ocasiones, en torno a un 10%, la lesión medular cursa sin evidencia de signos radiológicos de lesión o patología vertebral (118). Este tipo de lesiones suele ocurrir en individuos con canal vertebral estrecho o con cambios degenerativos, y también es más frecuente en niños debido a la mayor flexibilidad de la columna vertebral (121).



Figura 11. Fractura vertebral con afectación de la médula

La mayoría de las lesiones de la columna vertebral afectan a una sola vértebra. Sin embargo, en un 8-17% de los casos se producen fracturas en niveles múltiples, soliendo acontecer en traumatismos severos y en

asociaciones con lesiones vertebrales de la columna torácica media y superior. Por ello, cuando se identifica una fractura vertebral a cualquier nivel se debe examinar la totalidad de la columna.

Las lesiones de la columna raramente son causadas por traumatismos directos. La mayoría resultan de fuerzas combinadas que originan movimientos violentos de la cabeza y el tronco (125). La magnitud y la dirección de las fuerzas traumáticas determinan el tipo y la extensión de la lesión ósea y ligamentosa.

- 1) *Lesiones cervicales: la región cervical es más vulnerable a los traumatismos que otras áreas de la columna debido a su limitada estabilidad mecánica y a su mayor movilidad (121, 125). Las lesiones vertebrales en esta localización originan lesión neurológica con relativa frecuencia (40% aproximadamente). Las fuerzas que causan más frecuentemente lesión vertebral en la columna cervical son: flexión, compresión vertical y extensión (124). Estas pueden ir acompañadas y modificadas por fuerzas de rotación, flexión lateral o ambas.*
- 2) *Lesiones tóracolumbares: la caja torácica proporciona gran estabilidad a la columna torácica, por ello generalmente las lesiones vertebrales a este nivel se producen por un traumatismo muy intenso. Las lesiones torácicas son menos frecuentes que las cervicales, pero cuando se producen suelen ser lesiones completas debido a la violencia del trauma requerido para lesionar la columna torácica, al menor diámetro del canal vertebral a este nivel, y a la menor vascularización, ya comentada, existente en esa región (121). El lugar más frecuente es la unión tóraco-lumbar (D12-L1). Los mecanismos básicos de lesión vertebral y ligamentosa son similares a los de la columna cervical: flexión (acuñamiento de la región anterior), flexión-rotación, compresión vertical (fracturas estallido), flexión-distracción (fractura horizontal de Chance o “del cinturón de seguridad”) y fuerzas de cizallamiento (golpes directos) (118, 124, 125). La lesión neurológica es generalmente incompleta en la región lumbar, debido en parte al mayor aporte vascular y al mayor diámetro del canal vertebral; además por debajo de L1-L2 no hay*

médula espinal y la cola de caballo es menos sensible al trauma que la médula .

1.5.2.Fisiopatología de la lesión medular

La médula espinal se lesiona cuando los ligamentos, músculos y estructuras óseas que la rodean no son capaces de absorber la energía del traumatismo; pudiendo dañarse directamente por la fuerza inicial del trauma o indirectamente por el impacto de fragmentos óseos o discales desplazados.

La fisiopatología de la lesión medular depende del tipo de lesión ósea y de la intensidad del trauma. Sin embargo, no existe relación entre el grado de lesión ósea y el déficit neurológico. Así podemos encontrar lesiones medulares completas sin evidencia de lesión ósea y también pueden existir grandes fracturas-luxaciones con mínima o nula repercusión neurológica (118).

Independientemente de la lesión ósea, la transmisión de la energía del traumatismo a la médula espinal produce una afectación del parénquima medular con microhemorragias en la sustancia gris central y pérdida de la conducción nerviosa en la sustancia blanca adyacente; esta lesión inicial de la neuronas y axones producida por la deformidad física de la médula como consecuencia del trauma inicial es lo que constituye la lesión primaria (118). Sin embargo, tras ella se produce una pérdida de gran número de axones como consecuencia de una serie de eventos fisiopatológicos desencadenados por el daño inicial y que están constituidos por una cascada bioquímica que desestabiliza la membrana del axón con un patrón progresivo e irreversible de degeneración quística medular y neurolisis; es lo que se denomina lesión secundaria (126).

Hay varias teorías de cómo progresa la lesión medular espinal (LME) (vascular, neuronal, mixta) (121, 125). Los cambios patológicos se originan dentro de un ambiente de isquemia donde se produce una deplección del adenosín trifosfato, que conduce a una inactivación del calcio dependiente del

adenosín trifosfato con un flujo inadecuado de iones calcio (pérdida del calcio extracelular con aumento del intracelular), que a su vez promueve la activación de la fosfolipasa A2 con liberación del ácido araquidónico de la membrana fosfolipídica, generación de radicales libres y peroxidación de los lípidos de las membranas neuronales, originando una degradación de la misma (121, 126-139).

La lesión primaria origina una alteración del tono autonómico con pérdida de la autorregulación vascular e hipotensión arterial, que a su vez producen mayor isquemia en el área de lesión. Además se produce una respuesta inflamatoria modulada por la migración de leucocitos polimorfonucleares que, junto con la generación de radicales libres, contribuye a una mayor necrosis neuronal y edema (126, 138, 139). Es, en esta cadena de procesos químicos, donde la investigación actual sobre salvación medular trata de minimizar los efectos deletéreos de esta lesión secundaria (140-155).

1.5.3. Consecuencias de la lesión de médula espinal

Los efectos inmediatos de una LME completa incluyen la pérdida de la capacidad funcional de la médula por debajo del nivel lesional, lo que se traduce en un déficit motor y de sensibilidad a partir de dicho nivel. Además de generar estos cambios tan sustanciales para el individuo, produce también parálisis del funcionamiento de la vejiga e intestino lo que cursa con retención urinaria e íleo paralítico. Y todo ello en el marco de un shock neurogénico que produce hipotensión y bradicardia. Realmente la LME afecta a todos los sistemas del organismo generando complicaciones específicas cuyo conocimiento es esencial para el cuidado de estos pacientes.

En la fase inicial se produce lo que se denomina shock espinal caracterizado por arreflexia y flaccidez infralesional. Se traduce en la pérdida de la actividad refleja después del traumatismo medular. Suele durar unos días o semanas y su presencia indica que la función medular depende del control superior (118, 121, 125). Una vez pasa la fase de shock espinal aparece la

espasticidad y se puede encontrar hiperreflexia y clonus. La aparición de reflejos, hipertonía, hiperreflexia y clonus, una vez cesa el shock espinal, sin acompañarse de movimiento voluntario, indica que hay una desconexión de la médula espinal con los centros superiores y que ésta se encuentra funcionando por automatismo (118).

1.5.4. Investigaciones actuales sobre lesión medular

En la LME, el daño tisular y la pérdida funcional son en general irreversibles. Independientemente de la naturaleza de la lesión, la muerte celular ocurre en horas, mientras que los procesos secundarios ya mencionados se desarrollan después de varios días y semanas de producirse la lesión. De esta manera, una intervención precoz es de crucial importancia para una mejor evolución clínica. En la LME aguda, el primer objetivo debería ser frenar la cascada de la lesión secundaria, con el objeto de limitar el daño tisular e interrumpir o revertir la disfunción sensitivo-motriz. El segundo objetivo se centra sobre la rehabilitación y estabilización de las consecuencias de la lesión, así como la activación de los circuitos neuronales residuales mediante el entrenamiento. El tercer objetivo se encuentra aún en fase experimental e involucra a la capacidad de regeneración axonal mediante diferentes intervenciones.

Con la visión de estos tres objetivos, se deduce la existencia de varios frentes de investigación abiertos que buscan salvar la médula, reactivarla o regenerarla respectivamente.

- 1) Opciones de salvación medular: la opción terapéutica usada extensivamente en todos los centros que tratan LME agudas es, sin lugar a dudas, los esteroides. Con el desarrollo de los llamados NASCIS (National Acute spinal Cord Injury Study) (140-143) se logró probar cierta efectividad en el empleo de altas dosis de metilprednisolona administrada en las primeras horas tras la lesión. El último estudio, NASCIS III, publicado en el año 1997, logró establecer una pauta*

específica de administración en cuanto a dosis e intervalos de tiempo (30 miligramos/kilogramo de peso corporal en un bolo por vía parenteral y 5.4 miligramos/kilogramo de peso/hora a infundir por la misma vía en 24 horas si la administración es en las tres primeras horas tras la lesión o a pasar en 48 horas si se administra en las 8 primeras horas tras la lesión) (142). Sin embargo, han surgido algunos estudios en contra de los trabajos de Bracken, cuestionando la efectividad del uso de los esteroides (157-49). Por otro lado, la administración de gangliósidos dentro de las 72 horas tras la lesión en pacientes con LME aguda ha determinado ciertas mejorías neurológicas significativas (149), motivo por el que se sigue investigando al respecto. Otra línea de trabajo se ha establecido en torno al empleo de antagonistas de los receptores opiodes, al detectárseles cierto efecto neuroprotector tras la LME. Sin embargo, los resultados no han sido suficientemente significativos hasta ahora (141, 160, 161). Finalmente, los antagonistas de los receptores del N-metil-D-aspartato se han considerado como factores influyentes en la salvación de la LME, pero sus efectos secundarios han obligado a no considerarlos por ahora como agentes terapéuticos (152, 153).

- 2) *Opciones de reactivación medular: en estos momentos donde más centrados se encuentran los esfuerzos investigadores es en la reactivación de aquellos elementos neuronales que han escapado a la lesión medular. En esta línea se ha observado como el entrenamiento repetido de la marcha en pacientes con lesión medular puede prevenir la pérdida de las conexiones espinales no lesionadas en los mismos. Además, las fibras descendentes preservadas tras la LME pueden tener nuevas conexiones útiles funcionales. El entrenamiento en las técnicas denominadas con el anglicismo treadmill, se ha demostrado favorecedor de este proceso (162-166).*
- 3) *Opciones de regeneración medular: recientemente se ha informado de tres nuevas y prometedoras terapias para estimular la regeneración de la médula espinal: transplantes de células madre o pluripotenciales, vacunaciones terapéuticas y desmielinización terapéutica. Con respecto al trasplante celular, se ha descrito el empleo de células madre*

embrionarias, que al ser tratadas con ácido retinóico se convierten en células oligodendrogliales, astrocitos y un 10% en neuronas (167, 168). También se ha estudiado el empleo de células gliales del bulbo olfatorio que tienen capacidad de crecimiento durante toda la vida. Ramón-Cueto et al (169-171) demostraron que estas células transplantadas a la médula espinal facilitaron el crecimiento de axones centrales a través de puentes celulares de Schwann y permitieron la regeneración funcional de la médula seccionada en las ratas. Un estudio reciente determina que las células gliales del bulbo olfatorio pueden obtenerse del bulbo olfatorio humano (172). La vacunación de animales con médula espinal homogénea estimuló la regeneración y mejoró la recuperación motora en el ratón tras una hemisección medular (168, 173). La hipótesis se basa en que la médula espinal homogénea estimulará la creación de anticuerpos contra los múltiples factores inhibitorios del crecimiento que se desarrollan tras la LME. Recientemente Hauben et al (174, 175) informaron que la desmielinización inmunológica mejora la recuperación neurológica en animales. De hecho, varios autores (176, 177) han empleado la radiación-x (de 2 a 20 Gray) en animales para producir desmielinización y promover la regeneración. El concepto de la desmielinización inmunológica seguida por el trasplante celular es un abordaje terapéutico importante y prometedor (178, 179).

A pesar de todas estas esperanzadoras opciones, es lógico comprender que aún se encuentran en fases experimentales por lo que persiste la imposibilidad de curar la lesión medular. Por ello, las medidas más efectivas en la actualidad deben ir encaminadas a la prevención de la misma.

1.5.5.Lesión medular: definición y clasificación.

Clasificación ASIA/IMSOP

1.5.5.1. Definición de conceptos

La LME es la alteración o pérdida de la función motora y/o sensitiva como consecuencia de un daño en los elementos neurales en el canal espinal (180).

La LME afecta a la conducción de las señales sensitivas y motoras a través del lugar(es) de la lesión(es). Mediante un examen sistemático de los dermatomas y miotomas uno puede determinar los segmentos medulares afectados por la LME. De tal examen pueden generarse varias medidas del daño neurológico: nivel neurológico, nivel sensitivo, nivel motor (ambos en lado derecho e izquierdo), puntuación sensitiva (táctil y dolorosa), puntuación motora y zonas de preservación parcial.

El manejo efectivo del paciente con una LME aguda depende de una adecuada exploración clínica y clasificación de la lesión neurológica y valoraciones radiológicas detalladas de la lesión de la columna vertebral (69). La clasificación más útil está basada en la valoración del daño neurológico funcional que se determina por la exploración clínica más que por otros criterios como los patológicos, electrofisiológicos o radiológicos.

Una valoración clínica y radiológica correcta permite un plan racional del tratamiento, lo que a su vez determina una mejoría del pronóstico.

A principios de los años 90, la American Spinal Injury Association (ASIA) convino una reunión de consenso de lo más representativo de las diferentes disciplinas involucradas en el manejo de pacientes con LME aguda, de diferentes países. En 1992 la ASIA junto con la International Medical society of Paraplegia (IMSOP) publicaron el "International Standars for Neurological and Functional Classification of Spinal Cord injury" (180). Esta nueva clasificación ASIA/IMSOP ha constituido una considerable mejoría y debería ser usada por todos los médicos que manejen lesiones medulares.

Los nuevos estándares de la clasificación ASIA/IMSOP mejoran la capacidad para distinguir entre lesiones completas e incompletas. La distinción entre ambos tipos de lesiones es crucial a la hora de establecer un plan terapéutico y predecir la evolución.

La primera intención de esta clasificación es la de definir y distinguir claramente todos los conceptos relacionados, acotando el empleo de algunos.

- 1) *Tetraplejia: preferida a cuadriplejia, se refiere a la alteración o pérdida de la función motora y/o sensitiva en los segmentos cervicales de la médula espinal, debido a un daño de los elementos neurales en el canal espinal. La tetraplejia ocasiona una alteración de la función en los brazos, así como en el tronco, piernas y órganos pélvicos. No se incluyen lesiones del plexo braquial o daños en nervios periféricos fuera del canal neural.*
- 2) *Paraplejia: este término se refiere a la alteración o pérdida de la función motora y/o sensitiva en los segmentos dorsal, lumbar o sacro (pero no cervical) de la médula espinal, secundaria a un daño de los elementos neurales dentro del canal espinal. Con la paraplejia la función de los brazos está conservada, pero dependiendo del nivel de lesión, el tronco, piernas y órganos pélvicos pueden estar involucrados. El término se usa en referencia a la cauda equina y lesiones del cono medular, pero no para las raíces del plexo lumbosacro o lesiones de nervios periféricos fuera del canal neural.*
- 3) *Cuadriparesia y paraparesia: el uso de estos términos se ha abandonado ya que describen lesiones incompletas de forma imprecisa. Además la escala de discapacidad de la ASIA permite una aproximación más precisa.*

1.5.5.2. Niveles de lesión medular

En un intento de unificar la terminología y descripciones de los enfermos afectos de una LME, la clasificación ASIA/IMSOP propone la definición de una serie de niveles que nos permiten una aproximación más racional, coherente y unificada al paciente: nivel neurológico, nivel sensitivo y nivel motor. Para lograr una aproximación más cómoda a estos niveles, se emplea una hoja exploratoria (Figura 12) para el registro de los datos exploratorios.

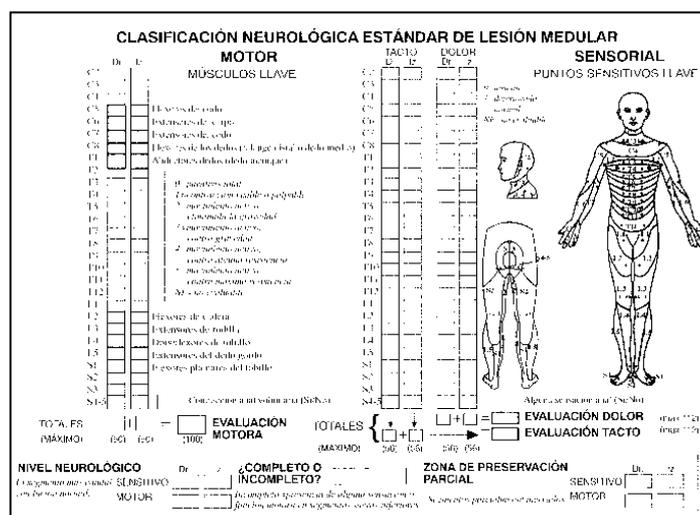


Figura 12. Diagrama para el registro de los datos exploratorios de la clasificación ASIA/IMSOP (180-183).

El “nivel neurológico” se refiere al segmento más caudal de la médula espinal con sensibilidad y función motora normal en ambos lados del cuerpo. De hecho, los segmentos en los cuales la función se encuentra normal, a menudo difieren a ambos lados del cuerpo y en términos de valoración sensitiva y motora. Así, pueden identificarse cuatro segmentos diferentes en el nivel neurológico: sensitivo derecho, sensitivo izquierdo, motor derecho y motor izquierdo. En casos como éste, está fuertemente recomendado que cada uno de estos segmentos sea registrado separadamente y que no se use un nivel individual, ya que este puede llevar a confusión (182). Cuando el término de “nivel sensitivo” se usa, este se refiere al segmento más caudal de la médula

espinal con función sensitiva normal en ambos lados del cuerpo; el “nivel motor” es igualmente definido con respecto a la función motora. Estos niveles son determinados mediante examen neurológico de: un punto sensitivo llave en cada uno de los 28 dermatomas del lado derecho y los 28 dermatomas del lado izquierdo del cuerpo, y un músculo llave en cada uno de los 10 miotomas del lado derecho y 10 miotomas del lado izquierdo del cuerpo (180-182). La fuerza de cada músculo se gradúa de acuerdo con una escala de 6 puntos (184-187) (Tabla 1).

El término “zona de preservación parcial” se usa sólo con lesiones completas, y se refiere a aquellos dermatomas y miotomas caudales al nivel neurológico que permanecen parcialmente inervados. El segmento más caudal con alguna función sensitiva y motora define la existencia de una zona de preservación parcial (180, 182, 183). Este segmento deberá ser registrado en un esquema tanto para la función motora como sensitiva bilateral.

Tabla 1. Valoración muscular empleada en la clasificación ASIA/IMSOP (184-187).

Puntuación	Correspondencia muscular
0	Parálisis total
1	Contracción palpable o visible
2	Movilidad activa con rango completo de movilidad eliminando la gravedad
3	Movimiento activo, completando el arco de movimiento contra la gravedad
4	Movimiento activo completando el arco de movimiento contra moderada resistencia
5	Normal: movimiento activo completando el arco de movimiento contra resistencia completa
5*	Normal: movimiento activo, con arco completo contra suficiente resistencia para ser considerado normal si los factores inhibitorios identificados no están presentes

Por otro lado, se define el “nivel esquelético” como el nivel en el cual, mediante estudio radiográfico, se encuentra el mayor daño vertebral .

La obtención de los distintos niveles mediante la exploración física, siguiendo las indicaciones de la clasificación de la ASIA/IMSOP permite la obtención de unas puntuaciones cuya utilidad es la de monitorizar la evolución individual de cada paciente y comparar diferentes pacientes en el mismo centro o en distintos centros. De esta forma se distingue la puntuación sensitiva y motora: puntuación numérica que refleja el grado de déficit neurológico asociado con la LME .

Una de las aportaciones más importantes que ha realizado la clasificación de la ASIA/IMSOP es la distinción de la complejidad de la lesión medular, factor este de gran valor a la hora de establecer el pronóstico (180, 182, 183).

- 1) Lesión incompleta: si se encuentra preservación parcial de la función sensitiva y/o motora por debajo del nivel neurológico e incluye los segmentos sacros más bajos, la lesión se define como incompleta. La sensibilidad sacra incluye sensibilidad en la unión anal mucocutánea, así como sensibilidad anal profunda. El test de función motora es la presencia de contracción voluntaria del esfínter anal externo al examen digital.
- 2) Lesión completa: este término se usa cuando hay una ausencia de función motora y sensitiva en los segmentos sacros más bajos (188).

El pronóstico de recuperación neurológica es bastante mejor en lesiones incompletas que en completas, en todos los niveles de médula espinal (121, 189). Sin embargo, incluso lesiones medulares completas tienen algún potencial de recuperación. La mayoría de las grandes series de LME agudas han mostrado un pequeño porcentaje de casos inicialmente completos (usualmente un 1-2%) con recuperación significativa de la función medular distal (121, 190). Se suele criticar que estas recuperaciones se deben a errores en el diagnóstico inicial debido a la presencia de factores anómalos (alcohol, drogas, sedación, shock espinal, poca colaboración o traumatismo cráneo-encefálico asociado). Sin embargo, hay autores que siguen considerando ese

1-2% de recuperación de pacientes completos en ausencia de los factores citados (121).

1.5.5.3. Escala de discapacidad de la ASIA

Otra de las aportaciones que la clasificación ASIA/IMSOP presenta es la modificación y desarrollo de la escala de Frankel (121, 188, 191), en la que se intenta una aproximación de los niveles y características de la lesión medular a sus repercusiones funcionales. La actual escala de discapacidad de la ASIA se expone en la tabla 2 (180, 182, 183).

Tabla 2. Escala de discapacidad de la ASIA (modificada de Frankle) (180, 182, 183).

Grados de discapacidad	Tipo de lesión
A	Completa: no hay función motora o sensitiva preservada en los segmentos sacros S4-S5.
B	Incompleta: está preservada la sensibilidad pero no la motilidad por debajo del nivel neurológico e incluye los segmentos sacros.
C	Incompleta: la función motora está preservada por debajo del nivel neurológico y más de la mitad de los músculos llave por debajo del nivel neurológico tienen un grado muscular de menos de 3 (grados 0-2).
D	Incompleta: la función motora está preservada por debajo del nivel neurológico y al menos la mitad de los músculos llave por debajo del nivel neurológico tienen un grado muscular mayor o igual a 3 (por ejemplo: su traducción funcional es que camina).
E	Normal: función sensitiva y movilidad normales.

1.5.5.4. Síndromes clínicos

De acuerdo con las características que se objetivan en la exploración clínica que se realiza mediante las indicaciones de la ASIA/IMSOP, se pueden establecer una serie de síndromes clínicos (121, 180, 182, 183) (Figuras 13a, 13b, 13c, 13d y 13 e):

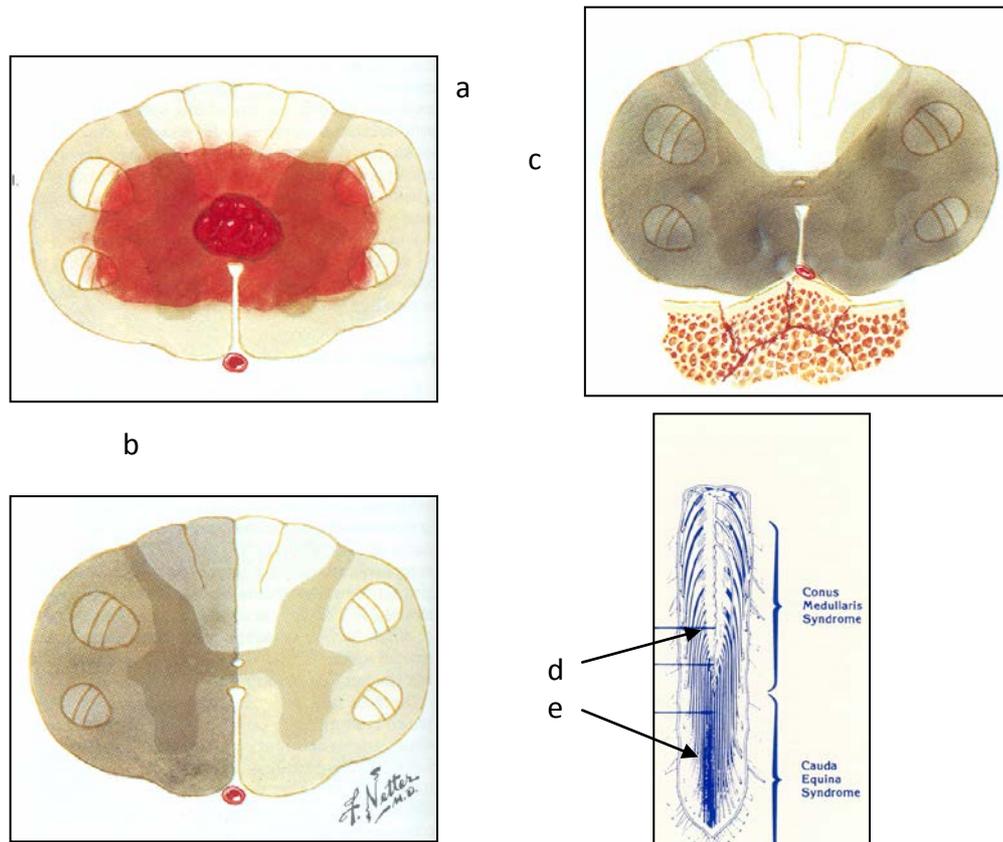


Figura 13. Síndromes clínicos de afectación medular: 13.a síndrome centromedular; 13.b síndrome de Brown-Séquard; 13.c síndrome medular anterior; 13.d síndrome de cono medular y 13.e síndrome de cola de caballo.

- 1) Síndrome centro-medular: una lesión que ocurre casi exclusivamente en la región cervical. Produce preservación de la sensibilidad sacra y una mayor debilidad en las extremidades superiores que en las inferiores.
- 2) Síndrome Brown-Séquard: o hemisección medular, es una lesión que produce una relativamente mayor pérdida motora y propioceptiva

- ipsilateral y pérdida de sensibilidad al dolor y la temperatura contralateral.
- 3) Síndrome medular anterior: una lesión que produce una variable pérdida de función motora y de sensibilidad al dolor y temperatura con preservación propioceptiva.
 - 4) Síndrome de cono medular: lesión de la médula sacra (cono) y raíces lumbares en el canal espinal, la cual generalmente determina una vejiga, intestino y miembros inferiores arrefléxicos. Los segmentos sacros ocasionalmente pueden presentar reflejos, por ejemplo bulbocavernosos y reflejo miccional.
 - 5) Síndrome de cola de caballo: lesión en raíces nerviosas lumbosacras dentro del canal neural, generando arreflexia en vejiga, intestino y miembros inferiores.

1.5.5.5. Valoración funcional

Como es fácil de entender, el objetivo final del tratamiento rehabilitador del lesionado medular es conseguir la máxima capacidad funcional de acuerdo con el nivel y grado de su LME. Esta capacidad funcional exige algún instrumento que permita su valoración y monitorización. Durante muchos años se han estado empleando, en ausencia de otras herramientas más específicas, escalas de valoración funcional generales. Sin lugar a dudas, la más empleada, por sus características de validez, sensibilidad y quizás menos, de especificidad, ha sido el la FIM (Functional Independence Measurement). Se trata de la escala funcional más ampliamente aceptada en la comunidad rehabilitadora. Consta de 18 ítems que cubren aspectos funcionales permitiendo la monitorización de los progresos de los pacientes (192-194). Sin embargo, este instrumento no abarca algunos de los aspectos característicos de los lesionados medulares y sí otros que quedan fuera de las posibilidades de muchos de estos enfermos (por ejemplo aspectos específicos relacionados

con la marcha o con el control urinario). Si bien existen trabajos como el de Dijkers et al (192), dirigidos a conseguir su adaptación a la lesión medular, sus objetivos no se cumplen totalmente.

En 1997 Catz et al (195) publicaron un trabajo acerca de lo que denominan como Spinal Cord Independence Measure bajo el acrónimo de SCIM. Se trata de una nueva escala de discapacidad desarrollada específicamente para pacientes con LME, en un intento de realizar mediciones funcionales en los parapléjicos y tetrapléjicos de forma más sensible a los cambios. Esta escala incluye áreas funcionales de: autocuidado, respiración y manejo de esfínteres, y movilidad. Cada área se puntúa de acuerdo a su peso proporcional en las actividades generales del paciente. La puntuación final oscila de 0 a 100 (Anexo 1). Estos autores desarrollaron un estudio para determinar la capacidad del SCIM y su sensibilidad a los cambios funcionales en pacientes afectados de LME, comparándolo con el FIM (196). En el mismo lograron concluir que el SCIM es una escala de discapacidad fiable y más sensible a los cambios funcionales en la LME que el propio FIM. En trabajos posteriores de los mismos autores (197-199) se han confirmado estas características, y se ha procedido incluso a la incorporación de algunas modificaciones en un intento de mejorar la escala. Aún tiene pendiente su validación y adaptación transcultural, pero se ha constatado su gran capacidad y utilidad para la determinación de la funcionalidad del lesionado medular. Por este motivo es una herramienta que se emplea cada vez más en las ULM para la cuantificación de los progresos de los pacientes.

1.5.6.LA LESIÓN MEDULAR EN ESPAÑA

1.5.6.1. Los grandes centros

No existen referencias sobre las particularidades del tratamiento de los pacientes afectados de una LME en España hasta mediados del siglo XX. Sin embargo no es descabellado el plantearse una similitud con el resto de los

países, tanto en la trayectoria pesimista como en el desinterés médico y social por la suerte de estos enfermos.

El primer centro de lesiones medulares en España, el Institut Fundació Guttman (Figura 14), fue fundado en 1965 en Barcelona por el señor Guillermo González, ex paciente tetrapléjico de Stoke Mandeville. Este centro fue instalado en un hospital en ruinas para enfermedades venéreas, que fue cedido por el Gobierno en usufructo al Sr. González y que tuvo que ser completamente reconstruido con el objeto de hacer un centro autónomo para lesionados medulares. El director del Centro fue hasta hace pocos años (1997) el Dr. Miguel Sarrias Domingo, cirujano ortopeda y antiguo discípulo de Stoke Mandeville. Estaba dotado de quirófano, equipo de radiología, laboratorio y todos los medios para el tratamiento inmediato y a largo plazo, incluyendo medios educacionales, recreativos y deporte.

A partir de entonces se fueron creando pequeñas unidades en Madrid, en Barcelona en el Hospital Vall d'Hebrón y posteriormente en el Hospital de la Fe de Valencia, esta última a cargo del Dr. Vicente Forner, antiguo colaborador de Guttman. El 7 de junio de 1974 fue inaugurado el Hospital Nacional de Paraplégicos de Toledo (HNPT), en cuyo asesoramiento colaboró Guttman y que durante muchos años sirvió como centro de referencia a gran parte del país en el tratamiento de la LME (Figura 15).

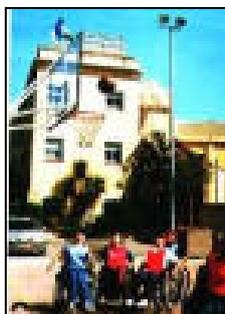


Figura 14. Institut Guttman de Barcelona en su primer emplazamiento cercano a la avenida Meridiana de esa ciudad.



Figura 15. Hospital Nacional de Paraplégicos de Toledo, situado en la Finca La Peralada, a las afueras de la ciudad.

1.5.6.2. Unidades de Lesionados Medulares

Tanto el Institut Guttmann, en sus antiguas instalaciones de la Meridiana de Barcelona y en las recientemente inauguradas en Badalona, próximas al Hospital Germán Trías i Pujol, como el HNPT han constituido durante muchos años los centros promotores del manejo y tratamiento actualizado del lesionado medular. Sin embargo, los desplazamientos que exigían a los pacientes, con el consiguiente desarraigo social y en ocasiones familiar, como precio a pagar para recibir la atención especializada obligó a una reconsideración general sobre la necesidad de acercar esa acción terapéutica a las distintas comunidades autónomas. Por estos motivos y de forma progresiva se fueron desarrollando en años posteriores diferentes unidades especializadas en varios hospitales del país.

La idea básica asistencial en el caso de las unidades era la misma, con los preceptos de Guttmann como sustrato conceptual. Pero, evidentemente no era posible crear centros terapéuticos aislados autosuficientes en todas las facetas necesarias para el tratamiento de la LME. En este sentido, fue más

práctico desarrollar las unidades especializadas en lesionados medulares dentro de los grandes hospitales del país. De esta forma se podían aprovechar los recursos que dichos hospitales ofrecían, y se ajustaba la asistencia a un menor número de enfermos pues disminuía la población subsidiaria.

De forma progresiva se han creado hasta doce unidades más o menos desarrolladas, en toda la geografía española. En la actualidad cuentan con esta atención especializada en:

- 1) Andalucía: Hospital Virgen del Rocío en Sevilla, Hospital Virgen de las Nieves en Granada y Hospital Universitario Puerta del Mar en Cádiz.
- 2) Aragón: Hospital Miguel Servet en Zaragoza.
- 3) Asturias: Hospital Central en Oviedo.
- 4) Castilla La Mancha: HNPT.
- 5) Canarias: Hospital Universitario Insular en Gran Canaria.
- 6) Cataluña: Institut Fundació Guttmann en Badalona y Hospital Vall d'Hebrón en Barcelona.
- 7) Galicia: Hospital Juan Canalejo en A Coruña.
- 8) Madrid: Hospital La Paz en Madrid.
- 9) País Vasco: Hospital General de Cruces en Bilbao.
- 10) Valencia: Hospital La Fe en Valencia.

1.5.6.3. La Unidad de Lesionados Medulares de Canarias

El desarrollo progresivo y extensivo del modelo de atención integral al lesionado medular propugnado por Guttmann, ha contribuido de manera directa a alcanzar niveles de supervivencia muy próximos a la normalidad, y a la cobertura de las necesidades sociales de estos enfermos. Pero, como hemos mencionado, este modelo de asistencia sociosanitaria ha requerido también modificaciones y, en último término, adaptaciones a la realidad social, económica y geográfica de nuestro país. Fruto de estas modificaciones fueron surgiendo los diferentes centros y unidades especializadas en la atención al lesionado medular que se refieren arriba.

La última en crearse ha sido la Unidad de Lesionados Medulares (ULM) de Canarias (Figura 16), puesta en marcha en noviembre de 2000. La reciente entrada en funcionamiento de una ULM en nuestra Comunidad Autónoma ha puesto fin a la difícil y peculiar situación que los lesionados medulares canarios vivían hasta ahora. Ante la ausencia de atención especializada en esta Comunidad Autónoma, eran trasladados a otros centros fuera de las islas. La mayor parte de ellos al HNPT que, como ya se ha mencionado, durante muchos años constituyó el punto de referencia de Canarias.

Esta ULM trata de ofrecer la asistencia especializada que la lesión medular espinal (LME) precisa sin la necesidad de pagar el tributo de largos y desarraigados traslados a otros centros.

La ULM de Canarias, declarada de referencia para toda la Comunidad Autónoma, cubre las necesidades de una población de casi 1.700.000 habitantes. Con la mencionada idea de aprovechar los recursos que un gran hospital puede ofrecer, fue emplazada en el Hospital Universitario Insular de Gran Canaria. Esta unidad fue dotada de acuerdo con las cifras existentes de referencia para nuestro país (200, 201). El área de hospitalización dispone de 25 camas, distribuidas de la siguiente manera: 4 para pacientes críticos (aquellos que, por su situación clínica, pudieran llegar a presentar cuadros que pusieran en riesgo su vida, especialmente insuficiencia respiratoria), 3 para aislamiento y 18 de hospitalización general. Las habitaciones de pacientes críticos fueron dotadas de equipos y sistemas para el manejo adecuado de estos enfermos: dispositivos de monitorización de constantes vitales, camas cinéticas para automatización del control postural y sistemas de llamada a enfermería por soplido o aspiración.



Figura 16. Unidad de Lesionados Medulares de Canarias. Hospital Universitario Insular de Gran Canaria.

En cuanto al área de Rehabilitación, la ULM dispone de dos grandes zonas destinadas a terapia ocupacional y a terapia física. La primera, cuyo objetivo es conseguir recuperar o adaptar la funcionalidad y habilidad perdida como consecuencia de la LME, consta de cocina y baño adaptados y sala de informática igualmente con adaptaciones. Además dispone de todo el material para la confección de férulas de termoplástico para adaptaciones individuales. De la misma manera se ha habilitado un espacio abierto para el entrenamiento en sortear las inevitables barreras arquitectónicas y donde se ha emplazado un coche para practicar las transferencias al mismo.

En la zona de terapia física se desarrollan todas las actividades de fisioterapia, salvo la hidroterapia que debe realizarse en otras instalaciones. La sala de terapia física ha sido dotada de todos los dispositivos necesarios para el tratamiento específico de este tipo de patología. No sólo cinesiterapia o termoelectroterapia, sino elementos más sofisticados de mecanoterapia como los ejercitadores terapéuticos monitorizados y dispositivos de dinamometría isocinética e isométrica terapéutica. En la actualidad, además, se pretenden incorporar las nuevas tendencias en suspensoterapia y treadmill, cuyo empleo parece empezar a dar sus frutos (162-166).

El personal con el que cuenta la ULM de Canarias fue elegido tras un riguroso proceso de selección y entrenado específicamente para el complejo tratamiento de estos pacientes. Cuenta con tres médicos rehabilitadores, coordinadores del equipo multidisciplinar del que forma parte todo el personal, y 1 psiquiatra. Dispone de 16 diplomados en enfermería, 15 auxiliares de clínica, 6 fisioterapeutas, 2 terapeutas ocupacionales y 1 monitor recreacional. También cuenta con 15 celadores, 1 auxiliar administrativo y 1 asistente social. Todos y cada uno de ellos con un papel fundamental a la hora de asistir las distintas y variadas necesidades que el lesionado medular puede presentar. Por otro lado, al encontrarse integrada en un complejo hospitalario, permite contar con los diferentes servicios médicos de cuya participación es imposible prescindir: Medicina Intensiva, Urgencias, Neurocirugía, Cirugía Plástica, Urología, Medicina Interna, etc.

El objetivo, una vez que el paciente afecto de una LME ingresa en esta ULM, es conseguir la máxima capacidad funcional posible, de acuerdo con el nivel de lesión; establecer y adiestrarle en todas las medidas preventivas de las complicaciones más frecuentes de la LME y finalmente lograr una correcta integración del individuo en el medio.

La funcionalidad se logra a través de la terapia ocupacional y la terapia física, así como con el entrenamiento en las medidas de autocuidado en las que el personal de enfermería involucra necesariamente al paciente y a los familiares. Estas mismas medidas (fisioterapia respiratoria, control postural, control del hábito intestinal, autocateterismo intermitente, vigilancia cutánea, etc) son las que permiten evitar la aparición de las complicaciones que suelen acechar a los lesionados medulares (UPP, ITU, infecciones del tracto respiratorio, estreñimiento, etc.). La participación del psiquiatra y psicólogo es fundamental a la hora de conseguir mantener el estado anímico del paciente y familiares dentro de unos límites tolerables. Por último, la actuación del trabajador social busca que la reentrada en el medio social se realice con las mayores facilidades de asistencia posible.

Son medidas de práctica habitual en la ULM la realización de salidas para interacción con el medio, tanto como actividades socioculturales y de

recreo como un entrenamiento ante las barreras y dificultades con las que habrá de enfrentarse el paciente al alta hospitalaria. Igualmente, en fases más avanzadas de la evolución se procede a llevar a cabo salidas de permisos de fin de semana, en donde el enfermo interacciona con su medio habitual y objetiva las dificultades que deben modificarse para su alta definitiva al hogar.

Otros aspectos específicos que se intentan desarrollar son: programas de alta precoz e integración social poniendo a disposición de los pacientes un teléfono las 24 horas del día para solventar los problemas que puedan surgir. Dotación de ayudas técnicas y ortoprótesis a cada uno de los pacientes, de forma individualizada y tras análisis pormenorizado de las características particulares de cada caso. Asistencia en aspectos de educación sexual y reproductiva, tratando de establecer una reorientación de las opciones de sexualidad de acuerdo con las particularidades de cada caso concreto.

El éxito de este modelo terapéutico reside en el grupo humano que compone el equipo interdisciplinar, cuyo compromiso en la interacción con las necesidades del paciente lesionado medular consigue conducir al mismo hacia una vida plena en aspectos familiares, sociales, laborales y, en conjunto, de salud.

1.5.7. Importancia del tratamiento en ULM especializadas

Tras varias décadas de tratamiento de los enfermos con LME de acuerdo con el modelo establecido por Guttmann, y con las posteriores adaptaciones que del mismo se han ido realizando, ha quedado sobradamente demostrado que los resultados funcionales obtenidos en pacientes tratados en unidades especializadas son mejores que en aquellas unidades o centros no especializados (121, 159, 202).

Tal y como se ha comentado, una unidad especializada debe estar en disposición de poder atender todas las necesidades que surjan durante la fase aguda de la evolución del lesionado medular. De tal manera que se abarquen

los aspectos médicos y sociales por igual. Este tipo de consideraciones, sin embargo, no suele cumplirse cuando se confina al paciente en centros no especializados en esta patología.

Las consideraciones funcionales que explican la importancia del tratamiento especializado incluyen, por un lado, el tipo de abordaje al paciente con una LME. Un equipo de rehabilitación efectivo usa un abordaje interdisciplinar, mejor que multidisciplinar, para la rehabilitación. El abordaje multidisciplinar requiere profesionales del cuidado de la salud para mejorar aspectos sólo en sus campos específicos, con mínima comunicación entre las diferentes especialidades. El abordaje interdisciplinar requiere comunicación, colaboración y participación de todos los miembros del equipo. Durante las reuniones del equipo, cada especialidad presenta su evaluación del paciente. La comunicación con el paciente y del equipo de rehabilitación interdisciplinar determina el tratamiento apropiado y objetivos. Inherente a este manejo interdisciplinar es que no debe ser jerarquizado. El médico rehabilitador es el moderador de la conferencia, pero todas las especialidades tienen igual participación.

Por otro lado, en el equipo de rehabilitación interdisciplinar debe considerarse la presencia de: médico rehabilitador, neurocirujano, traumatólogo, fisioterapeuta, terapeuta ocupacional, terapeuta recreacional, diplomado en enfermería, logopeda, fonoiatra, trabajador social, asesor vocacional, ortopedista, ingeniero de rehabilitación y dietista.

Es fundamental la precocidad del ingreso del paciente. Desde que el paciente se encuentre médicamente estable, debe ser transferido a una ULM. Cada ULM de rehabilitación tiene sus propios criterios de admisión. La Wisconsin Peer Review Organization recomienda los siguientes criterios de admisión en una ULM:

- 1) Paciente que necesita asistencia con las AVD y movilidad.
- 2) Paciente que está médica y neurológicamente estable.
- 3) Paciente que puede ser capaz de beneficiarse y participar en al menos tres horas al día de terapia.

Una vez que los pacientes son admitidos en una unidad de rehabilitación, pueden obtener el máximo beneficio de su interacción con el equipo interdisciplinar. El paciente debería tener al menos tres horas de terapia física y ocupacional, y adicionalmente de tres a cinco horas con servicios de enfermería, servicios sociales, psicólogos, dietistas, terapeutas recreacionales y servicios vocacionales. La ULM debería, además, contar con un completo conjunto de protocolos para tratar los problemas específicos relacionados con la LME. Los logros, objetivos y progresos del paciente deberían ser definidos claramente y documentados, con énfasis en la máxima independencia. Durante su ingreso agudo deberían llevarse a cabo evaluaciones domiciliarias, asesoramiento vocacional, sexualidad, reentrada en la comunidad y plan para el alta por parte de su equipo interdisciplinar.

En general se puede afirmar que aquellos pacientes que se hayan retrasado en su ingreso en una ULM tienen estancias más largas. La duración de la estancia para el manejo de la LME aguda y su rehabilitación ha disminuido enormemente entre 1974 y 1988. En 1974 el promedio de duración de estancia para manejo y tratamiento de la LME era de 137 días, y este disminuyó a 88 en 1988. La estancia media para pacientes tetraplégicos era de 150 días en 1974, disminuyendo a 116 días en 1984. En 1974 la estancia media para parapléjicos era de 122 días, disminuyendo a 84 días en 1984. Bagnall et al (159) en una reciente revisión confirman que los pacientes lesionados medulares que reciben tratamiento en una unidad o centro especializado tienen más probabilidades de experimentar estancias de más corta duración frente a los que no se benefician de este tratamiento específico.

Paralelamente hay que señalar que el manejo de la LME es caro, ya que requiere un cuidado agudo sofisticado, rehabilitación cara y control médico de por vida. Las variables halladas que tienen un impacto significativo en el coste de la hospitalización son: nivel neurológico de lesión, extensión de la lesión, número de lesiones asociadas, número de complicaciones médicas, uso de ventilación mecánica, tipo de cirugía, y presencia de úlceras por presión.

Los pacientes con dependencia del ventilador, tetraplégicos, incurren en el mayor gasto secundario a la gran necesidad de cuidado médico y atención.

Los parapléjicos presentan el menor gasto, ya que los cuidados que necesitan son menores y con pocas complicaciones. Entre los objetivos de la ULM se encuentra el aumentar la eficiencia, disminuir la estancia, prevenir las complicaciones a largo plazo y así disminuir el gasto del cuidado.

Las unidades han sido capaces de devolver a sus pacientes a la comunidad, crear familias, obtener profesionales y así contribuir a la sociedad. Con el apropiado manejo médico agudo, tratamiento rehabilitador agudo y seguimiento a largo plazo, las tasas de supervivencia y calidad de vida continuarán mejorando para el paciente con LME.

Otra de las ventajas que ofrece la ULM lo constituye el seguimiento a corto plazo. El alta a la comunidad puede ser una experiencia angustiosa para los pacientes con LME. Ellos deben depender de programas de cuidados domiciliarios y de miembros de la familia para asistirlos en sus AVD. Un adecuado seguimiento por el equipo interdisciplinar en los primeros meses tras el alta puede facilitar enormemente el proceso de reinserción en la comunidad. Tras el alta, el paciente debería continuar asistiendo a sesiones de tratamiento ambulatoriamente para trabajar y mejorar las AVD y el manejo de la silla de ruedas. El médico rehabilitador debería revisar a los pacientes periódicamente para identificar y medir las necesidades subsiguientes y establecer e implantar un plan de cuidados para proporcionar recomendaciones y consejos para la integración comunitaria. Las citas médicas de revisiones deberían ser a los 1, 2, 3 y 6 meses, y desde entonces anuales salvo aquellas que sean necesarias para valorar problemas tales como las úlceras por decúbito, manejo de la espasticidad e infecciones (121). Un asesor vocacional, trabajador social y psicólogo deberían continuar monitorizando las necesidades del paciente.

De la misma forma, las ULM deben asegurar el seguimiento a largo plazo. Es esencial para mantener la salud física de los pacientes con LME. El concepto de seguimiento a largo plazo implica avances médicos y tecnología que han aumentado la expectativa de vida de los pacientes con LME. Hace 40 años los pacientes con tetraplejía rara vez sobrevivían más de unos pocos meses, pero ahora pueden gozar de unas expectativas de vida de casi la normalidad. En la tabla 3 vemos la tasa de supervivencia a los 10 años por

nivel neurológico. Los datos ilustran que las personas con lesiones completas y niveles más altos de lesión tienen tasas menores de supervivencia a los 10 años. La tabla 4 muestra las tasas de supervivencia a los 10 años en pacientes con LME en función de la edad de la lesión. Estos datos ilustran que las tasas de supervivencia a los 10 años tras la LME disminuyen con el incremento de la edad en el momento de la lesión, posiblemente en relación con un precoz agotamiento de las reservas sistémicas de funcionalidad de los órganos, lo que conduciría a un envejecimiento acelerado en los pacientes con LME frente a las personas sanas .

Smith (203) revisó 800 pacientes afectados de LME tratados en el sistema británico de salud; a través de un cuestionario. En dicho cuestionario se recogían aspectos de: salud, evolución funcional, actividades sociales y satisfacción de vida. Tras el estudio de los resultados se objetivó que los aspectos de salud eran mejores en aquellos pacientes tratados en una ULM especializada. Igualmente ocurría con los aspectos funcionales, mientras que había pocas diferencias entra ambos grupos al valorar la satisfacción de vida. El estudio provee evidencias concluyentes de que desde la perspectiva de la salud, funcional y social, un individuo con LME debería tratarse en una ULM especializada. Otros trabajos orientan sus resultados en ese sentido (159).

Tabla 3. Tasa de supervivencia a los 10 años por nivel neurológico.

Características de la lesión	% de supervivencia a los 10 años
Sin lesión medular	98,0
Paraplejia incompleta	91,8
Paraplejia completa	90,9
Tetraplejia incompleta	86,2
Tetraplejia completa	78,2

Tabla 4. Tasas de supervivencia a los 10 años en pacientes con LME en función de la edad en el momento de la lesión.

Edad del paciente en el momento de la LME (años)	Población sana	% de supervivencia a los 10 años
0-9	99,7	89,9
10-19	98,4	92,8
20-29	98,2	91,4
30-39	98,2	85,5
40-49	93,8	79,6
50-59	85,7	71,7
60-69	71,8	51,6
70-98	48,0	31,6

1.5.8. Epidemiología de la lesión medular

Las publicaciones referidas a datos epidemiológicos de LME en España no son muy numerosas, y en muchos casos se encuentran centradas en ámbitos regionales, lo que hace difícil su generalización. De hecho, sólo los trabajos de Mazaira et al (201,208,209), Bárbara et al (210), García Bravo et al (204) y Méndez et al (211) hacen mención directa a los datos recogidos en la Comunidad Autónoma de Canarias.

La valoración de los datos presentados en estos estudios arroja un balance poco útil para su extrapolación a nuestro medio. O bien se trata de trabajos muy parcelarios en aspectos excesivamente específicos, o la generalización a la que se exponen les hace obviar gran cantidad de información útil.

Ha sido precisamente la ausencia de datos concretos referidos de manera exclusiva a nuestra región lo que ha generado la necesidad de establecer la verdadera prevalencia de la LME en nuestra Comunidad Autónoma. La extrapolación de los resultados de otras regiones geográficas de España o incluso de otros países, no puede considerarse como parámetro fiable para conocer la situación local de los lesionados medulares canarios. Los

condicionantes demográficos (gran porcentaje de población transeúnte), geográficos (costas practicables en todas las islas) e incluso meteorológicos (bonanza climatológica que permite actividades de riesgo durante todo el año) de las Islas Canarias exigen una valoración pormenorizada de la población afectada. Por otro lado, la reciente creación de la ULM ha supuesto un impulso muy importante para cubrir este vacío de datos en relación con los canarios afectados de una LME. Algo aparentemente tan simple como un censo de enfermos parapléjicos o tetrapléjicos no ha sido concebido hasta la fecha en Canarias, y a nivel nacional se encuentra aún en fase de gestación. En 1986 se llevó a cabo un intento de generar un registro estatal de lesionados medulares, por parte de un grupo de profesionales encabezados por el doctor García Reneses y que se denominó Centro Estadístico Nacional de la Lesión Medular (bajo el acrónimo de CENLEME), publicando incluso algunos datos y resultados del estudio del mismo (205). Sin embargo, la colaboración a nivel de todo el país no fue homogénea y la continuidad de este registro no se mantuvo en el tiempo. Los intentos han continuado, y una de las ponencias oficiales del pasado XX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Paraplejía, celebrado en Las Palmas de Gran Canaria durante el mes de octubre de 2003, versó sobre un Registro Nacional de Lesionados Medulares, auspiciado en este caso por el HNPT.

Ante esta situación, se planteó la demanda de un registro de todos los residentes canarios afectados de una LME. Este registro nos conduciría a establecer la prevalencia de la LME en Canarias. Pero además, se complementarían con otros datos sociales, laborales, económicos, etc., que permitirían esbozar un perfil epidemiológico del lesionado medular canario. Sin lugar a dudas, la importancia de poder disponer de una base de datos donde se registren todas las circunstancias relativas a Canarias, constituirá una base fundamental para el futuro desarrollo de campañas de control y prevención de tan severa discapacidad física.

De acuerdo con los trabajos publicados, los datos de incidencia de LME traumática suelen variar entre los distintos países desarrollados, oscilando entre los 9 a 59 casos por millón de habitantes y año. Para nuestro país, los trabajos más relevantes sitúan los valores de incidencia entre 8-20 casos por

millón de habitantes y año (212-215). Sistemáticamente se han de considerar dos aspectos al hablar de incidencia: la no consideración de las lesiones medulares no traumáticas, la mayoría de las cuales pasan desapercibidas por la gravedad de su etiología y la pérdida de muchos casos de LME de causa traumática que fallecen en el momento del accidente y que por lo tanto no son registradas como tal.

En lo que se refiere a la prevalencia, entendiendo por la misma el número de individuos que se encuentran afectados de una LME en un momento de terminado, Berkowitz et al (216, 217) establecieron una prevalencia de lesiones medulares traumáticas en los EEUU, ajustando las tasas de incidencia y supervivencia con relación al sexo y a la edad, de 750 lesionados medulares por millón de habitantes. Mazaira et al (208, 209) establecen una prevalencia de 204 casos por millón de habitantes para las causas traumáticas en 1993, y extrapolan esta cifra hasta unos 380 casos por millón de habitantes para 1997. Estos datos coinciden con los informados por García Reneses et al (205). Méndez et al (211) y García Bravo et al (204) hacen la única aproximación existente a la prevalencia de la LME en Canarias, centrándose sólo en la provincia de Las Palmas pero abarcando lesiones tanto traumáticas como secundarias a causa médica. En este sentido, se llega a informar de una prevalencia global de 308,7 casos por millón de habitantes, distribuidos de la siguiente forma: 244,7 casos por millón de habitantes en Gran Canaria, 317,5 en Fuerteventura y 407 en Lanzarote.

La distribución por sexo en todos los estudios realizados y revisados es similar, informándose de que los varones presentan un riesgo considerablemente mayor de presentar una LME que las mujeres: se estima que entre el 75 y el 85% de las lesiones afectan a varones, con una relación hombre:mujer de 4:1 (121). Esta distribución es prácticamente similar para los trabajos de ámbito nacional (200, 201). En Canarias, la LME ocurre en un 77,3% de hombres frente al 22,7% de mujeres (214).

La edad media de los individuos en el momento de sufrir la lesión oscila de 30 a 36 años según las series tanto nacionales como internacionales (121, 200). Sin embargo, el grupo de edad donde la LME afecta de forma

predominante está entre los 15-29 años, con un 56,1% de los casos, siendo, por lo tanto, el intervalo de mayor riesgo. En Canarias, la edad media se encuentra en trono a 43 años (214).

Con respecto a las etiologías debemos señalar que, sin lugar a dudas, la causa más frecuente en la casi totalidad de los trabajos son los accidentes de tráfico. Sin embargo, existen diferencias entre los distintos países en cuanto al resto de las etiologías.

El tipo de lesión más frecuente, en la actualidad en Canarias, es la paraplejia en un 60% frente al 40% de incidencia de tetraplejia. Más del 50% de las lesiones son completas, aunque la tendencia en los últimos años es a incrementarse las lesiones incompletas. Hasta hace unos años la causa traumática era la causa fundamental con los accidentes de tráfico como causa prioritaria, responsable del 35 al 45% de las LME. En la actualidad, estos datos se han invertido predominando las caídas con un 54,5%, como causa principal (214).

El incremento de la esperanza de vida experimentado durante las últimas décadas ha supuesto un incremento de la aparición de otros problemas y enfermedades relacionados con el envejecimiento en personas con LME. Además, se han encontrado algunas evidencias que indican que los pacientes con lesión medular crónica podrían ser más propensos a padecer dislipemias, alteraciones cardíacas, insuficiencia circulatoria, alteraciones de la coagulación, procesos degenerativos óseos, osteoporosis y dolor, tanto nociceptivo como neuropático. Por todo ello, los pacientes con LME requieren de medidas especializadas con el objetivo de alcanzar y mantener una buena calidad de vida y un estilo de vida activo durante el máximo tiempo posible.

1.6. Osteoporosis y lesión medular

La lesión medular (LME) induce a una pérdida de masa ósea, aumentando así el riesgo de fractura. Radiológicamente se ha detectado una disminución en la densidad mineral ósea (DMO) y del contenido mineral óseo (BMC) en los miembros paralizados de los pacientes ya a las 6 semanas después de la lesión (218), mientras que en pacientes con LME crónica ha sido ampliamente documentada una dramática reducción en ambos parámetros (219-224). La osteoporosis, por lo general, implica a la pelvis y a las extremidades inferiores en personas con paraplejia, mientras que la pérdida ósea se ha observado también en las extremidades superiores en pacientes tetraplégicos, además de en las localizaciones anteriormente mencionadas (225,226). Los pacientes con LME muestran una forma específica de desmineralización caracterizada por una exclusiva topografía sublesional, en la que, por ejemplo, el cráneo de tetraplégicos (por deterioro de los brazos, tronco y piernas) y los miembros superiores de parapléjicos (parálisis del segmento inferior del cuerpo) están preservados. En los pacientes con LME la desmineralización predomina en los huesos largos de las extremidades inferiores. La mayoría de los sitios afectados son las zonas trabeculares metafisaria-epifisaria del fémur distal y la tibia proximal. En un estudio transversal de 31 pacientes con LME de más de un año de evolución de la lesión, Dauty y cols. (227) demostraron una desmineralización importante en el fémur distal (- 52%) y la tibia proximal (- 70%), respectivamente, y esto está en concordancia con las conclusiones de Biering-Sorensen y cols. (229) y Finsen y cols. (230). La LME siempre da lugar a una pérdida importante y rápida de hueso. Un estudio longitudinal de 15 pacientes agudos con LME reveló que la DMO en el calcáneo y la tibia proximal se redujo en un 7,5 y un 5,3% en seis semanas después de la lesión, respectivamente (223). El hueso esponjoso está más afectado que el hueso cortical después de la LME.

Varios factores parecen tener una influencia sobre la masa ósea en los individuos con LME. El nivel de la lesión y por lo tanto el grado de deterioro de

la función motora y sensorial deben tenerse en cuenta en primer lugar, porque los tetraplégicos pierden más masa ósea que los parapléjicos (226,227,231,233). Sin embargo, el grado de desmineralización en el área sublesional se muestra igual entre parapléjicos y tetraplégicos (227,231,233). Además, la pérdida de masa ósea puede ser más grave en las personas con lesiones completas (una ausencia de la función sensorial o motora por debajo del nivel neurológico, incluyendo los segmentos sacros) que en aquéllos con lesiones incompletas (preservación parcial de la función motora y/o sensitiva por debajo del nivel neurológico, incluyendo los segmentos sacros) (221,226,231,234). En un estudio transversal de 11 pacientes con lesiones completa y 30 pacientes con lesión medular incompleta, Demirel y cols. (230) notaron una diferencia significativa en DMO entre los dos grupos de pacientes de LME. La carga muscular sobre los huesos se ha pensado que desempeña un papel en el mantenimiento de la densidad ósea. Se han publicado resultados controvertidos con respecto al efecto de los espasmos musculares en la DMO en los pacientes con LME. La disminución en la DMO fue menor en los pacientes espásticos que en pacientes flácidos en el anterior estudio de Demirel y cols. (230). Este resultado coincide con los hallazgos de Eser y cols. (234), por lo que ambos concluyeron que la espasticidad puede tener un efecto protector contra la pérdida ósea en el LME. Sin embargo, otros investigadores no han podido establecer una correlación entre la DMO y la espasticidad muscular (219,2229,236,237-239).

La duración de la lesión también se ha demostrado que afecta al grado de pérdida ósea en las áreas sublesionales (229,240). Clasey y cols. (240) señalaron que había una relación inversa entre el tiempo de la lesión con la DMO. Además, la duración de la inmovilización aguda aumenta la pérdida de masa ósea en las extremidades inferiores, especialmente en la tibia proximal (240).

1.6.1. ¿Hay un tiempo después de la lesión en el cual la pérdida de hueso cesa?

Algunos autores informaron que, aproximadamente 2 años después de la lesión medular, podría restablecerse un nuevo nivel de equilibrio entre la resorción ósea y la formación. Bruin y cols. (241) encontraron que no había señales de un nuevo estado de equilibrio en la formación ósea en las extremidades inferiores dos años después de la lesión medular. La cuestión sigue siendo controvertida.

No hay desmineralización de los miembros superiores en parapléjicos. Por el contrario, se informó de un leve aumento de la DMO (6%) en el húmero en un estudio transversal realizado en 31 hombres parapléjicos de un año de evolución de la lesión (227). Con la dependencia en los miembros superiores para la realización de las actividades de la vida diaria, esta área podría estar sometida a una mayor carga, y por lo tanto aumentando la osteogénesis, que en la correspondiente población sin discapacidad.

En el tercio inferior del fémur y el tercio superior de la tibia la desmineralización ósea es considerable, aproximadamente una reducción de 24,5 a 70% en la DMO según los estudios (221,225,230,242,243), mientras que en la columna lumbar la desmineralización del hueso trabecular sigue siendo relativamente baja en comparación con la del hueso cortical de los huesos largos (227). Sin embargo, también se han publicado valores de DMO normales (218,229,244) o incluso superiores (226,244-246) en la columna lumbar.

La mayoría de los autores admiten que la masa ósea en la columna vertebral es generalmente mantenida por su función continua de soporte de peso en parapléjicos (228). En un estudio transversal que incluyó a 135 hombres con LME, se encontró que la DMO en la columna lumbar era estable, con una disminución no significativa en la población tetrapléjica (247).

Varios factores pueden afectar los resultados de las medidas de DMO: artrosis lumbar, callo óseo, vertebral fractura, la calcificación aórtica, materiales de osteosíntesis, etc. Entre ellos, los cambios degenerativos en la columna vertebral puede ser la razón más posible de dar falsos valores altos de DMO (227). Esto, unido a la dificultad de movilidad de los pacientes explica porqué una parte de los estudios emplean los QUS para la valoración de la DMO (223,161).

1.6.2.La estructura ósea y la microarquitectura tras la lesión medular

La lesión medular no sólo puede causar pérdida de masa ósea, sino también alterar la estructura ósea y la microarquitectura. El hueso trabecular está más deteriorado que el hueso cortical en pacientes con LME. Minaire y cols. (249) mostraron una disminución del 33% del volumen de hueso trabecular en la cresta ilíaca en un estudio transversal después de 25 semanas de la lesión. Modlesky y cols. (250) publicaron que en los lesionados medulares varones crónicos con lesión completa (más de 2 años después lesión) se había deteriorado notablemente la microarquitectura del hueso trabecular en la rodilla, lo que podría contribuir a su mayor incidencia de fracturas. El deterioro del hueso trabecular sublesional en pacientes con LME es más significativo que en pacientes con otras formas de osteoporosis, tales como la osteoporosis posmenopáusicas. Las mujeres postmenopáusicas ambulatorias de mediana edad que no toman estrógenos o medicamentos que afectan a los huesos no muestran el deterioro en las trabéculas que era evidente en las mujeres con LME (251). La interacción en pérdida de masa ósea entre LME y un déficit de estrógenos pueden existir en mujeres posmenopáusicas con lesiones medulares.

Slade y cols. (251) investigaron la microarquitectura del hueso trabecular de la rodilla en un estudio transversal realizado en 20 mujeres pre y postmenopáusicas con LME completa de más de 2 años de evolución de la lesión, y encontraron que las mujeres posmenopáusicas con LME tenían un 34% más de pérdida de hueso trabecular en la tibia que las mujeres

premenopáusicas de 40 años de edad con lesiones medulares. El deterioro de la conectividad trabecular puede ser, en cierta medida, independiente de la pérdida mineral ósea. Esta noción es apoyada por un reciente estudio de Warden y cols. (223), en el que cambios en el SOS y BUA del calcáneo no se correlacionaron con los cambios de la DMO en el calcáneo o la tibia proximal en pacientes con LME.

1.6.3. Fracturas, riesgo de fractura y lesión medular

La osteoporosis ha pasado de ser una enfermedad de las fracturas a una enfermedad de riesgos de fractura (252-254). Existe una relación inversa entre la DMO y el riesgo de fractura. Se ha demostrado que la DMO es un predictor de un significativo aumento de la frecuencia de fracturas en pacientes con lesiones medulares cuando la edad, la duración después de la lesión y el nivel de la lesión medular se consideran al mismo tiempo (222).

Numerosas series clínicas han reportado una alta incidencia (desde 1 a 34%) de las fracturas de la extremidad inferior en pacientes con LME (255-259). Vestergaard y cols. (258) demostraron que, en un estudio transversal de casos-control realizado en 438 pacientes con LME y 654 sujetos controles normales, las fracturas fueron más frecuentes en pacientes de sexo femenino y en pacientes varones con antecedentes familiares de fracturas que en los controles. Los pacientes con lesión medular completa tienen una DMO menor que los que tienen lesiones incompletas.

Los traumatismos desempeñan un papel relativamente menor en las fracturas de los lesionados medulares ya que la mayoría de ellas ocurren después de un mínimo o ningún daño (256). Las caídas desde una silla de ruedas y las transferencias fueron las causas más comunes de fractura, aunque las fracturas también pueden ser el resultado de actividades de bajo impacto, tales como la realización de actividades para aumentar el rango de movimiento. Comarr y cols. (257) creen que las fracturas supracondíleas de la porción distal fémur son tan características de esta población que se

etiquetaron como "la fractura del parapléjico". Esta predilección se explica por los estudios que muestran que los sitios adyacentes a la rodilla (por ejemplo, la tibia proximal) están más afectados que incluso la cadera o la diáfisis femoral. Esto está en línea con trastornos del sistema nervioso autónomo y estasis venoso después de la lesión (218,260).

Un cambio de las propiedades morfométricas después de la lesión puede contribuir a la alta incidencia de fracturas en la región distal de las extremidades. Por lo tanto, un análisis estructural de los huesos, en combinación con la medición de la densidad ósea, puede mejorar la capacidad de evaluar el riesgo de fracturas en pacientes con LME. Aunque la masa ósea de las extremidades inferiores se reduce en las personas con LME, esta reducción no se detecta con mediciones de ultrasonido en el tercio medio de la tibia (261). Queda por determinar si las mediciones del ultrasonido pueden predecir fractura en la población lesionada medular.

Un estudio longitudinal reciente informó que 15 de 98 personas con LME sufrieron 39 fracturas por fragilidad en las piernas durante más de un año de observación; el tiempo medio hasta la primera fractura fue alrededor de 9 años, con un 1% de tasa de fracturas dentro de los primeros 12 meses y el 4,6% de tasa de fractura si la duración de la lesión era más de 20 años (262). El aumento de riesgo de fractura se asoció con lesión motora completa, el nivel más bajo de lesión (por ejemplo, los individuos con paraplejía tienden a ser más activos que las personas con tetraplejía), mayor duración de la lesión, un mayor consumo de alcohol (262-265), y el uso de medicamentos anticonvulsivantes (266). El riesgo de fracturas está estrechamente relacionado con la DMO del hueso trabecular epifisario (267). Las personas con LME no tienen conciencia de la aparición aguda de fractura debido a la ausencia de dolor secundario a la interrupción de los nervios aferentes somáticos, y recurren a la atención médica sólo por los síntomas resultantes de hinchazón en el lugar de la fractura, fiebre, aumento inexplicable de la espasticidad y a la presentación disreflexia autonómica. Las fracturas de las extremidades inferiores pueden provocar rigidez articular, reducción de la amplitud de movimiento, rotura de la piel, aumento del dolor y aumento de la espasticidad (268).

2. Objetivos

2. Objetivos

Los objetivos que nos hemos planteado al realizar este estudio han sido:

- 1) Estudiar en una población de pacientes afectados de lesión medular crónica traumática sus características clínicas y coexistencia de comorbilidad.
- 2) Analizar el riesgo de fractura a largo plazo estimado por las escalas FRAX® y Qfracture®.
- 3) Estudiar la prevalencia de fracturas por fragilidad y sus características clínicas.
- 4) Estudiar las alteraciones en la densidad mineral ósea, determinando la misma por ultrasonidos en el calcáneo.

3. Material y método

3. Material y Método

3.1. Diseño y sujetos del estudio.

Se trata de un estudio prospectivo observacional, con una muestra total de 111 pacientes con LME traumática crónica de la isla de Gran Canaria, atendidos de forma periódica en las consultas externas de la Unidad de lesionados medulares (ULM) del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria (grupo I o de casos) durante el periodo comprendido entre el 1 de diciembre de 2005 y el 15 de marzo de 2015. El grupo control fue formado por un total de 940 personas que no tenían una lesión medular y que habían sido estudiados por la Unidad de Metabolismo Óseo (UMO) del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria como parte de diversos estudios epidemiológicos en los que la UMO ha participado en los últimos años y que fueron:

- 1) Estudio de los valores de normalidad de la densidad mineral ósea en la población española.
- 2) Estudio de los valores de normalidad de los parámetros ultrasonográficos en el calcáneo en España (Estudio GIUMO).
- 3) Estudio multicéntrico europeo para la detección de las fracturas vertebrales (EVOS)
- 4) Estudio de la influencia de la pobreza en la prevalencia de fracturas por fragilidad (COPS).

3.2. Período de selección e inclusión.

Los pacientes fueron reclutados a partir del mes de diciembre de 2005 tras acudir a las consultas externas de la ULM y de efectuárseles el estudio que tenemos protocolizado para la lesión medular. Fueron incluidos en el estudio aquellos que cumplían todos los criterios de inclusión y además que aceptaran participar en el estudio.

3.2.1. Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión fueron:

- 1) Fueron incluidos en el estudio todos aquellos pacientes afectos de lesión medular, independientemente de las características de la misma, cuya etiología fuera traumática y que residieran en la isla de Gran Canaria. Fueron excluidos aquellos pacientes en los que existía o se sospechara la existencia de una causa no traumática de lesión medular.
- 2) Firmar el consentimiento informado.

3.2.2. Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión fueron:

- 1) No cumplir los criterios de inclusión antes mencionados
- 2) Presencia de hiperparatiroidismo (HPT) primario, neoplasia o alguna otra enfermedad que pudiera afectar al metabolismo mineral óseo (alcoholismo, hipertiroidismo, diabetes mellitus tipo I).
- 3) No haber otorgado su consentimiento por escrito para la realización del presente estudio.

3.3. Permisos

Todos los pacientes eran caucásicos y fueron detenidamente informados de los objetivos del estudio, el cual fue aprobado por la Comisión de Ética de nuestro hospital y se desarrolló siguiendo las normas de la Declaración de Helsinki (269). A todos se les solicitó su consentimiento informado por escrito. Los estudios que sirvieron para una vez unificados constituir el grupo control, en su momento fueron también aprobados por la misma Comisión de Ética.

3.4. Método

Todos los pacientes incluidos en el estudio fueron citados individualmente para la recogida de datos. A los participantes del estudio se les aplicó un cuestionario estandarizado y previamente validado (Anexo 1). La recogida de datos se completó revisando la historia clínica hospitalaria. También se realizó una exploración física completa que incluyó tallar y pesar a los pacientes en una balanza disponible en nuestra ULM para este tipo de pacientes. El índice de masa corporal (IMC) se obtuvo dividiendo el peso en kilos por el cuadrado de la talla en metros.

Se incluyeron en el protocolo de recogida de datos, los siguientes:

- 1) Datos de filiación:
 - Fecha de la entrevista.
 - Nombre
 - Fecha de nacimiento.
 - Sexo.

- Historia clínica (HC)
- 2) Área: rural o urbana.
- 3) Datos de la lesión medular:
- Nivel de la lesión: tetraplejia o paraplejia.
 - Grado de la lesión: establecido de acuerdo con la Clasificación de la discapacidad de la ASIA.
- 4) Factores de riesgo para la osteoporosis:
- Edad menarquia y Edad menopausia.
 - Lateralidad: Los pacientes fueron clasificados en diestros, zurdos y ambidiestros tras aplicárseles una versión reducida de la Edinburgh inventory (270).
 - Consumo de tabaco, alcohol y café.
 - Ingesta habitual de calcio.
 - Actividad física habitual.
 - Antecedentes de fracturas por fragilidad en familiares de primer grado.
 - Nivel socioeconómico (bajo, medio, alto).
- 5) Fármacos:
- Tiazidas.
 - Estatinas
 - Beta-bloqueantes
 - Esteroides orales
 - Esteroides inhalados

- Sintrom ®
- Hipnóticos/tranquilizantes
- Tratamiento hormonal sustitutivo
- Anticonceptivos
- Antiepilépticos

6) Enfermedades existentes en la 1ª visita:

- Cáncer
- Hipertensión arterial (HTA)
- Hipercolesterolemia
- Artritis reumatoide
- HPT primario
- Enfermedades tiroideas
- Urolitiasis
- Cardiopatía isquémica
- Diabetes

7) Datos clínicos:

- Dolor
- Caídas en el último año
- Aparición de cifosis

8) Datos de fracturas: Las fracturas vertebrales fueron diagnosticadas por medio de una radiografía lateral de columna dorsolumbar, desde D3 a L5, aplicando los criterios diagnósticos de Genant (271). La presencia de fracturas no vertebrales fue recogida por los informes aportados por los

pacientes y posteriormente comprobados por los registros hospitalarios. Se consideraron fracturas por fragilidad aquéllas producidas por un traumatismo menor o por una caída al suelo como máximo desde la altura de la persona. Se excluyeron las fracturas producidas en accidentes de tráfico y caídas desde una altura elevada, así como las fracturas de cráneo, cara, metacarpo y falanges.

- Existencia de fracturas por fragilidad en la 1ª visita
- Tipo de fractura: vertebral, cadera, Colles, otras, varias fracturas.

9) Exploración física:

- Talla
- Peso
- Envergadura

10) Datos ultrasonográficos: En todos los pacientes se utilizó el mismo tipo de ultrasonógrafo, un Hologic®, Sahara®, Waltham, NC, USA. Este sistema, que emplea como conductor un gel, utiliza dos transductores de ultrasonidos enfrentados, uno de los cuales actúa como transmisor y el otro como receptor, entre los que se sitúa el hueso a explorar (calcáneo). Los parámetros que facilita el aparato y por tanto los estudiados en nuestro trabajo fueron: a) la velocidad del sonido (SOS: Speed of Sound) que se expresa en m/sg; b) coeficiente de atenuación de banda ancha (BUA: Broadband ultrasound Attenuation) derivados a partir de la atenuación, que es la energía que se pierde cuando el ultrasonido se propaga a través de un medio y que se mide en dB/MgHz, y finalmente c) índices derivados por fórmulas a partir de la velocidad del sonido y del coeficiente de atenuación, como el QUI y la densidad mineral ósea estimada (est. DMO) en g/cm². El QUI se obtiene a partir del BUA y del SOS por medio de la fórmula:

- $QUI = 0,41 (SOS) + 0,41 (BUA) - 571$

- Est. DMO=0,002592 x (BUA+SOS)-3,687 en g/cm²

Las determinaciones se efectuaban en el pie dominante en condiciones estandarizadas por los fabricantes. Se excluyeron a todas aquellas personas que presentaran problemas locales como edemas, úlceras o miembros excesivamente voluminosos y asimismo se excluyeron las determinaciones que fueran estimadas a partir únicamente del SOS, lo cual viene indicado con un asterisco por el aparato.

- 11) Riesgo de fracturas: El riesgo de fractura por fragilidad a 10 años, se calculó aplicando las escalas FRAX® y Qfracture®.

3.5. Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó mediante el programa estadístico SPSS® (Statistical Package for the Social Sciences) versión 18.0.

En cada uno de los grupos de estudio, las variables categóricas se resumieron como porcentajes y las numéricas, como medias \pm desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico] según se dieran o no los supuestos de normalidad. Los porcentajes se compararon mediante la prueba de la χ^2 y las medias mediante la de la t de Student o el test de Wilcoxon para el caso de no normalidad.

Se consideraron como significativos aquellos valores de **p<0,05**.

4. Resultados

4. Resultados

4.1. Análisis descriptivo

El conjunto de la muestra consta de 111 pacientes con LME crónica de etiología traumática residentes en la isla de Gran Canaria.

4.1.1. Variables sociodemográficas

La edad media de los 111 pacientes que componen el estudio es de $47,77 \pm 13,47$ años. 85 varones y 26 mujeres, que se corresponde con un 76,6% y 23,4% respectivamente. El 56,4% de los pacientes viven en el medio urbano, mientras que el 46,6% provienen del medio rural. El nivel socioeconómico era bajo en el 58,6%; medio en el 37,8% y alto en el 3,6%.

Figura 17. Distribución de la muestra por sexo

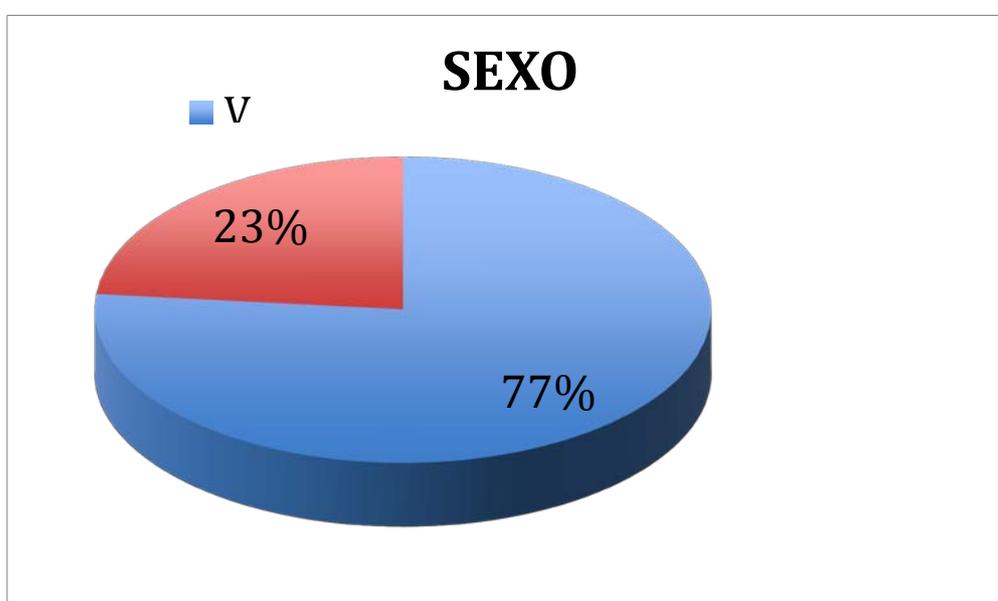
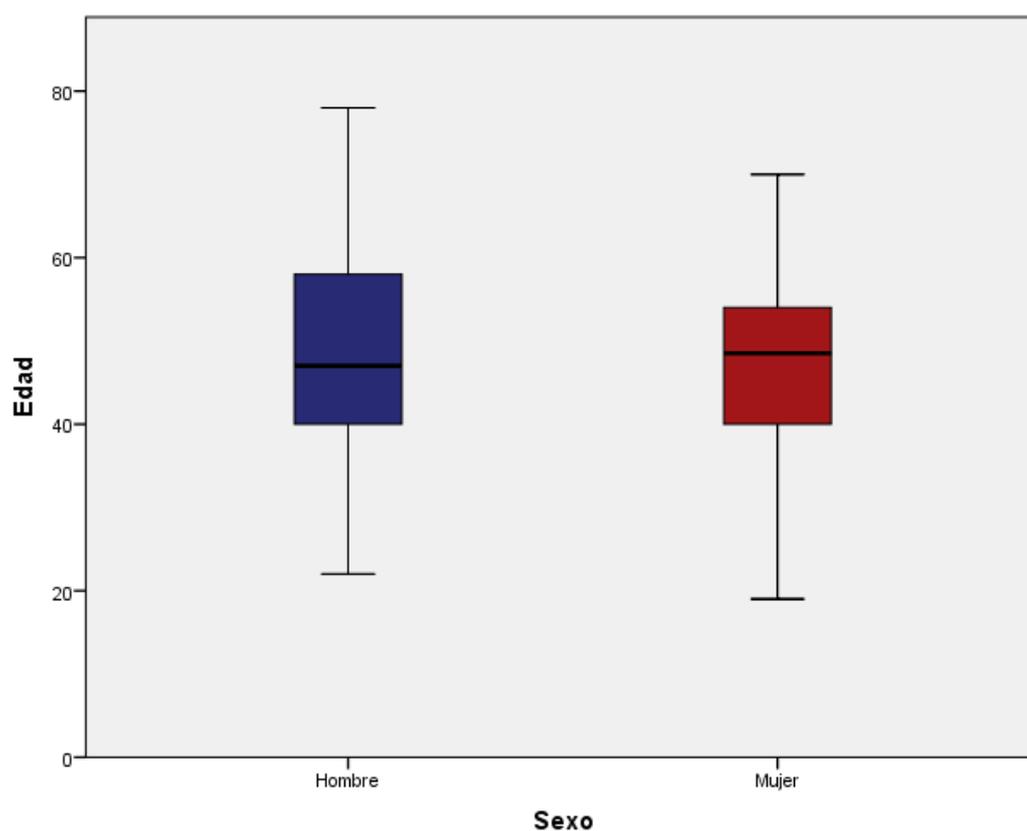
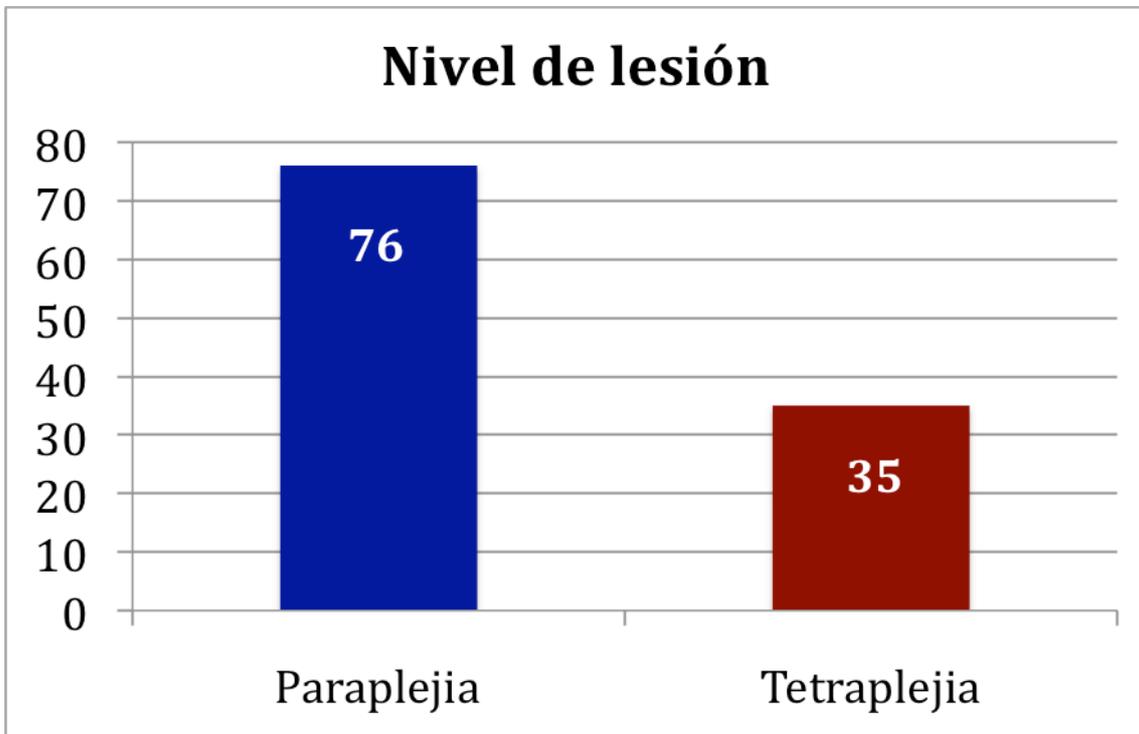
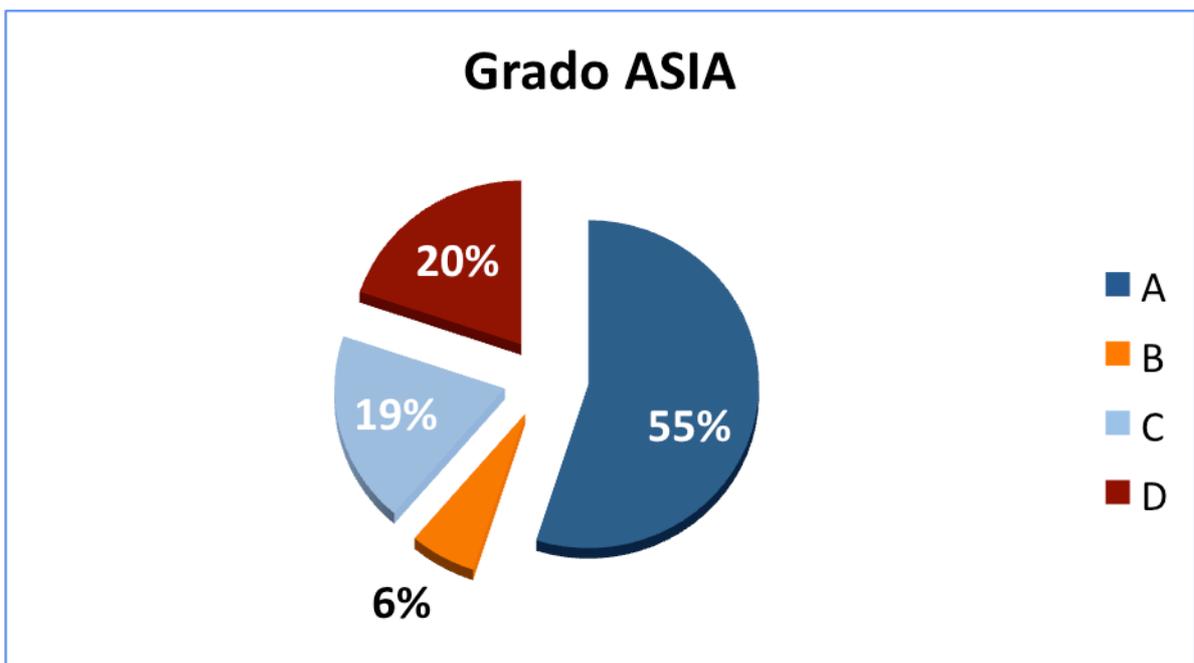


Figura 18. Relación entre la edad y el sexo

4.1.2. Variables de la lesión medular

Según el nivel de la lesión, nuestros pacientes fueron agrupados en tetraplégicos y parapléjicos. Del total de la muestra, 76 pacientes (68,5%) eran parapléjicos y 35 pacientes eran tetraplégicos (31,5%).

En cuanto al grado de discapacidad, según la Clasificación de la ASIA, la muestra queda de la siguiente forma: 61 pacientes ASIA A (55%); 7 eran ASIA B (6,3%); 21 eran ASIA C (18,9%); y 22 eran ASIA D (19,8%).

Figura 19. Distribución de la muestra según el nivel de la lesión (número)**Figura 20.** Distribución según el grado ASIA

En la tabla 5 mostramos la relación existente entre el grado de discapacidad según la Clasificación de la ASIA con el nivel de lesión. En ella comprobamos como 41 de los parapléjicos eran lesiones completas ASIA A; mientras que el resto eran lesiones incompletas con la siguiente distribución: 5 ASIA B; 14 ASIA C y 16 ASIA D. En el grupo de los tetrapléjicos, la mayoría de nuestros pacientes eran lesiones completas ASIA A (20).

Tabla 5. Grado de discapacidad según nivel de lesión.

Clasificación ASIA	ASIA A	ASIA B	ASIA C	ASIA D
Paraplejia 76 (68,5%)	41	5	14	16
Tetraplejia 35 (31,5%)	20	2	7	6
Total 111 (100%)	61 (55%)	7 (6,3%)	21 (18,9%)	22 (19,8%)

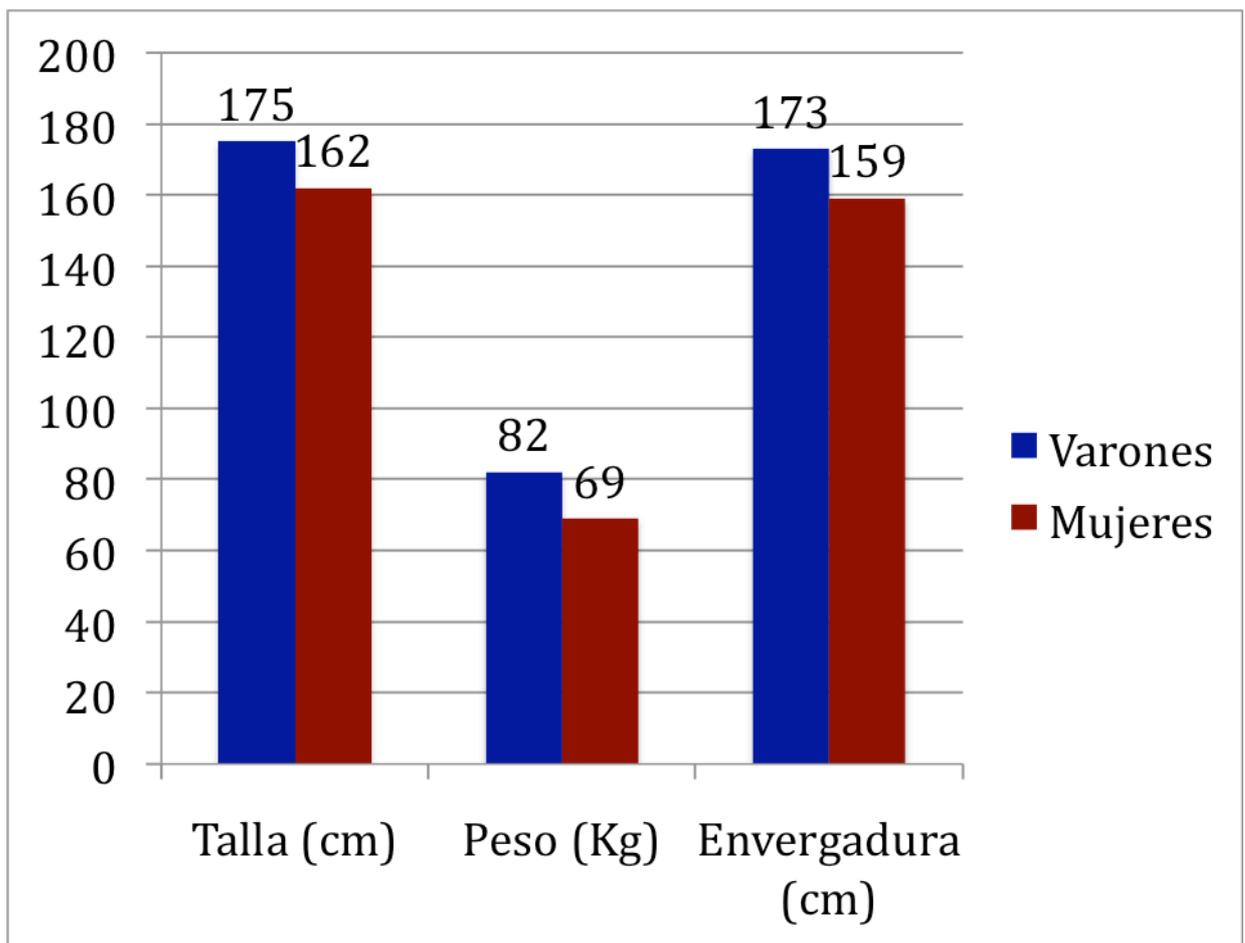
4.1.3. Variables clínicas

La talla media fue de $171,9 \pm 8,6$ cm, siendo para los varones de $174,9 \pm 7$ cm y para las mujeres de $161,9 \pm 4,8$ cm. El peso medio fue de $78,7 \pm 12,22$ kg y la envergadura de $170 \pm 9,5$ cm.

En cuanto a la lateralidad (diestros, zurdos o ambidiestros) de nuestros pacientes: el 89,2% eran diestros; el 6,3% eran zurdos y el 4,5% fueron ambidiestros.

El 42,3% de los pacientes presentaban dolor, ya sea mecánico o neuropático, el día de la primera visita.

Figura 21. Distribución de la muestra según talla, peso y envergadura.



El 15,3% de la muestra (17 pacientes) referían haber sufrido una fractura por fragilidad. El 76% de ellos eran parapléjicos y el 92,9% sufrían una lesión medular completa. La localización de estas fracturas era la siguiente: fémur 62,5%; proximal de tibia 31,2% y peroné el 6,3%. En cuanto a las causas de estas fracturas: el 21,9% se debieron a caídas; al realizar las transferencias, el 28,1%; y por traumatismos banales, el 46,9%.

La mediana de años de evolución para sufrir una fractura ósea por fragilidad tras la LME es de 14 años (9-29).

Figura 22. Relación de fracturas por fragilidad

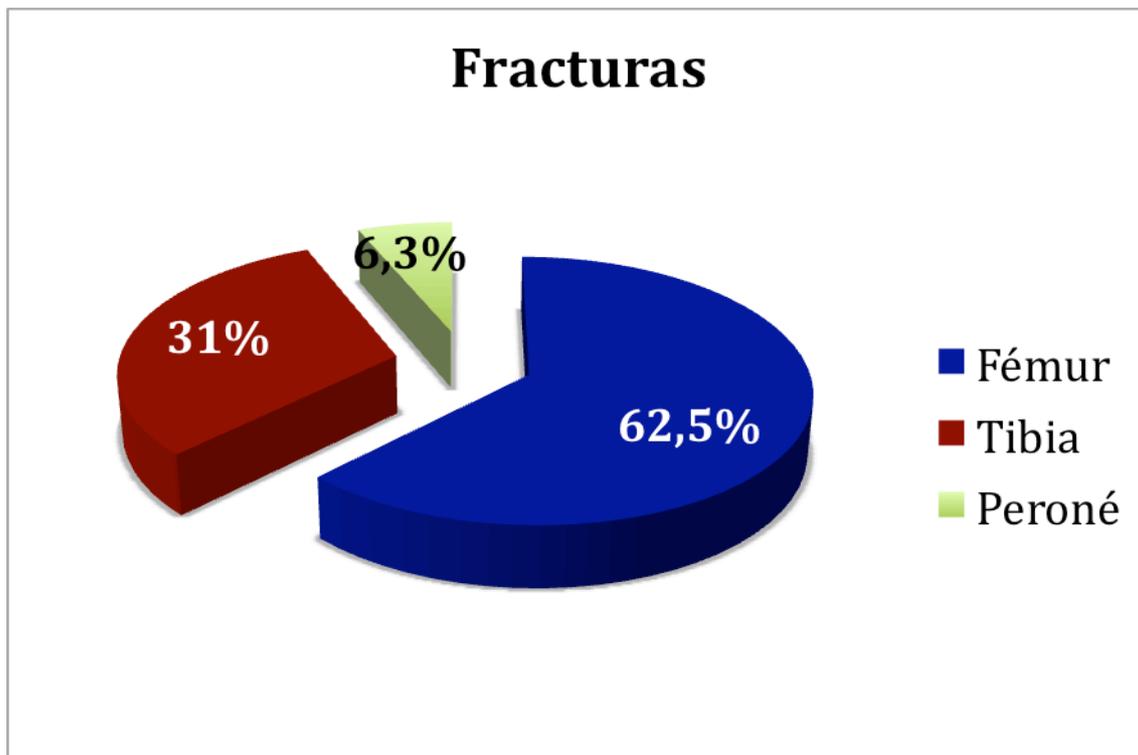
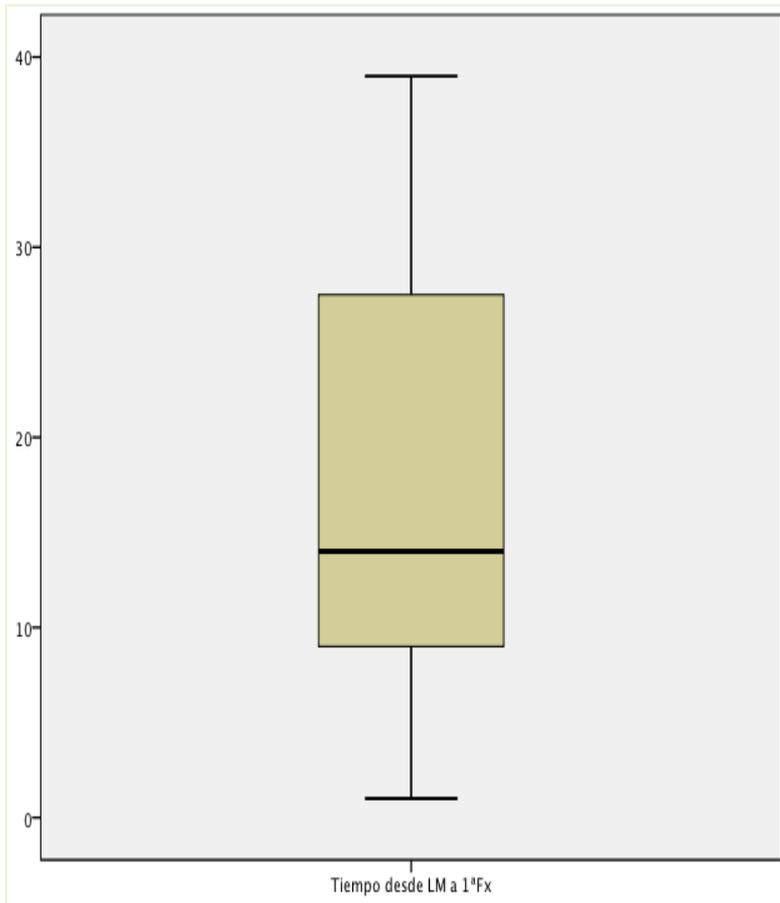


Figura 23. Años de evolución hasta la primera fractura



4.1.4. Variables relacionadas con el riesgo de Osteoporosis

Los factores de riesgo para la osteoporosis se recogen en la tabla 6.

Tabla 6. Factores de riesgo para osteoporosis

Variable	Grupo I. Pacientes con lesión medular
Tabaco Si n (%)	36 (32,4)
No n (%)	64 (57,7)
Exfumador n (%)	11 (9,9)
Alcohol Si n (%)	29 (26,1)
No n (%)	77 (69,4)
Exbebedor n (%)	5 (4,5)
Café Si n (%)	87 (78,4)
No n (%)	24 (21,6)

En cuanto a la toma de fármacos, en la tabla 7 y 8 se relacionan los utilizados por nuestros pacientes. Cabe destacar que el 38,7% de ellos toman anticomieles y el 99% toman Calcio y Vit D.

Tabla 7. Consumo de fármacos (I)

Variable	Frecuencia	Grupo I. Pacientes con lesión medular
Tiazidas	Ahora n (%)	4 (3,6)
	Alguna vez n (%)	2 (1,8)
	Nunca n (%)	105 (94,6)
Estatinas	Ahora n (%)	21 (18,2)
	Alguna vez n (%)	0 (0)
	Nunca n (%)	90 (81,1)
Beta bloqueantes	Ahora n (%)	5 (4,5)
	Alguna vez n (%)	2 (1,8)
	Nunca n (%)	104 (93,7)
Esteroides orales	Ahora n (%)	0 (0)
	Alguna vez n (%)	2 (1,8)
	Nunca n (%)	109 (98,2)
Esteroides inhalados	Ahora n (%)	2 (1,8)
	Alguna vez n (%)	0 (0)
	Nunca n (%)	109 (98,2)
Anticoagulantes orales	Ahora n (%)	2 (1,8)
	Alguna vez n (%)	4 (3,6)
	Nunca n (%)	105 (94,6)

Tabla 8. Consumo de fármacos (II)

Variable	Frecuencia	Grupo I. Con lesión medular
Hipnóticos	Ahora n (%)	46 (41,4)
	Alguna vez n (%)	20 (26,2)
	Nunca n (%)	45 (40,5)
Anticomiciales	Ahora n (%)	24 (21,6)
	Alguna vez n (%)	19 (17,1)
	Nunca n (%)	68 (61,3)
Tratamiento hormonal sustitutivo*	Ahora n (%)	0 (0)
	Alguna vez n (%)	0 (0)
	Nunca n (%)	26 (100)
Anticonceptivos orales*	Alguna vez n (%)**	12 (46,2)
	Nunca n (%)	14 (53,8)
Calcio y Vitamina D	Si n (%)	104 (99)
	No n (%)	7 (1)

La distribución de las enfermedades existentes en la primera visita se recogen en la tabla 9.

Tabla 9. Enfermedades coexistentes en la 1^o visita

Variable	Grupo I. Con lesión medular
Diabetes Tipo I n (%)	1 (0,9)
Tipo II n (%)	12 (10,8)
No diabetes n (%)	98 (88,3)
Enfermedad tiroidea	1 (0,9)
Hipertiroidismo n (%)	
Hipotiroidismo n (%)	0 (0)
No enfermedad n (%)	110 (99,1)
HTA Si n (%)	19 (17,1)
No n (%)	92 (82,9)
Dislipemia Si n (%)	23 (20,7)
No n (%)	88 (79,3)
Artritis reumatoide Si n (%)	0 (0)
No n (%)	111 (100)
Urolitiasis Si n (%)	16 (14,4)
No n (%)	95 (85,6)
Cardiopatía isquémica Si n (%)	3 (2,7)
No n (%)	108 (97,3)
Insuficiencia cardíaca Si n (%)	0 (0)
No n (%)	111 (100)

4.2. Comparación de variables con el grupo control

Se observa que la proporción de varones/mujeres es de 4/1, siendo la edad media similar entre ambos sexos y sin diferencias estadísticamente significativas. Aunque los varones tienen más talla, peso, envergadura y superficie corporal que las mujeres, al calcular el IMC no se aprecian diferencias estadísticamente significativas. (Tabla 10)

Tabla 10. Características basales de los pacientes con lesión medular crónica incluidos en el estudio

Variable	Varones	Mujeres	Valor de p
Número	85	26	
Porcentaje (%)	76,6	14,3%	
Edad (años)	48,1 ± 13,3	46,6 ± 14	0.621
Peso (Kg)	81,7 ± 11,4	68,9 ± 9,2	0.001
Talla (cm)	174,9 ± 7	161,9 ± 4,8	0.001
IMC (Kg/m ²).	26,7 ± 3,6	26,3 ± 3,8	0.623
Superficie corporal (m ²)	1.67 ± 2,9	1.56 ± 0.16	0.001
Envergadura (cm)	173,3 ± 7,9	159,2 ± 5,4	0.001

Los pacientes afectos de LME (grupo I) eran más jóvenes que el grupo control, una media de 12 años; tenían más talla, más peso, mayor envergadura y mayor superficie corporal que el grupo control, sin existir diferencias estadísticamente significativas en el IMC. Por ello, los siguientes estudios estadísticos se efectuaron en todos los casos ajustando por edad, peso y talla.

Tabla 11. Características basales comparativas entre los dos grupos de estudio

Variable	Grupo I. Pacientes con lesión medular	Grupo II. Controles	Valor de p
Número	111	940	
Varones n (%)	85 (76,6%)	134 (14,3%)	0,001
Edad (años)	47,7 ±13,4	59,1 ± 14	0.001
Peso (Kg)	78,7 ± 12,2	68,9 ±14,9	0.001
Talla (cm)	171,9 ± 8.6	158.7 ± 8,7	0.001
IMC (Kg/m ²).	26,6 ± 3,6	27,3 ± 5,4	0.218
Superficie corporal (m ²)	1.66 ± 3,6	1.59 ± 0.14	0.001
Envergadura (cm)	170 ± 9.5	162,3 ± 11,4	0.001

En la tabla 12 mostramos la prevalencia de pacientes zurdos, diestros o ambidiestros. Se observó una asociación estadísticamente significativa entre los pacientes afectos de lesión medular traumática y el número de ambidiestros, cuya prevalencia fue del 4,5%, cuando en el grupo control esta distribución fue del 0,5%. La distribución de zurdos y diestros fue similar entre ambos grupos de pacientes.

Tabla 12. Lateralidad de los pacientes afectos de lesión medular traumática

Variable		Grupo I. Pacientes con lesión medular	Grupo II. Controles	Chi- Cuadrado	P valor
Diestros	n (%)	99 (89,2)	857 (92,4)	15,363	0,001
Zurdos	n (%)	7 (6,3)	65 (7)		
Ambidiestros	n (%)	5 (4,5)	5 (0,5)		

Los pacientes con lesión medular provienen en un 46,6% de un ámbito rural, frente al 22,6% del grupo control, diferencia que es estadísticamente significativa, $p = 0,001$.

Entre los pacientes con lesión medular es más frecuente la existencia de un nivel socioeconómico bajo y la existencia de pobreza (58,6% frente al 40,7% del grupo control). Además, la proporción de pacientes con lesión medular y nivel socioeconómico alto fue notablemente inferior al del grupo control: (3,6% frente al 15,6%), siendo estas diferencias estadísticamente significativas, $p=0,001$.

Tabla 13. Otras características demográficas y antropométricas de los pacientes estudiados

Variable	Grupo I. Pacientes con lesión medular	Grupo II. Controles	Chi- Cuadrado	P valor	Odds Ratio. IC 95%
Número	111	940			
Área	48 (46,6)	211 (22,6)	23,233	0,001	2,645; 1,761, 3,974
Rural n(%)					
Urbana n(%)	62 (56,4)	721 (77,4)			
Nivel SE* Bajo	65 (58,6)	375 (40,7)	18,216	0,001	No calculable
Medio	42 (37,8)	403 (43,7)			
Alto	4 (3,6)	144 (15,6)			

* Nivel SE= Nivel socioeconómico. Nivel bajo es equiparable a estar por debajo del umbral de la pobreza.

Entre los pacientes afectados de lesión medular es más frecuente el consumo actual de tabaco. El 32,4% de éstos fumaban en el momento de la realización del estudio frente al 18% del grupo control, $p= 0,001$. Por el contrario, la proporción de lesionados medulares que bebían alcohol fue significativamente menor que los pacientes del grupo control (69,4% frente al 51,2%). También el número de exbebedores fue mayor en los pacientes con lesión medular que en los controles (4,5% frente al 1,8%), $p = 0,001$.

Tabla 14. Consumo de tabaco, alcohol y café en los pacientes de nuestro estudio.

Variable	Grupo I. Pacientes con lesión medular	Grupo II. Controles	Chi- Cuadrado	P valor
Tabaco Si n (%)	36 (32,4)	169 (18)	16,108	0,001
No n (%)	64 (57,7)	584 (62,2)		
Exfumador n (%)	11 (9,9)	186 (19,8)		
Alcohol Si n (%)	29 (26,1)	441 (47)	19,286	0,001
No n (%)	77 (69,4)	480 (51,2)		
Exbebedor n (%)	5 (4,5)	17 (1,8)		
Café Si n (%)	87 (78,4)	777 (91,8)	20,280	0,001
No n (%)	24 (21,6)	69 (8,2)		

No observamos diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de diabetes mellitus, urolitiasis e insuficiencia cardíaca. En cambio, entre los pacientes afectados de lesión medular aguda fue menos frecuente la prevalencia de enfermedad tiroidea (hipotiroidismo), HTA, dislipemia, artritis reumatoide y cardiopatía isquémica. En algunas enfermedades como el hipotiroidismo, la artritis reumatoide y la insuficiencia cardíaca, entre los lesionados medulares no se observó ni un solo caso. (Tabla 15)

Tabla 15. Enfermedades coexistentes.

Variable	Grupo I. Con lesión medular	Grupo II. Controles	Chi- Cuadrado	P valor
Diabetes Tipo I n (%)	1 (0,9)	17 (1,8)	0,706	0,702
Tipo II n (%)	12 (10,8)	115 (12,2)		
No diabetes n (%)	98 (88,3)	808 (86)		
Enfermedad tiroidea Hipertiroidismo n (%)	1 (0,9)	15 (1,6)	14,271	0,001
Hipotiroidismo n (%)	0 (0)	104 (11,1)		
No enfermedad n (%)	110 (99,1)	814 (87,2)		
HTA Si n (%)	19 (17,1)	384 (40,9)	23,654	0,001
No n (%)	92 (82,9)	556 (59,1)		
Dislipemia Si n (%)	23 (20,7)	443 (47,2)	28,149	0,001
No n (%)	88 (79,3)	496 (52,8)		
Artritis reumatoide Si n (%)	0 (0)	20 (2,1)	2,429	0,119
No n (%)	111 (100)	912 (97,9)		
Urolitiasis Si n (%)	16 (14,4)	155 (16,5)	0,324	0,569
No n (%)	95 (85,6)	783 (83,5)		
Cardiopatía isquémica Si n (%)	3 (2,7)	85 (9,1)	5,212	0,022
No n (%)	108 (97,3)	854 (90,9)		
Insuficiencia cardíaca Si n (%)	0 (0)	17 (1,8)	2,065	0,151
No n (%)	111 (100)	912 (98,2)		

Al analizar el consumo de fármacos entre los pacientes afectados de lesión medular crónica y los controles, obtuvimos diferencias estadísticamente significativas solamente en el consumo de estatinas y de esteroides orales que

en ambos casos fue menor entre los lesionados medulares. No apreciamos estas diferencias al comparar el consumo de tiazidas, beta-bloqueantes, esteroides inhalados o anticoagulantes orales, principalmente el Sintrom®.

Tabla 16. Consumo de fármacos (I)

Variable	Frecuencia	Grupo I. Pacientes con lesión medular	Grupo II. Controles	Chi- Cuadrado	P valor
Tiazidas	Ahora n (%)	4 (3,6)	83 (8,9)	4,252	0,119
	Alguna vez n (%)	2 (1,8)	28 (3)		
	Nunca n (%)	105 (94,6)	826 (88,2)		
Estatinas	Ahora n (%)	21 (18,2)	290 (30,9)	14,561	0,001
	Alguna vez n (%)	0 (0)	46 (4,9)		
	Nunca n (%)	90 (81,1)	602 (64,2)		
Beta bloqueantes	Ahora n (%)	5 (4,5)	102 (10,9)	4,672	0,097
	Alguna vez n (%)	2 (1,8)	22 (2,4)		
	Nunca n (%)	104 (93,7)	810 (86,7)		
Esteroides orales	Ahora n (%)	0 (0)	43 (4,6)	8,671	0,013
	Alguna vez n (%)	2 (1,8)	53 (5,7)		
	Nunca n (%)	109 (98,2)	842 (89,8)		
Esteroides inhalados	Ahora n (%)	2 (1,8)	29 (3,1)	2,801	0,246
	Alguna vez n (%)	0 (0)	18 (1,9)		
	Nunca n (%)	109 (98,2)	890 (95)		
Anticoagulan tes orales	Ahora n (%)	2 (1,8)	34 (3,6)	2,843	0,242
	Alguna vez n (%)	4 (3,6)	16 (1,7)		
	Nunca n (%)	105 (94,6)	887 (94,7)		

Tabla 17. Consumo de fármacos (II)

Variable	Frecuencia	Grupo I. Con lesión medular	Grupo II. Controles	Chi- Cuadrado	P valor
Hipnóticos	Ahora n (%)	46 (41,4)	402 (43)	3,508	0,173
	Alguna vez n (%)	20 (26,2)	227 (24,3)		
	Nunca n(%)	45 (40,5)	306 (32,7)		
Anticomiciales	Ahora n (%)	24 (21,6)	63 (6,7)	104,445	0,001
	Alguna vez n (%)	19 (17,1)	17 (1,8)		
	Nunca n(%)	68 (61,3)	857 (91,5)		
Tratamiento hormonal sustitutivo*	Ahora n (%)	0 (0)	66 (8)	No calculado	
	Alguna vez n (%)	0 (0)	131 (16,5)		
	Nunca n(%)	26 (100)	601 (75,5)		
Anticonceptivos orales*	Alguna vez n (%)**	12 (46,2)	349 (43,9)	0,052	0,820
	Nunca n (%)	14 (53,8)	446 (56,1)		
Calcio y Vitamina D	Si n (%)	104 (99)	637 (77,1)	116,572	0,001
	No n (%)	7 (1)	303 (22,9)		

* Calculado solamente en las mujeres (n= 26 afectas de lesión medular crónica y n= 796 grupo control).

** No se preguntó el consumo actual de anticonceptivos y se unió el actual al de alguna vez.

El consumo de hipnóticos fue similar entre ambos grupos de pacientes, mientras que el de Calcio y vitamina D, y de anticomiciales fue estadísticamente superior en los pacientes afectados de lesión medular crónica, $p = 0,001$ en ambos casos.

Los datos sobre el consumo de anticonceptivos orales y el haber recibido tratamiento hormonal sustitutivo los obtuvimos solamente en las mujeres que participaron en el estudio, un total de 26 afectas de lesión medular y 796 controles. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en el consumo de estos fármacos.

El riesgo de fractura por fragilidad a 10 años, se calculó aplicando las escalas FRAX[®] y Qfracture[®]. En la tabla 18 se muestran los resultados obtenidos.

Tabla 18. Riesgo de fractura a 10 años calculado por las escalas FRAX[®] y Qfracture[®]

Variable	Grupo I. Pacientes con lesión medular	Grupo II. Controles	Valor de p
FRAX cualquiera (mayor)	2,1 ± 1,2	7.3 ± 7.4	< 0,001
FRAX cadera (hip)	0,3 ± 0,4	2,6 ± 4,8	< 0,001
Qfracture cualquiera (mayor)	2,2 ± 2,4	7,3 ± 8,1	< 0,001
Qfracture cadera (hip)	0,5 ± 0,9	3 ± 5,7	< 0,001

Los pacientes afectados de lesión medular crónica tienen un menor riesgo de fractura a 10 años valorado tanto por la escala FRAX[®] como por la Qfracture[®] y tanto para cualquier fractura por fragilidad como específicamente para la fractura de cadera. La significación estadística fue inferior al 0,001 en todos los casos.

Analizamos a continuación las correlaciones obtenidas entre las variables “riesgo de fractura “mayor” y de “cadera” obtenidas por una y otra escala de riesgo, en primer lugar en toda la población estudiada y después en ambos grupos por separado.

Tabla 19. Correlación en todos los pacientes. P < 0,001 en todos los casos

	FRAX mayor	FRAX hip	QFracture mayor	Qfracture hip
FRAX mayor	-----	0,912	0,642	0,551
FRAX hip		-----	0,593	0,510
QFracture mayor			-----	0,897
Qfracture hip				-----

Tabla 20. Correlación en los pacientes con lesión medular

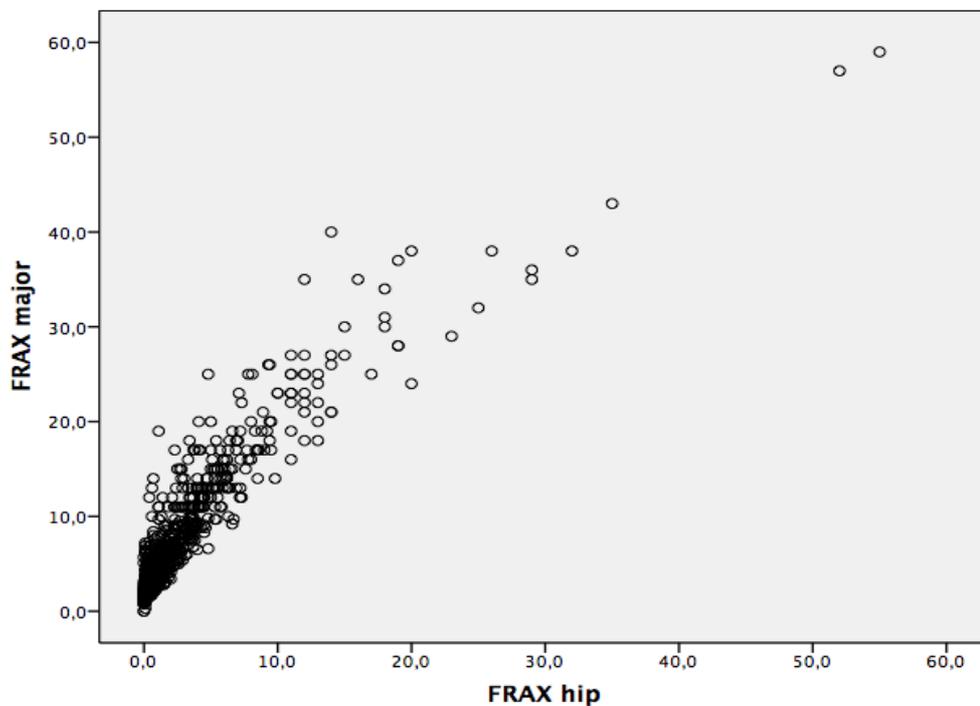
	FRAX mayor	FRAX hip	QFracture mayor	Qfracture hip
FRAX mayor	-----	0,812	0,716	0,579
FRAX hip		-----	0,592	0,798
QFracture mayor			-----	0,719
Qfracture hip				-----

Tabla 21. Correlación en los pacientes del grupo control

	FRAX mayor	FRAX hip	QFracture mayor	Qfracture hip
FRAX mayor	-----	0,911	0,628	0,540
FRAX hip		-----	0,584	0,500
QFracture mayor			-----	0,897
Qfracture hip				-----

Figura 24 . Correlación entre los valores de FRAX para mayor y cadera en todos los pacientes.

R= 0,971, p< 0,001



A continuación comparamos los valores ultrasonográficos obtenidos en el calcáneo de los pacientes de nuestro estudio.

Tabla 22. Valores ultrasonográficos obtenidos en el calcáneo.

Variable	Grupo I. Pacientes con lesión medular	Grupo II. Controles	Valor de p
SOS m/s	1.481,89 ± 34,4	1.523,52 ± 32,4	< 0,001
BUA dB/MHz	41,2 ± 23,4	61,5 ± 18,7	< 0,001
QUI	56,3 ± 22,3	78,8 ± 20,7	< 0,001

Los pacientes afectados de lesión medular crónica mostraron valores ultrasonográficos en el calcáneo inferiores a los de los controles, tanto para el BUA, como para el SOS y el QUI.

Los pacientes con lesión medular presentaron una fractura considerada por fragilidad en la primera visita, en el 15,3% de los casos, mientras que el grupo control había tenido alguna fractura el 31,8% de los pacientes. Las diferencias fueron estadísticamente significativas, $p < 0,001$.

Tabla 23. Prevalencia de fracturas por fragilidad

Variable	Grupo I. Pacientes con lesión medular	Grupo II. Controles	Valor de p
Existe fractura Si n (%)	17 (15,3)	298 (31,8)	0,001
No n (%)	94 (84,7)	640 (68,2)	

Al comparar los valores ultrasonográficos tomados en el calcáneo de nuestros pacientes con lesión medular en función del sexo, no obtuvimos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Tabla 24. Características basales de los pacientes con lesión medular crónica incluidos en el estudio

Variable	Varones	Mujeres	Valor de p
SOS m/s	1.481,2 ± 35,2	1.481,8 ± 34,4	0,759
BUA dB/MHz	42,7 ± 22	41,2 ± 23,4	0,940
QUI	58,3 ± 22,1	56,3 ± 22,3	0.692

5. Discusión

5. Discusión

Al estudiar las características clínicas de los pacientes afectados de lesión medular traumática observamos que se trata predominantemente de varones, un 76,6% del total, con una edad media de 47,7 años. En cambio en los pacientes que conformaron el grupo control, la proporción de varones es baja, tan solo del 14,3%. Estos resultados reflejan la realidad de ambas patologías. Así, la lesión medular traumática se produce predominantemente en varones jóvenes, como se ha constatado prácticamente en todas las series publicadas (272-281), mientras que los pacientes que conformaron el grupo control, fue obtenido de estudios epidemiológicos en los que ha participado la Unidad Metabólica Ósea del Hospital Universitario Insular de Gran Canaria en los últimos años (282-291) y en los mismos la proporción de mujeres estudiadas es siempre superior a la de los varones. La lesión medular ocurre predominantemente en hombres y seguirá siéndolo en el futuro. Las tasas de incidencia anuales suelen ser de 3 a 4 veces mayor en los hombres que en mujeres (292). Sin embargo, el porcentaje de nuevas lesiones que ocurre entre los hombres ha disminuido un poco en los últimos tiempos, pasando de 80,9% en el 1970 al 77,1% desde el 2000 (292).

Una tendencia similar se ha producido en Noruega, donde la tasa de incidencia fue de 5,3 veces mayor entre los varones que entre las mujeres entre 1952 y 1956, pero sólo 4,2 veces mayor entre 1992 y 2001 (293). Esta tendencia hacia un porcentaje ligeramente mayor de mujeres entre los nuevos lesionados medulares continuará debido a que las lesiones entre las personas mayores van en aumento, y las lesiones medulares entre las personas mayores se dividen de manera más uniforme entre hombres y mujeres que las que se producen entre los adolescentes y adultos jóvenes. En España existen pocos estudios sobre lesión medular. Se ha estimado la incidencia de lesión medular en 25 casos por millón de habitantes, produciéndose entre 800 y 1.000 casos nuevos cada año. Se estima que hay entre 25.000 y 30.000 personas viviendo

con lesión medular. Es más frecuente en hombres que en mujeres (razón hombre/mujer 4:1). En los grupos de mayor edad, la proporción de mujeres es mayor (35%). El 54% de las lesiones medulares traumáticas afectan a jóvenes de entre 16 y 30 años. En el 50% de los casos el mecanismo fue un accidente de tráfico, entre un 20 y un 30% una caída casual, el 8% un accidente laboral, entre un 4 y un 11% deporte o actividad de ocio y un 1% violencia. (200,201,204, 294)

En cuanto al nivel de lesión, son más frecuentes las paraplejias que las tetraplejias. Hay una variabilidad internacional sustancial en la proporción de nuevos lesionados medulares que resultan en tetraplejia y la proporción de lesiones completas (292). En Europa, la proporción de lesiones cervicales se encuentra en rangos de aproximadamente 40 a 60% (292). En el Oriente Medio, donde muchas lesiones se deben a actos de violencia, la proporción de lesiones cervicales está en el extremo inferior del rango europeo. En los Estados Unidos, el 55,7% de las nuevas lesiones establecidas desde el año 2000 fueron lesiones cervicales (292).

Curiosamente, en los Estados Unidos, este aumento de las lesiones cervicales se debe en su totalidad a un incremento en las lesiones de C1-C4, de 12,3 a 27,2%; mientras que las lesiones C5-C8 actualmente disminuyen de un 35,9 a 29,0%, (295). En Finlandia, la proporción de lesiones cervicales aumentaron desde un 48 a un 57% durante un período de 30 años, entre 1976 y 2005 (296).

Evaluar las tendencias de la severidad de las lesiones es complicado debido al cambio que ha existido de las definiciones en los últimos años. No obstante, parece que hay más lesiones incompletas hoy que en el pasado. En EE.UU., la proporción de lesiones completas disminuyó de 53.6% en el 1970 a 48,7% desde 2000 (305). El porcentaje de lesiones completas también está disminuyendo en Finlandia (296).

Hay muchas causas posibles para explicar esta proporción creciente de lesiones incompletas. Nuevas y mejores modalidades de tratamiento agudo pueden tener su impacto. Sin embargo, las tendencias de la edad y la etiología

son también en gran parte responsable, las personas de edad son más propensos a caídas que resultan en tetraplejia incompleta. Por otra parte, las lesiones por violencia están disminuyendo en los Estados Unidos en la última década, y estos suelen dar lugar a paraplejia completa (292).

Dadas las tendencias demográficas en edad y etiología, así como la posibilidad de avances en el tratamiento agudo y la supervivencia de las lesiones cervicales altas, es probable que las tendencias actuales sea hacia un creciente aumento del porcentaje de lesiones C1-C4 (alrededor del 2% por década), dependencia del ventilador (alrededor de 1% por década) y lesiones incompletas en todos los niveles (alrededor de 2% por década).

En la tabla 12 mostramos la prevalencia de pacientes zurdos, diestros o ambidiestros. Se observó una asociación estadísticamente significativa entre los pacientes afectados de lesión medular traumática y el número de ambidiestros, cuya prevalencia fue del 5,5%, cuando en el grupo control esta distribución fue del 0,5%. La distribución de zurdos y diestros fue similar entre ambos grupos de pacientes.

El fenómeno de la lateralidad no ha sido estudiado en los pacientes con lesión medular traumática. Al menos, no hemos podido encontrar ni un artículo en el PubMed combinando las palabras “spinal cord injury, spinal injury, medulla damage, y laterality, left-handed, left-handedness o ambidextrous”, por lo que creemos que este tema aún no ha sido estudiado.

Se ha descrito la asociación de la lateralidad con un gran número de enfermedades y así, entre las personas zurdas se ha comunicado una mayor prevalencia de patología neurológica, como la migraña (297,298) la epilepsia (299), la dislexia (300,301), entre otras. No hemos encontrado en la literatura que hemos consultado ningún trabajo que haya estudiado la lateralidad en los pacientes con lesión medular, por lo que nuestros resultados son pioneros en este campo. Desconocemos las razones por las que puede observarse un mayor número de ambidiestros entre los pacientes con lesión medular. Desde luego no es una consecuencia, pues fisiopatológicamente no hay ninguna razón que justifique un cambio en el predominio de un hemisferio cerebral. Es

cierto que algunos estudios han descrito que entre los zurdos hay una mayor prevalencia de accidentes (302,303) pero no entre los ambidiestros. Este hallazgo nos ha animado a seguir profundizando en su estudio, sin que podamos descartar que se trate de una asociación casual, que no tenga ninguna significación clínica.

Al estudiar el hábitat, rural o urbano, donde vivían los pacientes, hemos encontrado que los pacientes con lesión medular vivían en una mayor proporción que los controles en un hábitat rural (46,6% frente al 22,6%, $p = 0,001$). Sobre este hallazgo hemos encontrado en la literatura varios estudios que describen el hábitat rural como un hábitat que favorecería la aparición de algunas patologías, frente al hábitat urbano. Así, se ha descrito que en el hábitat rural son más prevalentes las enfermedades musculoesqueléticas, respiratorias como asma y rinitis, enfermedades infecciosas y parasitarias, etc. (304)

El consumo de tabaco entre los pacientes con lesión medular ha sido poco estudiado. Entre las pocas series que hemos podido estudiar hemos encontrado un artículo reciente (305) donde refleja que la prevalencia de tabaquismo es elevada en lesionados medulares durante los primeros meses tras la lesión, con una disminución significativa en la tasa de fumadores tras los primeros 16 meses de la lesión, lo que indica un cambio de comportamiento significativo. Por el contrario, el consumo de alcohol es significativamente menor entre los lesionados medulares (26,1% frente al 47% en el grupo control) y la proporción de pacientes exbebedores es mayor entre estos que en los controles (4,5% frente al 1,8% en los controles). Nos ha llamado la atención estos resultados, de nuevo por la escasa información que al respecto hemos podido obtener en otras series. Cuando analizamos los datos obtenidos con el consumo de alcohol, observamos que la proporción de lesionados medulares que no bebían alcohol fue significativamente mayor al grupo control (69,4% frente al 51,2%). También el número de exbebedores fue mayor en los pacientes con lesión medular que en los controles (4,5% frente al 1,8%), $p = 0,001$. Este menor consumo de alcohol entre los pacientes con lesión medular tampoco ha sido documentado en la literatura que hemos podido consultar. En el año 2005, Osteraker y Levi (306) observaron un 25% de dependencia al

alcohol en una población de 36 lesionados medulares crónicos. Observamos el mismo hecho con el consumo de café. Y así, mientras en el grupo control era poco frecuente encontrar a un paciente que no consumiera café (8,2%) entre los pacientes afectados de lesión medular crónica, este porcentaje aumentó al 21,6%. Tampoco hemos encontrado referencias a este tema en la literatura que hemos podido consultar.

Desconocemos las razones por las que se produce este hecho. Nos atreveríamos a especular con que los pacientes que tienen una lesión medular crónica, siendo conscientes de su enfermedad deciden evitar en mayor medida que los controles los denominados “hábitos tóxicos”, si bien esta opinión no tiene ninguna base científica que la sustente.

En otro apartado de nuestro trabajo estudiamos la coexistencia de otras enfermedades y no observamos diferencias estadísticamente significativas en la prevalencia de diabetes mellitus, urolitiasis e insuficiencia cardíaca. En cambio, entre los pacientes afectados de lesión medular crónica fue menos frecuente la prevalencia de enfermedad tiroidea (hipotiroidismo), HTA, dislipemia, artritis reumatoide y cardiopatía isquémica. En algunas enfermedades como el hipotiroidismo, la artritis reumatoide y la insuficiencia cardíaca, entre los lesionados medulares no se observó ni un solo caso. Nuevamente debemos mencionar la escasez de artículos en la literatura que hemos podido consultar de estos datos clínicos en los pacientes afectados de lesión medular crónica, por lo que no hemos podido comparar nuestros datos con los de otras series.

Especulando de nuevo, podríamos atribuir la menor prevalencia de algunas enfermedades observada en los pacientes afectados de lesión medular crónica con el hecho de que son más jóvenes y predominantemente varones y algunas de estas enfermedades se observa con más frecuencia en mujeres de más edad que nuestros pacientes, pero no disponemos de datos clínicos que apoyen esta hipótesis.

En otro apartado de nuestro trabajo, estudiamos cual fue el consumo de fármacos ente ambos grupos, agrupados genéricamente por su indicación

terapéutica (anticomiciales) o por su grupo farmacológico: esteroides inhalados, orales, tiazidas..... etc. No observamos diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de pacientes en cuanto al consumo de tiazidas, beta-bloqueantes, esteroides inhalados, anticoagulantes orales, hipnóticos y anticonceptivos orales (solo en las mujeres, obviamente). Los pacientes con lesión medular crónica presentaron un mayor consumo de anticomiciales y de calcio y Vitamina D, mientras que, por el contrario, mostraron un menor consumo de estatinas y de esteroides orales. En cuanto al mayor consumo de anticomiciales, no es de extrañar este mayor consumo en nuestra muestra debido a que son los fármacos de elección, conjuntamente con los analgésicos opioides, en el tratamiento del dolor neuropático (307). En nuestra muestra, un 42,34% de nuestros pacientes referían presentar dolor.

Es difícil explicar estos hallazgos, sobre todo cuando una vez más, no hemos podido encontrar estudios similares al nuestro en la literatura que hemos podido consultar y de esta manera realizar comparaciones. De nuevo especulando, podríamos explicar el menor consumo de estatinas y de esteroides orales por ser más jóvenes que el grupo control, y el mayor consumo de calcio y vitamina D a la prescripción realizada por los médicos de la unidad de lesionados medulares, sensibilizados por el riesgo de fracturas por fragilidad en estos pacientes.

Al analizar la prevalencia de fracturas por fragilidad entre los integrantes de nuestro estudio, obtuvimos que los pacientes con lesión medular crónica presentaron una fractura considerada por fragilidad en la primera visita, en el 15,3% de los casos, mientras que en el grupo control habían tenido alguna fractura el 31,8% de los pacientes. Las diferencias fueron estadísticamente significativas, $p < 0,001$. Esto podría llevar a la conclusión errónea de que la lesión medular crónica protege de la fractura por fragilidad. Debemos matizar estos resultados. En primer lugar, con esta variable recogimos solamente las fracturas que los pacientes habían tenido en el momento de ser atendidos por primera vez, que pudieran ser consideradas por fragilidad. No se incluyó entre las mismas la fractura que generó la lesión medular (casi siempre vertebral), porque la misma fue traumática. En segundo lugar, debemos tener en cuenta que se trata de una población constituida en un 75% por varones que son más

jóvenes que los controles y en esta población, la prevalencia de fracturas es menor. Las fracturas por fragilidad se produce sobre todo en la mujer menopáusica, como se ha establecido desde hace muchos años.

Todas las fracturas por fragilidad en nuestros pacientes asentaban en los miembros inferiores y eran producto de traumatismos banales. Numerosas series clínicas han reportado una alta incidencia (desde 1 a 34%) de las fracturas de la extremidad inferior en pacientes con LME (255-259). Los traumatismos desempeñan un papel relativamente menor en las fracturas de los lesionados medulares ya que la mayoría de ellas ocurren después de un mínimo o ningún trauma (256). Las caídas desde una silla de ruedas y las transferencias fueron las causas más comunes de fractura, aunque las fracturas también pueden ser el resultado de actividades de bajo impacto, tales como la realización de actividades para aumentar el rango de movimiento. Comarr y cols. (257) creen que las fracturas supracondíleas de la porción distal del fémur son tan características de esta población que se etiquetaron como "**la fractura del parapléjico**". Esta predilección se explica por los estudios que muestran que los sitios adyacentes a la rodilla (por ejemplo, la tibia proximal) están más afectados que incluso la cadera o la diáfisis femoral. Esto está en línea con trastornos del sistema nervioso autónomo y estasis venoso después de la lesión (260).

En nuestro trabajo, la mediana de años de evolución para sufrir una fractura ósea por fragilidad tras la LME es de 14 años, coincidiendo con la mayoría de la bibliografía publicada sobre este tema. Un estudio longitudinal reciente informó de que 15 de 98 personas con LME sufrieron 39 fracturas por fragilidad en las piernas durante más de un año de observación; el tiempo medio hasta la primera fractura fue alrededor de 9 años, con un 1% de tasa de fracturas dentro de los primeros 12 meses y el 4,6% de tasa de fractura si la duración de la lesión era más de 20 años (262). El aumento de riesgo de fractura se asoció con lesión motora completa, el nivel más bajo de lesión (por ejemplo, los individuos con paraplejía tienden a ser más activos que las personas con tetraplejía), mayor duración de la lesión, un mayor consumo de alcohol (262-265), y el uso de medicamentos anticonvulsivantes (266).

En otro apartado de nuestro estudio efectuamos una estimación del riesgo de fractura a 10 años para ambos grupos de pacientes, y para ello utilizamos 2 escalas, la FRAX[®] y la Qfracture[®]. Ambas ofrecen el riesgo de fractura a largo plazo en 2 grupos de fracturas, uno, la totalidad de fracturas, que se denomina “mayor”, y otro que es específicamente el riesgo de sufrir una fractura de cadera, que es llamado “hip”. Los pacientes afectos de lesión medular crónica tiene un menor riesgo de fractura a 10 años valorado tanto por la escala FRAX[®] como por la Qfracture[®] y tanto para cualquier fractura por fragilidad como específicamente para la fractura de cadera. La significación estadística fue inferior al 0,001 en todos los casos.

La escala FRAX[®] es la más utilizada y tiene a su favor una serie de hechos. En primer lugar, está auspiciada por la Organización Mundial de la Salud (OMS). En segundo lugar, incluye datos de prácticamente todos los países. Además fue la primera de estas escalas, es la más utilizada, sobre la que se ha recogido una mayor experiencia y su sencillez es un valor añadido. Sin embargo, tiene también una serie de puntos negativos. El más importante es el que sus autores no han publicado su fórmula, algo que parece impensable en el campo de la ciencia en el siglo XXI. Por otra parte, no incluye variables muy importantes, relacionadas con las fracturas, como ocurre con las caídas u otras variables que pueden influir en el riesgo de fractura indirectamente, como es la diabetes mellitus. Varios estudios han publicado limitaciones en su uso y en las guías de la Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral (SEIOMM) no se recomienda para el cálculo del riesgo de fractura en general (mayor), por su tendencia a la infravaloración (308). La escala FRAX[®] tiene sus defensores y detractores y, en nuestro estudio, queremos solamente indicar que los pacientes afectos de una lesión medular crónica mostraron unos valores inferiores a la población control $2,1 \pm 1,2$ frente 7.3 ± 7.4 para todas las fracturas y $0,3 \pm 0,4$ frente a $2,6 \pm 4,8$ para las fracturas de cadera, con una $p < 0,001$ en todos los casos. Las razones que pueden justificar estos resultados pueden deberse en primer lugar, a la edad de los pacientes y al sexo, ya que los pacientes con lesión medular crónica son mas jóvenes que los controles y predominantemente varones (en un 75%) y es bien conocido que el riesgo de fractura aumenta en la mujer y sobre todo con la

edad. Además, el hecho de considerar a la fractura que causó la lesión medular como traumática, no permite su inclusión como fractura en el cálculo del FRAX® y quizá todo ello condicione los valores inferiores del FRAX® en los pacientes con lesión medular crónica. También nos gustaría resaltar que no hemos encontrado en la literatura estudios que hayan estimado el riesgo de fractura a largo plazo por ninguna de estas escalas en los pacientes afectados de lesión medular crónica.

Lo mismo puede aplicarse a la escala Qfracture®. Entre sus ventajas podríamos enumerar que es más clínica, que recoge prácticamente todos los factores de riesgo relacionados con el riesgo de fractura, ya sea directamente como ocurre con las caídas, como indirectamente como ocurre con otras enfermedades como la diabetes mellitus o la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, además de incluir la raza y de estratificar el consumo de alcohol y tabaco. Por otro lado, su transparencia, publicando la fórmula y los algoritmos que ha llevado a su desarrollo, ha permitido que la SEIOMM haya podido estimar el riesgo de fractura a 10 años por medio de esta escala en la población española, con los datos obtenidos por la Encuesta Nacional de Salud de España. El principal inconveniente es que no está validada fuera del Reino Unido aunque la SEIOMM recientemente ha completado este trabajo.

En las tablas 19 a 21 observamos que la correlación entre los datos obtenidos al aplicar estas escalas es en general buena, con un coeficiente de correlación “r” satisfactorio, siempre superior a 0,5 que en ocasiones alcanzó valores superiores a 0,9 y estadísticamente significativo en todos los casos.

En la tabla 22 mostramos los valores obtenidos al analizar por ultrasonografía el calcáneo de los pacientes que integraron nuestro estudio. Se observa que los valores de SOS, BUA y QUI son menores en los pacientes afectados de lesión medular crónica que en los controles, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

Los ultrasonidos constituyen una magnífica técnica para estimar el riesgo de fractura. Múltiples estudios han confirmado que predicen el riesgo de fractura de una manera muy parecida a como lo hace la densitometría.

Tiene además una serie de ventajas con respecto a ésta, como es la ausencia de irradiación (los ultrasonidos son completamente inocuos), son además portátiles, es una técnica rápida y mucho más económica que la densitometría. Tiene sin embargo el inconveniente de no haber sido nunca tomada en serio, y en los documentos de posición y en las guías de las sociedades científicas no consta cual puede ser su papel en el manejo de la osteoporosis. Sin embargo, algunos estudios efectuados por el Grupo de Investigación en Ultrasonidos y Metabolismo Óseo (GIUMO) han establecido que los ultrasonidos pueden utilizarse como herramienta de cribaje y de esta manera, evitar la realización de densitometrías innecesarias, lo cual es importante tanto por la irradiación que se evita al paciente, como por el ahorro económico y la mejor optimización de recursos (88-97).

En el caso del paciente con lesión medular, los ultrasonidos son una técnica ideal, pues puede realizarse con el paciente en posición sentada, en la misma silla de ruedas, en el caso de los pacientes parapléjicos, evitando la incomodidad de un traslado a la mesa, como debe hacerse para efectuar una densitometría (92,97).

6. Conclusiones

6. Conclusiones

- 1) En lo que respecta a las características clínicas, en los pacientes afectados de lesión medular traumática, predomina el sexo masculino (76,6%), con una edad media de 47,7 años.

Existe una mayor prevalencia de pacientes afectados de lesión medular traumática que son ambidiestros en comparación con los controles. Asimismo viven en una mayor proporción en el hábitat rural y entre los pacientes con lesión medular es más frecuente la existencia de un nivel socioeconómico bajo y una mayor prevalencia de pobreza.

La proporción de pacientes con lesión medular fumadores es superior a la de los controles mientras que por el contrario, la proporción de bebedores tanto de alcohol como de café es significativamente menor.

Entre los pacientes con lesión medular crónica fue menos frecuente la prevalencia de enfermedad tiroidea (hipotiroidismo), HTA, dislipemia, artritis reumatoide y cardiopatía isquémica.

En lo referente al consumo de fármacos, los pacientes afectados de lesión medular crónica tiene un mayor consumo de anticomieles y de calcio y Vitamina D que los controles y un menor consumo de estatinas y de esteroides orales.

- 2) Los pacientes con lesión medular crónica tienen un menor riesgo de fractura a 10 años, tanto para cualquier fractura (mayor), como específicamente para la fractura de cadera, determinado por las escalas FRAX ® y Qfracture ®. La correlación de estas escalas es buena, estadísticamente significativa en todos los casos.
- 3) Los pacientes afectados de lesión medular crónica tienen una menor prevalencia de fracturas por fragilidad que los controles.

- 4) Los pacientes afectos de lesión medular crónica mostraron valores ultrasonográficos en el calcáneo inferiores a los de los controles, tanto para el BUA, como para el SOS y el QUI.

7. Bibliografía

7. Bibliografía

1.- NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention, Diagnosis and Therapy. JAMA. 2001; 285:785-95.

2.- Sociedad Española de Investigación Ósea y Metabolismo Mineral. Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Rev Clin Esp. 2008;208(Supl 1):1-24.

3.- González Macías J, Olmos Martínez JM. Fisiopatología de la osteoporosis y mecanismo de acción de la PTH. Rev Osteoporos Metab Miner. 2010;2:5-17.

4.- Kular J, Tickner J, Chim SM, Xu J. An overview of the regulation of bone remodelling at the cellular level. Clin Biochem. 2012;45(12):863–73.

5.- Li Z, Kong K, Qi W. Osteoclast and its roles in calcium metabolism and bone development and remodeling. Biochem Biophys Res Commun. 2006;343:345–50.

6.- Hodge JM, Kirkland MA, Nicholson GC. Multiple roles of m-csf in human osteoclastogenesis. J Cell Biochem. 2007;102:759–68.

7.- Lacey DL, Timms E, Tan HL, Kelley MJ, Dunstan CR, Burgess T, et al. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. Cell. 1998;93:165–76.

8.- Mizuno A, Amizuka N, Irie K, Murakami A, Fujise N, Kanno T, et al. Severe osteoporosis in mice lacking osteoclastogenesis inhibitory actor/osteoprotegerin. Biochem Biophys Res Commun. 1998;247:610–5.

9.- Takayanagi H, Kim S, Koga T, Nishina H, Isshiki M, Yoshida H, et al. Induction and activation of the transcription factor NFATC1 (NFAT2) integrate

RANKL signaling in terminal differentiation of osteoclasts. *Dev Cell*. 2002;3:889–901.

10.- Koga T, Inui M, Inoue K, Kim S, Suematsu A, Kobayashi E, et al. Costimulatory signals mediated by the itam motif cooperate with rankl for bone homeostasis. *Nature*. 2004;428:758–63.

11.- Ang ESM, Zhang P, Steer JH, Tan JWY, Yip K, Zheng MH, et al. Calcium/calmodulin-dependent kinase activity is required for efficient induction of osteoclast differentiation and bone resorption by receptor activator of nuclear factor kappa b ligand (RANKL). *J Cell Physiol*. 2007;212:787–95.

12.- Sato K, Suematsu A, Nakashima T, Takemoto-Kimura S, Aoki K, Morishita Y, et al. Regulation of osteoclast differentiation and function by the camk-creb pathway. *Nat Med*. 2006;12:1410–6.

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

14.- Kubota T, Michigami T, Ozono K. Wnt signaling in bone metabolism. *J Bone Miner Metab*. 2009;27:265–71.

15.- Lynch MP, Capparelli C, Stein JL, Stein GS, Lian JB. Apoptosis during bone-like tissue development in vitro. *J Cell Biochem*. 1998;68:31–49.

16.- Bonewald LF. The amazing osteocyte. *J Bone Miner Res*. 2011;26:229–38.

17.- Tanaka-Kamioka K, Kamioka H, Ris H, Lim S-S. Osteocyte shape is dependent on actin filaments and osteocyte processes are unique actin-rich projections. *J Bone Miner Res*. 1998;13:1555–68.

18.- Cowin SC, Moss-Salentijn L, Moss ML. Candidates for the mechanosensory system in bone. *J Biomech Eng*. 1991;113:191–7.

- 19.- Nakashima T, Hayashi M, Fukunaga T, Kurata K, Oh-hora M, Feng JQ, et al. Evidence for osteocyte regulation of bone homeostasis through RANKL expression. *Nat Med*. 2011;17:1231–4.
- 20.- Tatsumi S, Ishii K, Amizuka N, Li M, Kobayashi T, Kohno K, et al. Targeted ablation of osteocytes induces osteoporosis with defective mechanotransduction. *Cell Metab*. 2007;5:464–75.
- 21.- Lin C, Jiang X, Dai Z, Guo Y, Weng T, Wang J, et al. Sclerostin mediates bone response to mechanical unloading through antagonizing wnt/beta-catenin signaling. *J Bone Miner Res*. 2009;24:1651–61.
- 22.- Wijenayaka AR, Kogawa M, Lim HP, Bonewald LF, Findlay DM, Atkins GJ. Sclerostin stimulates osteocyte support of osteoclast activity by a RANKL-dependent pathway. *PLoS One*. 2011;6:e25900.
- 23.- Hauge EM, Qvesel D, Eriksen EF, Mosekilde L, Melsen F. Cancellous bone remodeling occurs in specialized compartments lined by cells expressing osteoblastic markers. *J Bone Miner Res*. 2001;16:1575–82.
- 24.- McLean RR. Proinflammatory cytokines and osteoporosis. *Curr Osteoporos Rep*. 2009;7:134-9.
- 25.- Allori AC, Sillon AM, Warren SM. Biological basis of bone formation, remodeling, and repair-part I: biochemical signaling molecules. *Tissue Eng Part B Rev*. 2008;14:259-73.
- 26.- Chau JF, Leong WF, Li B. Signaling pathways governing osteoblast proliferation, differentiation and function. *Histol Histopathol*. 2009;24:1593-606.
- 27.- Goltzman D. Studies on the mechanisms of the skeletal anabolic action of endogenous and exogenous parathyroid hormone. *Arch Biochem Biophys*. 2008;473:218-24.

- 28.- Anderson PH, Lam NN, Turner AG, Davey RA, Kogawa M, Atkins GJ, et al. The pleiotropic effects of vitamin D in bone. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2013;136:190-4.
- 29.- Weitzmann MN, Pacifici R. Estrogen deficiency and bone loss, an inflammatory tale. *J Clin Invest.* 2006;116:1186-94.
- 30.- Krum SA, Brown M. Unraveling estrogen action in osteoporosis. *Cell Cycle.* 2008;7:1348-52.
- 31.- Canalis E, Mazziotti G, Giustina A, Bilezikian JP. Glucocorticoid-induced osteoporosis: pathophysiology and therapy. *Osteoporos Int.* 2007;18:1319-28.
- 32.- Huebner AK, Keller J, Catala-Lehnen P, Perkovic S, Streichert T, Emeson RB, et al. The role of calcitonin and α -calcitonin gene-related peptide in bone formation. *Arch Biochem Biophys.* 2008;473:210-7.
- 33.- Warden SJ, Robling AG, Haney EM, Turner CH, Bliziotes MM. The emerging role of serotonin (5-hydroxytryptamine) in the skeleton and its mediation of the skeletal effects of low-density lipoprotein receptor-related protein 5 (LRP5). *Bone.* 2010;46:4-12.
- 34.- Kok C, Sambrook PN. Secondary osteoporosis in patients with an osteoporotic fracture. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2009;23:769-79.
- 35.- Raisz LG. Pathogenesis of osteoporosis: concepts, conflicts, and prospects. *J Clin Invest.* 2005;115(12):3318-25.
- 36.- Seeman E. Pathogenesis of bone fragility in women and men. *Lancet.* 2002;359:1841-50.
- 37.- Alexandre C, Vico L. Pathophysiology of bone loss in disuse osteoporosis. *Joint Bone Spine.* 2011 Dec;78(6):572-6.

- 38.- Carda S, Cisari C, Invernizzi M, Bevilacqua M. Osteoporosis after stroke: a review of the causes and potential treatments. *Cerebrovasc Dis.* 2009;28(2):191-200.
- 39.- Y. Dionyssiotis. Spinal cord injury-related bone impairment and fractures: An update on epidemiology and physiopathological mechanisms. *J Musculoskelet Neuronal Interact* 2011; 11(3):257-65.
- 40.- Compston J. Clinical and therapeutic aspects of osteoporosis. *Eur J Radiol.* 2009;71:388-91.
- 41.- Cooper C, O'Neill T, Silman A. The epidemiology of vertebral fractures. European Vertebral Osteoporosis Study Group. *Bone.* 1993;14(Suppl 1):S89-S97.
- 42.- Gehlbach SH, Bigelow C, Heimisdottir M, May S, Walker M, Kirkwood JR. Recognition of vertebral fracture in a clinical setting. *Osteoporos Int.* 2000;11:577-82.
- 43.- Francis RM, Aspray TJ, Hide G, Sutcliffe AM, Wilkinson P. Back pain in osteoporotic vertebral fractures. *Osteoporos Int.* 2008;19(7):895-903.
- 44.- Green AD, Colon-Emeric CS, Bastian L, Drake MT, Lyles KW. Does this woman have osteoporosis? *JAMA.* 2004;292:2890-900.
- 45.- Johnell O, Kanis J. Epidemiology of osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2005;16(Suppl 2):S3-S7.
- 46.- Johnell O, Kanis JA. An estimate of the worldwide prevalence and disability associated with osteoporotic fractures. *Osteoporos Int.* 2006;17:1726-33.

- 47.- Papaioannou A, Kennedy CC, Ioannidis G, Sawka A, Hopman WM, Pickard L, et al. The impact of incident fractures on health-related quality of life: 5 years of data from the Canadian Multicentre Osteoporosis Study. *Osteoporos Int.* 2009;20:703-14.
- 48.- Klotzbuecher CM, Ross PD, Landsman PB, Abbot TA, Berger M. Patients with prior fractures have increased risk of future fractures: a summary of the literature and statistical synthesis. *J Bone Miner Res.* 2000;15:721–7.
- 49.- Lupsa BC, Insogna K. Bone Health and Osteoporosis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2015;44(3):517-30.
- 50.- McGraw RL, Riggs JE. Osteoporosis, sedentary lifestyle, and increasing hip fractures: pathogenic relationship or differential survival bias. *Calcif Tissue Int.* 1994;55(2):87-9.
- 51.- Kruk J. Health and economic costs of physical inactivity. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2014;15(18):7499-503.
- 52.- National Osteoporosis Foundation (NOF). Risk assessment. *Physician's Guide for the prevention and treatment of osteoporosis* 2003.
- 53.- Barrett-Connor E, Sajjan SG, Siris ES, Miller PD, Chen YT, Markson LE. Wrist fracture as a predictor of future fractures in younger versus older postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *Osteoporos Int.* 2007.
- 54.- Kanis JA, Borgstrom F, De Laet C, Johansson H, Johnell O, Jonsson B, et al. Assessment of fracture risk. *Osteoporos Int.* 2005;16(6):581-9.
- 55.- Kanis JA, Johansson H, Oden A, et al. A family history of fracture and fracture risk: a meta-analysis. *Bone.* 2004;35:1029-37.

- 56.- Roux C, Fechtenbaum J, Kolta S, Briot K, Girard M. Mild prevalent and incident vertebral fractures are risk factors for new fractures. *Osteoporos Int.* 2007;18:1617-24.
- 57.- Barrett-Connor E, Weiss TW, McHorney CA, Miller PD, Siris ES. Predictors of falls among postmenopausal women: results from the National Osteoporosis Risk Assessment (NORA). *Osteoporos Int.* 2009; ;20(5):715-22.
- 58.- Ambrose AF, Cruz L, Paul G. Falls and Fractures: A systematic approach to screening and prevention. *Maturitas.* 2015;82(1):85-93.
- 59.- Sornay-Rendu E, Munoz F, Garnero P, Duboeuf F, Delmas PD. Identification of osteopenic women at high risk of fracture: the OFELY study. *J Bone Miner Res.* 2005;20:1813-9.
- 60.- Melton LJ 3rd. How many women have osteoporosis now? *J Bone Miner Res.* 1995;10:175-7.
- 61.- Rosen CJ. Postmenopausal osteoporosis. *N Eng J Med.* 2005;353:595-603.
- 62.- Looker AC, Orwoll ES, Johnston CC Jr, Lindsay RL, Wahner HW, Dunn WL, et al. Prevalence of low femoral bone density in older U.S. adults from NHANES III. *J Bone Miner Res.* 1997;12:1761-8.
- 63.- Díaz Curiel M, García JJ, Carrasco JL, Honorato J, Pérez Cano R, Rapado A, et al. Prevalencia de osteoporosis determinada por densitometría en la población femenina española. *Med Clin (Barc).* 2001;116:86-8.
- 64.- Naves M, Díaz-López JB, Gómez C, Rodríguez-Rebollar A, Serrano-Arias M, Cannata-Andía JB. Prevalence of osteoporosis in men and determinants of changes in bone mass in a non-selected Spanish population. *Osteoporos Int.* 2005;16:603-9.

- 65.- Diaz Curiel M, Carrasco de la Peña JL, Honorato Perez J, Perez Cano R, Rapado A, Ruiz Martinez I. Study of bone mineral density in lumbar spine and femoral neck in a Spanish population. Multicentre Research Project on Osteoporosis. *Osteoporos Int.* 1997;7:59-64.
- 66.- Kanis JA, Odén A, Johnell O, De Laet C, Jonson B, Oglesby AK. The components of excess mortality after hip fractures. *Bone.* 2003;32:468-73.
- 67.- Kanis JA, Johnell O, Oden A, Dawson A, De Late, Jonsson B. Ten years probabilities of osteoporotic fractures according to BMD and diagnostic thresholds. *Osteoporos Int.* 2001;12:989-95.
- 68.- Center JR, Nguyen TV, Schneider D, Sambrook PN, Eisman JA. Mortality after all major types of osteoporosis fracture in men and woman: an observational study. *Lancet.* 1999;353:878-82.
- 69.- Jiang HX, Majumdar SR, Dick DA, Moreau M, Raso J, Otto DD, et al. Development and initial validation of a risk score for predicting in-hospital and 1-year mortality in patients with hip fracture. *J Bone Miner Res.* 2005;20:494-500.
- 70.- Diamond TH, Thornley SW, Sekel R, Smerdely P. Hip fracture in elderly men: prognostic factors and outcomes. *Med J Aust.* 1997;167:404-5.
- 71.- Bliuc D, Nguyen ND, Milch VE, Nguyen TV, Eisman JA, Center JR. Mortality risk associated with low-trauma osteoporotic fracture and subsequent fracture in men and women. *JAMA.* 2009;301:513-21.
- 72.- Chrischiller EA, Butter CD, Davis CS, Wallace RB. A model of lifetime osteoporosis. *Arch Inter Med.* 1991;151:2026-32.
- 73.- Cooper C, Atkinson EJ, O'Fallon WM, Melton LJ III. Incidence of clinically diagnosed vertebral fractures: A population-based study in Rochester, Minnesota. *J Bone Miner Res.* 1992;7:221-7.

- 74.- Roy DK, O'Neill TV, Finn JD, Lunt M, Silman AJ, Felsenberg D, et al. Determinants of incident vertebral fracture in men and women: Results from the European Prospective Osteoporosis Study. *Osteopor Int.* 2003;14:19-26.
- 75.- Felsenberg D, Silman AJ, Lunt M, Armbrecht G, Ismail AA, Finn JD, et al. Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res.* 2002; 17:716-24.
- 76.- The European Prospective Osteoporosis Study (EPOS) Group. Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *J Bone Miner Res.* 2002;17:716-24.
- 77.- Ismail AA, Cooper C, Felsenberg D, Varlow J, Kanis JA, Silman AJ, et al. Number and type of vertebral deformities: epidemiological characteristics and relation to back pain and height loss. European Vertebral Osteoporosis Study Group. *Osteoporos Int.* 1999;9:206-13.
- 78.- Ross PD, Davis JW, Epstein RS, Wasnich RD. Pre-existing fractures and bone mass predict vertebral fracture incidence in women. *Ann Intern Med.* 1991;114:919-23.
- 79.- Ismail AA, Cockerill W, Cooper C, Finn JD, Abendroth K, Parisi G, et al. Prevalent vertebral deformity predicts incident hip though not distal forearm fracture: Results from the European Prospective Osteoporosis Study. *Osteoporos Int.* 2001;12:85-90.
- 80.- O'Neill TW, Felsenberg D, Varlow J, Cooper C, Kanis JA, Silman AJ. The prevalence of vertebral deformity in European men and women: the European Vertebral Osteoporosis Study. *J Bone Miner Res.* 1996;11:1010-8.
- 81.- Cooper C, Campion G, Melton JL III. Hip fractures in the elderly: a world wide projection. *Osteoporos Int.* 2001;12:136-9.

- 82.- Honkanen RJ, Honkanen K, Kroger H, Alvaha E, Tuppurainen M, Saarikoshi S. Risk factors for perimenopausal distal forearm fracture. *Osteopor Int.* 2000;11:265-70.
- 83.- Cooper C. Epidemiology of osteoporosis. *Osteoporos Int.* 1999;9:2-8.
- 84.- Kanis JA, Melton LJ 3rd, Christiansen C, Johnston CC, Khaltaev N. The diagnosis of osteoporosis. *Bone Miner Res.* 1994;9(8):1137-41.
- 85.- Njeh CF¹, Fuerst T, Diessel E, Genant HK. Is quantitative ultrasound dependent on bone structure? A reflection. *Osteoporos Int.* 2001;12(1):1-15.
- 86.- Trebacz H, Natali A. Ultrasound velocity and attenuation in cancellous bone samples from lumbar vertebra and calcaneus. *Osteoporosis Int.* 1999; 9: 99-105.
- 87.- Stewart A, Reid DM. Precision of quantitative ultrasound: comparison of three commercial scanners. *Bone*, 2000; 27: 139-43.
- 88.- He YQ, Fan B, Hans D, Li J, Wu CY, Njeh CF, Zhao S, Lu Y, Tsuda-Futami U, Fuerst T, Genant HK. Assessment of a new quantitative ultrasound calcaneus measurement: precision and discrimination of hip fractures in elderly women compared with dual X-ray absorptiometry. *Osteoporosis Int.* 2000; 11; 354-60.
- 89.- Sosa M, Saavedra P, Muñoz-Torres M, Alegre J, Gómez C, González-Macías J, Guañabens N, Hawkins F, Lozano C, Martínez MT, Mosquera J, Pérez-Cano R, Quesada M, Salas E, and the GIUMO Study Group. Quantitative ultrasound calcaneus measurements: normative data and precision in spanish population. *Osteoporos Int.* 2002;13:487-92.
- 90.- Frost ML, Blake GM, Fogelman I. Can the WHO criteria for diagnosing osteoporosis be applied to calcaneal quantitative ultrasound? *Osteoporosis Int.* 2000; 11: 321-30.

- 91.- Frost ML, Blake GM, Fogelman I. Contact quantitative ultrasound: an evaluation of precision, fracture discrimination, age-related bone loss and applicability of the WHO criteria. *Osteoporosis Int*, 1999; 10: 441-9.
- 92.- Pisani P, Renna MD, Conversano F, Casciaro E, Muratore M, Quarta E1 Paola MD, Casciaro S. Screening and early diagnosis of osteoporosis through X-ray and ultrasound based techniques. *World J Radiol*. 2013;5(11):398-410.
- 93.- Glüer CC, Barkmann R. Quantitative ultrasound: use in the detection of fractures and in the assessment of bone composition. *Curr Osteoporos Rep*. 2003;1(3):98-104.
- 94.- Malavolta N, Mule R, Frigato M. Quantitative ultrasound assessment of bone. *Aging Clin Exp Res*. 2004;16 Suppl(3):23-8.
- 95.- Gonnelli S, Cepollaro C. The use of ultrasound in the assessment of bone status. *Endocrinol Invest*. 2002;25(4):389-97.
- 96.- Prins SH, Jørgensen HL, Jørgensen LV, Hassager C. The role of quantitative ultrasound in the assessment of bone: a review. *Clin Physiol*. 1998;18(1):3-17.
- 97.- Benitez CL, Schneider DL, Barrett-Connor E, Sartoris DJ. Hand ultrasound for osteoporosis screening in postmenopausal women. *Osteoporosis Int*, 2000; 11; 203-210.
- 98.- Blake GM, Fogelman I. Role of dual-energy X-ray absorptiometry in the diagnosis and treatment of osteoporosis. *J Clin Densitom*. 2007;10:102-10.
- 99.- Jódar Gimeno E. Identificación del paciente con alto riesgo de fractura. *Rev Osteoporos Metab Miner*. 2010;2 (Supl 3): S12-S21.

- 100.- Schousboe JT, Shepherd JA, Bilezikian JP, Baim S. Executive summary of the 2013 International Society for Clinical Densitometry Position Development Conference on bone densitometry. *J Clin Densitom.* 2013;16(4):455-66.
- 101.- McCloskey E. Assessing fracture risk in patients with osteoporosis. *Practitioner.* 2013;257(1765):19-21,2-3.
- 102.- Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX™ and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporos Int.* 2008;19:385-97.
- 103.- Azagra R, Roca G, Encabo G, Prieto D, Aguyé A, Zwart M, et al. Prediction of absolute risk of fragility fracture at 10 years in a Spanish population: validation of the WHO_FRAX_™ tool in Spain. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12:30.
- 104.- González-Macías J, Marin F, Vila J, Díez-Pérez A. Probability of fractures predicted by FRAX® and observed incidence in the Spanish ECOSAP Study cohort. *Bone.* 2012;50(1):373-7.
- 105.- Kanis JA, Oden A, Johansson H, McCloskey E. Pitfalls in the external validation of FRAX. *Osteoporos Int.* 2012;23(2):423-31.
- 106.- Ensrud KE, Lui LY, Taylor BC, Schousboe JT, Donaldson MG, Fink HA, et al. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. A comparison of prediction models for fractures in older women: is more better? *Arch Intern Med.* 2009;169:2087-94.
- 107.- Donaldson MG, Palermo L, Schousboe JT, Ensrud KE, Hochberg MC, Cummings SR. FRAX and risk of vertebral fractures: the fracture intervention trial. *J Bone Miner Res.* 2009;24:1793-9.

- 108.- Leslie WD, Hans D. On Lumpers and Splitters: The FRAX Debate Continues. *J Bone Miner Res.* 2009;24:1989-92.
- 109.- Díez Pérez A. El debate sobre la escala FRAX. *Rev Osteoporos Metab Miner.* 2010;2(1):5-6.
- 110.- Kanis JA, Hans D, Cooper C, Baim S, Bilezikian JP, Binkley N, et al. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporos Int.* 2011;22:2395–411.
- 111.- Hans DB, Kanis JA, Baim S, Bilezikian JP, Binkley N, Cauley JA, et al. Joint official positions of the International Society for Clinical Densitometry and International Osteoporosis Foundation on FRAX®. Executive summary of the 2010 Position Development Conference on Interpretation and use of FRAX® in clinical practice. *J Clin Densitom.* 2011;14:171–80.
- 112.- Chapurlat R. Contribution and limitations of the FRAX® tool. *Joint Bone Spine.* 2013;80(4):355-7.
- 113.- Hippisley-Cox J, Coupland C. Predicting risk of osteoporotic fracture in men and women in England and Wales: prospective derivation and validation of QFractureScores. *BMJ.* 2009;339:b4229.
- 114.- Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Cooper C, Rizzoli R, Reginster JY, on behalf of the Scientific Advisory Board of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) and the Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation (IOF). European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporos Int.* 2013;24(1):23-57.
- 115.- Compston J, Bowring C, Cooper A, Cooper C, Davies C, Francis R, et al. Diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women and older men in the UK: National Osteoporosis Guideline Group (NOGG) update 2013. *Maturitas.* 2013;75(4):392-6.

- 116.- Khan SN, Craig L, Wild R. Osteoporosis: therapeutic guidelines. Guidelines for practice management of osteoporosis. Clin Obstet Gynecol. 2013;56(4):694-702.
- 117.- National Clinical Guideline Centre (UK). Osteoporosis: Fragility Fracture Risk Osteoporosis: Assessing the Risk of Fragility Fracture. NICE Clinical Guidelines, No. 146. London: Royal College of Physicians (UK); August 2012.
118. Juan J, Montoto A, Salvador S. Atención inmediata de las lesiones traumáticas de la médula espinal. A Coruña: Editorial Ro Carro, 1995.
119. Rexed B. The cytoarchitectonic organization of the spinal cord in the cat. J Comp Neurol 1952; 96: 415-495.
120. Rexed B. A cytoarchitectonic atlas of the spinal cord in the cat. J Comp Neurol 1954; 100: 297-397.
121. Benzel EC, Tator CH, editores. Contemporary management of spinal cord injury. Illinois: American Association of Neurological Surgeons, 1995.
122. Lawrence DG, Kuypers HG. The functional organization of the motor system in the monkey. I. The effects of bilateral pyramidal lesions. Brain 1968; 91: 1-4.
123. Loewy AD, Spyer KM, editores. Central regulation of autonomic functions. New York: Oxford University Press, 1990.
124. Panjabi MM, Hausfeld JN, White AA III. A biomechanical study of the ligamentous stability of the thoracic spine in man. Acta Orthop Scand 1981; 52; 315-326.

125. Schneck CD. Anatomy, mechanics and imaging of spinal injury. En: Kirshblum S, Campagnolo DI, DeLisa JA, editores. Spinal cord Medicine. Philadelphia: Lippincott Williams and Wilkins, 2000: 27-68.
126. Schwab ME, Bartholdi D. Degeneration and regeneration of axons in the lesioned spinal cord. *Physiol Rev* 1996; 76: 319-370.
127. Holtz A, Nyström B, Gerdin B. Spinal cord blood flow measured by ¹⁴C-iodoantipyrine autoradiography during and after graded spinal cord compression in rats. *Surg Neurol* 1989; 31: 350-360.
128. Olsson Y, Sharma HS, Pettersson A, Cervos-Navarro J. Release of endogenous neurochemicals may increase vascular permeability, induce edema and influence cell changes in trauma to the spinal cord. *Prog Brain Res* 1992; 91: 197-203.
129. Stokes BT, Garwood M, Walters P. Oxygen fields in specific spinal loci of the canine spinal cord. *Am J Physiol* 1981; 240: H761-766.
130. Tator CH. Hemodynamic issues and vascular factors in acute experimental spinal cord injury. *J Neurotrauma* 1992; 9: 139-141.
131. Nobel LJ, Wrathall JR. Distribution and time course of protein extravasation in the rat spinal cord injury after contusive injury. *Brain Res* 1989; 482: 57-66.
132. Young W, Flamm ES. Effect of high-dose corticosteroid therapy on blood flow, evoked potentials, and extracellular calcium in experimental spinal cord injury. *J Neurosurg* 1982; 57: 667-673.
133. Moriya T, Hassan AZ, Young W, Chesler M. Dynamics of extracellular calcium activity following contusion of the rat spinal cord. *J Neurotrauma* 1994; 11: 255-263.

134. Siesjö BK. Historical overview: calcium, ischemia, and death of brain cells. *Ann N Y Acad Sci* 1988; 522: 638-661.
135. Rasmussen H. The calcium messenger system (1). *N Engl J Med* 1986; 314: 1094-1101.
136. Xu J, Hsu CY, Junker H, Chao S, Hogan EL, Chao J. Kininogen and kinin in experimental spinal cord injury. *J Neurochem* 1991; 57: 975-980.
137. Young W, Koreh I. Potassium and calcium changes in injured spinal cords. *Brain Res* 1986; 365: 42-53.
138. Faden AI, Chan PH, Longar S. Alterations in lipid metabolism, (Na⁺, K⁺)-ATPase activity, and tissue water content of spinal cord following experimental traumatic injury. *J Neurochem* 1987; 48: 1809-1816.
139. Braugher JM, Hall ED. Central nervous system trauma and stroke. I. Biochemical considerations for oxygen radical formation and lipid peroxidation. *Free Radic Biol Med* 1989; 6: 289-301.
140. Bracken MB, Collins WF, Freeman DF, Shepard MJ, Wagner FW, Silten RM, et al. Efficacy of methylprednisolone in acute spinal cord injury. *JAMA* 1984; 251: 45-52.
141. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, Holford TR, Young W, Baskins DS, et al. A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal cord injury. *N Engl J Med* 1990; 322: 1405-1411.
142. Bracken MB, Shepard MJ, Holford TR, Leo-Summers L, Aldrich EF, Fazl M, et al. Administration of methylprednisolone for 24 or 48 hours or tirilazad mesylate for 48 hours in the treatment of acute spinal cord injury: results of the Third National Acute Spinal Cord Injury Randomized Controlled Trial. *JAMA* 1997; 277: 1597-1604.

143. Bracken MB. Pharmacological treatment of acute spinal cord injury: current status and future prospects. *Paraplegia* 1992; 30: 102-107.
144. Seidl EC. Promising pharmacological agents in the management of acute spinal cord injury. *Crit Care Nurs Q* 1999; 22: 44-50.
145. Faden AI, Salzman S. Pharmacological strategies in CNS trauma. *Trends Pharmacol Sci* 1992; 13: 29-35.
146. Faden AI, Demediuk P, Panter SS, Vink R. The role of excitatory amino acids and NMDA receptors in traumatic brain injury. *Science* 1989; 244: 798-800.
147. Clark WM, Hazel S, Coull BM. Lazaroids: CNS pharmacology and current research. *Drugs* 1995; 50: 971-983.
148. Geisler FH, Dorsey FC, Coleman WP. Recovery of motor function after spinal cord injury: a randomized, placebo-controlled trial with GM-1 ganglioside. *N Engl J Med* 1991; 324: 1829-1838.
149. Geisler FH, Dorsey FC, Coleman WP. Past and current clinical studies with GM-1 ganglioside in acute spinal cord injury. *Ann Emerg Med* 1993; 22: 1041-1047.
150. Gorio A, Ferrari G, Fusco M, Janigro D, Zanoni R, Jonson G. Gangliosides and their effect on rearranging peripheral and central neural pathways. *Cent Nerv Syst Trauma* 1984; 1: 29-37.
151. Sabel BA, Slavin MD, Stein DG. GM-1 ganglioside treatment facilitates behavioral recovery from brain damage. *Science* 1984; 225: 340-342.

152. Hao JX, Watson BD, Xu XJ, Wiesenfeld-Hallin Z, Seiger A, Sundstrom E. Protective effect of NMDA antagonist MK-801 on photochemically induced spinal lesions in the rat. *Exp Neurol* 1992; 118: 143-152.
153. Kochhar A, Zivin JA, Mazzerella V. Pharmacologic studies of the neuroprotective actions of a glutamate antagonist in ischemia. *J Neurotrauma* 1991; 8: 175-186.
154. Segal JL, Brunnemann SR. 4-Aminopyridine alters gait characteristics and enhances locomotion in spinal cord injured humans. *J Spinal Cord Med* 1998; 21: 200-204.
155. Segal JL, Brunnemann SR. 4-Aminopyridine improves pulmonary function in quadriplegic humans with longstanding spinal cord injury. *Pharmacotherapy* 1997; 17: 415-423.
156. Nesathurai S. Steroids and spinal cord injury: revisiting the NASCIS 2 and 3 trials. *J Trauma* 1998; 45: 1088-1093.
157. Short DJ. High dose methylprednisolone in the management of spinal cord injury: a systematic review from a clinical perspective. *Spinal Cord* 2000; 38: 278-286.
158. Hurlbert RJ. Methylprednisolone for acute spinal cord injury: an inappropriate standard of care. *J Neurosurg* 2000; 93 [Suppl 1]: 1-7.
159. Bagnall AM, Jones L, Richardson G, Duffy S, Riemsma R. Effectiveness and cost-effectiveness of acute hospital-based spinal cord injury services: systematic review. *Health Technol Assess* 2003; 7: 1-92.
160. Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF Jr, Holford TR, Baskin DS, Eisenberg HM, et al. Methylprednisolone or naloxone treatment after acute spinal cord injury: 1-year-follow-up data. Results of the second National Acute Spinal Cord Injury Study. *J Neurosurg* 1992; 76: 23-31.

161. Bracken MB, Holford TR. Effects of timing of methylprednisolone or naloxone on administration on recovery of segmental and long-tract neurological function in NASCIS 2. *J Neurosurg* 1993; 79: 500-507.
162. Barbeau H, Rossignol S. Enhancement of locomotor recovery following spinal cord injury. *Curr Opin Neurol* 1994; 7: 517-524.
163. Wernig A, Muller S, Nanassy A, Cagol E. Laufband therapy based on "rules of spinal locomotion" is effective in spinal cord injured persons. *Eur J Neurosci* 1995; 7: 823-829.
164. Nathan PW. Effects on movement of surgical incisions into the human spinal cord. *Brain* 1994; 117: 337-346.
165. Dietz V, Colombo G, Jensen L, Baumgartner L. Locomotor capacity of spinal cord in paraplegic patients. *Ann Neurol* 1995; 37: 574-582.
166. Dietz V, Colombo G, Jensen L. Locomotor capacity of spinal man. *Lancet* 1994; 344: 1260-1263.
167. Liu S, Qu Y, Stewart TJ, Howard MJ, Chakraborty S, Holekamy TF. Embryonic stem cells differentiate into oligodendrocytes and myelinate in culture and after spinal cord transplantation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 6126-6131.
168. Huang DW, McKerracher L, Braun PE, David S. A therapeutic vaccine approach to stimulate axon regeneration in the adult mammalian spinal cord. *Neuron* 1999; 24: 639-647.
169. Ramón-Cueto A, Plant GW, Ávila J, Bunge MB. Long-distance axonal regeneration in the transected adult rat spinal cord is promoted by olfactory ensheathing glia transplants. *J Neurosci* 1998; 18: 3803-3815.

170. Ramón-Cueto A, Nieto-Sampedro M. Regeneration into the spinal cord of transected dorsal roots axons is promoted by ensheathing glia transplants. *Exp Neurol* 1994; 127: 232-244.
171. Ramón-Cueto A, Cordero MI, Santos-Benito FF, Ávila J. Functional recovery of paraplegia rats and motor axon regeneration in their spinal cords by olfactory ensheathing glia. *Neuron* 2000; 25: 425-435.
172. Barnett SC, Alexander CL, Iwashita Y, Gilson JM, Crowther J, Clark L. Identification of a human olfactory ensheathing cell that can effect transplant-mediated remyelination of demyelinated CNS axons. *Brain* 2000; 123: 1581-1588.
173. Filbin MT. Axon regeneration: vaccinating against spinal cord injury. *Curr Biol* 2000; 10: R100-R103.
174. Hauben E, Butovsky O, Nevo U, Yoles E, Moalem G, Agranov E, et al. Passive or active immunization with myelin basic protein promotes recovery from spinal cord contusion. *J Neurosci* 2000; 20: 6421-6430.
175. Hauben E, Nevo U, Yoles E, et al. Autoimmune T cells as potential neuroprotective therapy for spinal cord injury. *Lancet* 2000; 355: 286-287.
176. Savio T, Schwab E. Lesioned corticospinal tract axons regenerate in myelin-free rat spinal cord. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990; 87: 4130-4133.
177. Ridet JL, Pencalet P, Belcram M, Giraudeau B, Chastang C, Philippon J, et al. Effects of spinal cord x-irradiation on the recovery of paraplegic rats. *Exp Neurol* 2000; 161: 1-14.
178. Keirstead HS, Morgan SV, Wilby MJ, Fawcett JW. Enhanced axonal regeneration following combined demyelination plus schwann cell transplantation therapy in the injured adult spinal cord. *Exp Neurol* 1999; 159: 225-236.

179. Baron-Van Evercooren A, Avellana-Adalid V, Lachapelle F, Liblau R. Schwann cell transplantation and myelin repair of the CNS. *Mult Scler* 1997; 3: 157-161.
180. American Spinal Injury Association. International Medical Society of Paraplegia. International standards for neurological classification of spinal cord injury. Revised 1992. Chicago IL: ASIA, IMSOP, 1992.
181. Michaelis LS, Braakman R. Current terminology and classification of injuries of spine and spinal cord. In: Vinken PJ, Bruyn GW, eds. *Handbook of Clinical neurology*. New York, NY: American Elsevier; 1976; 25: 145-153.
182. American Spinal Injury Association. International standards for neurological and functional classification of spinal cord injury. Revised 1996. Chicago IL: ASIA, 1996.
183. American Spinal Injury Association. International Medical Society of Paraplegia. International standards for neurological classification of spinal cord injury. Revised 2000. Chicago IL: ASIA, IMSOP, 2002.
184. Aids to Investigation of Peripheral Nerve Injuries. Medical Research Council War Memorandum. 2nd rev ed. London: HMSO, 1943.
185. Brunnstrom F, Dennen M. Round table on muscle testing. Annual Conference of American Physical Therapy Association, Federation of Crippled and Disabled. New York: American Physical Therapy Association, Federation of Crippled and Disabled Inc, 1931: 1-12.
186. Daniels L, Worthingham C. *Muscle Testing: techniques of manual examination*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders, 1972.
187. Lovett RW. *The Treatment of Infantile Parálisis*. 2nd ed. Philadelphia: P. Blakiston's Son, 1917.

188. Waters RL, Adkins RH, Yakura JS. Definition of complete spinal cord injury. *Paraplegia* 1991; 9: 573-581.
189. Kirshblum S, Campagnolo DI, DeLisa JA. *Spinal cord Medicine*. Lippincott Williams and Wilkins. Philadelphia: 2000.
190. Hansebout RR. A comprehensive review of methods of improving cord recovery after spinal cord injury. En Tator CH editor. *Early management of acute spinal cord injury*. New York: Raven press 1982: 181-196.
191. Frankel HL, Hancock DO, Hyslop G, Melzak J, Michaelis LS, Ungar, et al. The value of postural reduction in the initial management of closed injuries of the spine with paraplegia and tetraplegia. I. *Paraplegia* 1969; 7: 179-192.
192. Dijkers MP, Yavuzer G. Short versions of the telephone motor Functional Independence Measure for use with persons with spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 1999; 80: 1477-1484.
193. Hobart JC, Lamping DL, Freeman JA, Langdon DW, McLellan DL, Greenwood RJ, et al. Evidence-based measurement: which disability scale for neurologic rehabilitation?. *Neurology* 2001; 57: 639-644.
194. Dodds TA, Martín DP, Stolov WC, Deyo RA. A validation of the functional independence measurement and its performance among rehabilitation inpatients. *Arch Phys Med Rehabil* 1993; 74: 531-536.
195. Catz A, Itzkovich M, Agranov E, Ring H, Tamir A. SCIM-spinal cord independence measure: a new disability scale for patients with spinal cord lesions. *Spinal Cord* 1997; 35: 850-856.

196. Catz A, Itzkovich M, Steinberg F, Philo O, Ring H, Ronen J, et al. The Catz-Itzkovich SCIM: a revised version of the Spinal Cord Independence Measure. *Disabil Rehabil* 2001; 23: 263-268.
197. Catz A, Itzkovich M, Tamir A, Philo O, Steinberg F, Ring H, et al. SCIM-spinal cord independence measure (version II): sensitivity to functional changes. *Harefuah* 2002; 141: 1025-1031.
198. Itzkovich M, Tripolski M, Zeilig G, Ring H, Rosentul N, Ronen J, et al. Rasch analysis of the Catz-Itzkovich spinal cord independence measure. *Spinal Cord* 2002; 40: 396-407.
199. Itzkovich M, Tamir A, Philo O, Steinberg F, Ronen J, Spasser R, et al. Teliability of the Catz-Itzkovich Spinal cord Independence Measure assessment by interview and comparison with observation. *Am J Phys Med Rehabil* 2003; 82: 267-272.
200. García Reneses J, Herruzo Cabrera R, Martínez-Moreno M. Epidemiological study of spinal cord injury in Spain. 1984-85. *Paraplegia* 1991; 28: 180-190.
201. Mazaira Álvarez J, Labarta C, Rufo J, Romero J, Alacaraz MA, Aponte A, et al. Epidemiología de la lesión medular de 8 Comunidades Autónomas. 1974-1993. *Medula Espinal* 1997; 3: 28-57.
202. Smith M. Making the difference: efficacy of specialist versus non-specialist management of spinal cord injury. London: Spinal Injuries Association, 1999.
203. Smith M. Efficacy of specialist versus non-specialist management of spinal cord injury within the UK. *Spinal Cord* 2002; 40: 11-16.
204. García Bravo AM, Méndez Suárez JL, Bárbara Bataller E, Sánchez Enríquez J, Miranda Calderín G, Álvarez González C. Epidemiología de la

- lesión medular en la provincia de Las Palmas. *Rehabilitación (Madr)* 2003; 37: 74-80.
205. García Reneses J, Herruzo Cabrera R. Epidemiología descriptiva de la prevalencia de la lesión medular en España. *Medula Espinal* 1995; 1: 111-115.
206. Martínez-Escudero C, Moreno Andrés A, Fuentes Rodríguez VG, Castelló Verdú T, Ramírez Carcerán L, García Fernández L. Estudio sociolaboral a los 4 años de evolución de la lesión medular completa. *Medula Espinal* 1995; 1: 116-121.
207. López Llano ML. Lesión medular traumática en Asturias (Tesis Doctoral). Oviedo: Universidad de Oviedo, 1995.
208. Mazaira J, Labanda F, Romero J, García ME, Gambarruta C, Sánchez A, et al. Epidemiología de la lesión medular y otros aspectos. *Rehabilitación (Madr)* 1998; 32: 365-372.
209. Mazaira J, Labarta C, Rufo J, Romero J, Alacaraz MA, Aponte A, et al. Epidemiología de la lesión medular de ocho CCAA (1974-1993). *Médula espinal* 1997; 3: 28-57.
210. Bárbara Bataller E, García Bravo A, Méndez Suárez JL, Sánchez Enríquez J, Miranda Calderín G. Estudio epidemiológico de la lesión medular en Gran Canaria. *Canarias Médica* 2003; 1: 45-49.
211. Méndez JL, García Bravo A, Bárbara Bataller E, Sánchez Enríquez J, Miranda Calderín G, Santandreu Jiménez M, et al. Epidemiología de la lesión medular en la Comunidad Autónoma de Canarias (Proyecto de Investigación). Las Palmas de Gran Canaria: Fundación Canaria de Investigación y Salud, 2001.

212. Jáuregui Abrisqueta ML, Bueno Herrería MJ, Unzué Misqueléiz MJ, Alava Menica A, Torralba Puebla T. 1998-2002: Nuestra casuística. Cartel científico. XX Congreso Nacional de la Sociedad Española de Paraplejía. Las Palmas de Gran Canaria, 2003.
213. De la Varga Gallega A, Conejo Fraile M, Moraleda Pérez S, Martínez Moreno M, García Reneses JA. Tendencia de la lesión medular en los últimos 20 años. Comunicación oral. XX Congreso de la Sociedad Española de Paraplejía. Las Palmas de Gran Canaria 2003.
214. Memoria de datos epidemiológicos de la Unidad de lesionados medulares de Canarias. 2012.
215. Herruzo C, García Reneses J, Vizcaíno Alcaide MJ, Madero R, Miguel A, Rey Calero J. Epidemiología descriptiva y analítica de la lesión medular en España, 1984-1985. *Revista Clínica Esp* 1993; 192: 217-222.
216. Berkowitz M, Harvey C, Greene CG, Wilson SE. The economic consequences of traumatic spinal cord injury. New York: Demos, 1992.
217. Berkowitz M, O'Leary PK, Kruse DL, Harvey C. Spinal cord injury: an analysis of medical and social costs. New York: Demos, 1998.
218. Chantraine A, Nusgens B, Lapiere CM. Bone remodeling during the development of osteoporosis in paraplegia. *Calcif Tissue Int.* 1986;38:323-7.
219. Biering-Sorensen F, Bohr H, Schaadt O. Bone mineral content of the lumbar spine and lower extremities years after spinal cord lesion. *Paraplegia.* 1988;26:293-301.
220. Griffiths HJ, Zimmerman RE. The use of photon densitometry to evaluate bone mineral in a group of patients with spinal cord injury. *Paraplegia.* 1973;10:279-84.

221. Sabo D, Blaich S, Wenz W, Hohmann M, Loew M, Gerner HJ. Osteoporosis in patients with paralysis after spinal cord injury: a cross sectional study in 46 male patients with dual-energy X-ray absorptiometry. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2001;121:75–8
222. Lazo MG, Shirazi P, Sam M, Giobbie-Hurder A, Blacconiere MJ, Muppidi M. Osteoporosis and risk of fracture in men with spinal cord injury. *Spinal Cord* 2001;39:208–14.
223. Warden SJ, Bennell KL, Matthews B, Brown DJ, McMeeken JM, Wark JD. Quantitative ultrasound assessment of acute bone loss following spinal cord injury: a longitudinal pilot study. *Osteoporos Int* 2002;13:586–92.
224. Vlychou M, Papadaki PJ, Zavras GM, Vasiou K, Kelekis N, Malizos KN, Fezoulidis IB. Paraplegia-related alterations of bone density in forearm and hip in Greek patients after spinal cord injury. *Disabil Rehabil.* 2003;25:324–30.
225. Garland DE, Adkins RH, Stewart CA, Ashford R, Vigil D. Regional osteoporosis in women who have a complete spinal cord injury. *J Bone Joint Surg [Am].* 2001;83:1195–200.
226. Garland DE, Stewart CA, Adkins RH, Hu SS, Rosen C, Liotta FJ, Weinstein DA. Osteoporosis after spinal cord injury. *J Orthop Res.* 1992;10:371–8
227. Dauty M, Perrouin Verbe B, Maugars Y, Dubois C, Mathe JF. Supralesional and sublesional bone mineral density in spinal cord-injured patients. *Bone.* 2000;27:305–9.
228. Biering-Sorensen F, Bohr HH, Schaadt OP. Longitudinal study of bone mineral content in the lumbar spine, the forearm and the lower extremities after spinal cord injury. *Eur J Clin Invest.* 1990;20:330–5.

229. Finsen V, Indredavik B, Fougner KJ. Bone mineral and hormone status in paraplegics. *Paraplegia*. 1992;30:343–7.
230. Demirel G, Yilmaz H, Paker N, Onel S. Osteoporosis after spinal cord injury. *Spinal Cord*. 1998;36:822–5.
231. Tsuzuku S, Ikegami Y, Yabe K. Bone mineral density differences between paraplegic and quadriplegic patients: a cross-sectional study. *Spinal Cord*. 1999;37:358–61.
232. Frey-Rindova P, de Bruin ED, Stussi E, Dambacher MA, Dietz V. Bone mineral density in upper and lower extremities during 12 months after spinal cord injury measured by peripheral quantitative computed tomography. *Spinal Cord*. 2000;38:26–32.
233. Garland DE, Adkins RH, Kushwaha V, Stewart C. Risk factors for osteoporosis at the knee in the spinal cord injury population. *J Spinal Cord Med*. 2004;27:202–6.
234. Eser P, Frotzler A, Zehnder Y, Schiessl H, Denoth J. Assessment of anthropometric, systemic, and lifestyle factors influencing bone status in the legs of spinal cord injured individuals. *Osteoporos Int*. 2005;16:26–34.
235. de Bruin ED, Dietz V, Dambacher MA, Stussi E. Longitudinal changes in bone in men with spinal cord injury. *Clin Rehabil*. 2000;14:145–52.
236. Gross M, Roberts JG, Foster J, Shankardass K, Webber CE. Calcaneal bone density reduction in patients with restricted mobility. *Arch Phys Med Rehabil*. 1987;68:158–61.
237. Wilmet E, Ismail AA, Heilporn A, Welraeds D, Bergmann P. Longitudinal study of the bone mineral content and of soft tissue composition after spinal cord section. *Paraplegia* 1995;33:674-7.

238. Panin N, Gorday WJ, Paul BJ. Osteoporosis in hemiplegia. *Stroke*. 1971;2:41–7.
239. Szollar SM, Martin EM, Parthemore JG, Sartoris DJ, Deftos LJ. Densitometric patterns of spinal cord injury associated bone loss. *Spinal Cord*. 1997;35:374–82.
240. Clasey JL, Janowiak AL, Gater DR. Relationship between regional bone density measurements and the time since injury in adults with spinal cord injuries. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004;85:59–64.
241. Bruin ED, Vanwanseele B, Dambacher MA, Dietz V, Stussi E. Long-term changes in the tibia and radius bone mineral density following spinal cord injury. *Spinal Cord*. 2005;43:96–101.
242. Garland DE, Adkins RH, Scott M, Singh H, Massih M, Stewart C. Bone loss at the os calcis compared with bone loss at the knee in individuals with spinal cord injury. *J Spinal Cord Med*. 2004;27:207–11.
243. Jones LM, Legge M, Goulding A. Intensive exercise may preserve bone mass of the upper limbs in spinal cord injured males but does not retard demineralisation of the lower body. *Spinal Cord*. 2002;40:230–5.
244. Kunkel CF, Scremin AM, Eisenberg B, Garcia JF, Roberts S, Martinez S. Effect of “standing” on spasticity, contracture, and osteoporosis in paralyzed males. *Arch Phys Med Rehabil*. 1993;74:73–8.
245. Ogilvie C, Bowker P, Rowley DI. The physiological benefits of paraplegic orthotically aided walking. *Paraplegia*. 1993; 31:111–115

246. Sloan KE, Bremner LA, Byrne J, Day RE, Scull ER. Musculoskeletal effects of an electrical stimulation induced cycling programme in the spinal injured. *Paraplegia*. 1994;32:407–15.
247. Szollar SM, Martin EM, Parthemore JG, Sartoris DJ, Deftos LJ. Demineralization in tetraplegic and paraplegic man over time. *Spinal Cord*. 1997;35:223–8.
248. Zehnder Y, Luthi M, Michel D, Knecht H, Perrelet R, Neto I, Kraenzlin M, Zach G, Lippuner K. Long-term changes in bone metabolism, bone mineral density, quantitative ultrasound parameters, and fracture incidence after spinal cord injury: a cross-sectional observational study in 100 paraplegic men. *Osteoporos Int*. 2004;15:180–9.
249. Minaire P, Neunier P, Edouard C, Bernard J, Courpron P, Bourret J. Quantitative histological data on disuse osteoporosis: comparison with biological data. *Calcif Tissue Res*. 1974;17:57–73.
250. Modlesky CM, Majumdar S, Narasimhan A, Dudley GA. Trabecular bone microarchitecture is deteriorated in men with spinal cord injury. *J Bone Miner Res*. 2004;19:48–55.
251. Slade JM, Bickel CS, Modlesky CM, Majumdar S, Dudley GA. Trabecular bone is more deteriorated in spinal cord injured versus estrogen-free postmenopausal women. *Osteoporos Int*. 2005;16:263–72.
252. Ryan PJ. Overview of role of BMD measurements in managing osteoporosis. *Semin Nucl Med*. 1997;27:197–209.
253. Jergas M, Gluer CC. Assessment of fracture risk by bone density measurements. *Semin Nucl Med*. 1997;27:261–75.
254. Blake GM, Gluer CC, Fogelman I. Bone densitometry: current status and future prospects. *Br J Radiol*. 1997;70:S177–86.

255. Ragnarsson KT, Sell GH. Lower extremity fractures after spinal cord injury: a retrospective study. *Arch Phys Med Rehabil.* 1981;62:418–23.
256. Ingram RR, Suman RK, Freeman PA. Lower limb fractures in the chronic spinal cord injured patient. *Paraplegia.* 1989;27:133–9.
257. Comarr AE, Hutchinson RH, Bors E. Extremity fractures of patients with spinal cord injuries. *Am J Surg.* 1962;103:732– 9.
258. Vestergaard P, Krogh K, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture rates and risk factors for fractures in patients with spinal cord injury. *Spinal Cord.* 1998;36:790–6.
259. Frisbie JH. Fractures after myelopathy: the risk quantified. *J Spinal Cord Med.* 1997;20:66–9.
260. Minaire P, Edouard C, Arlot M, Meunier PJ. Marrow changes in paraplegic patients. *Calcif Tissue Int.* 1984;36:338–40.
261. Giangregorio LM, Webber CE. Speed of sound in bone at the tibia: is it related to lower limb bone mineral density in spinal-cord-injured individuals? *Spinal Cord.* 2004;42:141–5.
262. Zehnder Y, Lüthi M, Michel D, Knecht H, Perrelet R, Neto I, et al. Long-term changes in bone metabolism, bone mineral density, quantitative ultrasound parameters, and fracture incidence after spinal cord injury: A cross-sectional observational study in 100 paraplegic men. *Osteoporos Int.* 2004;15:180-9.
263. Bauman WA, Spungen AM, Wang J, Pierson RN Jr, Schwartz E. Continuous loss of bone during chronic immobilization: A monozygotic twin study. *Osteoporos Int.* 1999;10:123-7.

264. Ingram RR, Suman RK, Freeman PA. Lower limb fractures in the chronic spinal cord injured patient. *Paraplegia*. 1989;27:133-9.
265. Morse LR, Battaglino RA, Stolzmann KL, Hallett LD, Waddimba A, Gagnon D, et al. Osteoporotic fractures and hospitalization risk in chronic spinal cord injury. *Osteoporos Int*. 2009;20:385-92.
266. Carbone L, Chin AS, Lee TA, Burns SP, Svircev JN, Hoenig H, et al. The association of anticonvulsant use with fractures in spinal cord injury. *Am J Phys Med Rehabil*. 2013;92:1037-46.
267. Eser P, Frotzler A, Zehnder Y, Denoth J. Fracture threshold in the femur and tibia of people with spinal cord injury as determined by Peripherals quantitative computed tomography. *Arch Phys Med Rehabil*. 2005;86:498-504.
268. Fattal C1, Mariano-Goulart D, Thomas E, Rouays-Mabit H, Verollet C, Maimoun L. Osteoporosis in persons with spinal cord injury: The need for a targeted therapeutic education. *Arch Phys Med Rehabil*. 2011;92:59-67.
269. General Assembly of the World Medical Association. World Medical association Declaration of Helsinki: ethical principles for medical research involving human subjects. *J Am Coo Dent* 2014;81:14-8.
270. Oldfield RC. The assesment and análisis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia* 1971;9:97-113.
271. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assesment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993;8:1137-48.

272. Song J, Shao J, Qi HH, Song DW, Zhu W. Risk factors for respiratory failure with tetraplegia after acute traumatic cervical spinal cord injury. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2015 Jan;19(1):9-14.
273. Ropper AE, Neal MT, Theodore N. Acute management of traumatic cervical spinal cord injury. *Pract Neurol*. 2015 Aug;15(4):266-72.
274. Grant RA, Quon JL, Abbed KM. Management of acute traumatic spinal cord injury. *Curr Treat Options Neurol*. 2015 Feb;17(2):334.
275. Van Weert KC, Schouten EJ, Hofstede J, van de Meent H, Holtslag HR, van den Berg-Emons RJ. Acute phase complications following traumatic spinal cord injury in Dutch level 1 trauma centres. *J Rehabil Med*. 2014 Oct;46(9):882-5.
276. Wilson JR, Forgione N, Fehlings MG. Emerging therapies for acute traumatic spinal cord injury. *CMAJ*. 2013 Apr 2;185(6):485-92.
277. Selassie A, Snipe L, Focht KL, Welldaregay W. Baseline prevalence of heart diseases, hypertension, diabetes, and obesity in persons with acute traumatic spinal cord injury: potential threats in the recovery trajectory. *Top Spinal Cord Inj Rehabil*. 2013 Summer;19(3):172-82.
278. Fann JR, Crane DA, Graves DE, Kalpakjian CZ, Tate DG, Bombardier CH. Depression treatment preferences after acute traumatic spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil*. 2013 Dec;94(12):2389-95.
279. Wilson JR, Grossman RG, Frankowski RF, Kiss A, Davis AM, Kulkarni AV, et al. A clinical prediction model for long-term functional outcome after traumatic spinal cord injury based on acute clinical and imaging factors. *J Neurotrauma*. 2012 Sep;29(13):2263-71.

280. Wilson JR, Fehlings MG. Management strategies to optimize clinical outcomes after acute traumatic spinal cord injury: integration of medical and surgical approaches. *J Neurosurg Sci.* 2012 Mar;56(1):1-11.
281. Wilson JR, Arnold PM, Singh A, Kalsi-Ryan S, Fehlings MG. Clinical prediction model for acute inpatient complications after traumatic cervical spinal cord injury: a subanalysis from the Surgical Timing in Acute Spinal Cord Injury Study. *J Neurosurg Spine.* 2012 Sep;17(1 Suppl):46-51.
282. Sosa M, Saavedra P, Jodar E, Lozano-Tonkin C, Quesada JM, Torrijos A, et al. Bone mineral density and risk of fractures in aging, obese postmenopausal women with type 2 diabetes. The GIUMO Study. *Aging Clin Exp Res.* 2009 Feb;21(1):27-32.
283. Sosa M, Saavedra P, Valero C, Guanabens N, Nogues X, del Pino-Montes J, et al. Inhaled steroids do not decrease bone mineral density but increase risk of fractures: data from the GIUMO Study Group. *J Clin Densitom.* 2006 Apr-Jun;9(2):154-8.
284. Sosa Henriquez M, Saavedra Santana P, Alegre Lopez J, Gomez Alonso C, Gonzalez Macias J, Guanabens Gay N, et al. [Calcaneous ultrasonography as measurement of osteoporosis prevalence in the general population in relation to the diagnostic criterion utilized. Data of the study GIUMO]. *Rev Clin Esp.* 2003 Jul;203(7):329-33.
285. Johnell O, O'Neill T, Felsenberg D, Kanis J, Cooper C, Silman AJ. Anthropometric measurements and vertebral deformities. European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS) Group. *Am J Epidemiol.* 1997 Aug 15;146(4):287-93.
286. Lunt M, Felsenberg D, Adams J, Benevolenskaya L, Cannata J, Dequeker J, et al. Population-based geographic variations in DXA bone density in Europe: the EVOS Study. *European Vertebral Osteoporosis. Osteoporos Int.* 1997;7(3):175-89.

287. Masaryk P, Lunt M, Benevolenskaya L, Cannata J, Dequeker J, Dohenhof C, et al. Effects of menstrual history and use of medications on bone mineral density: the EVOS Study. *Calcif Tissue Int.* 1998 Oct;63(4):271-6.
288. Matthis C, Weber U, O'Neill TW, Raspe H. Health impact associated with vertebral deformities: results from the European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS). *Osteoporos Int.* 1998;8(4):364-72.
289. Scoutellas V, O'Neill TW, Lunt M, Reeve J, Silman AJ. Does the presence of postmenopausal symptoms influence susceptibility to vertebral deformity? European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS) Group. *Maturitas.* 1999 Aug 16;32(3):179-87.
290. Cockerill W, Ismail AA, Cooper C, Matthis C, Raspe H, Silman AJ, et al. Does location of vertebral deformity within the spine influence back pain and disability? European Vertebral Osteoporosis Study (EVOS) Group. *Ann Rheum Dis.* 2000 May;59(5):368-71.
291. Lunt M, Masaryk P, Scheidt-Nave C, Nijs J, Poor G, Pols H, et al. The effects of lifestyle, dietary dairy intake and diabetes on bone density and vertebral deformity prevalence: the EVOS study. *Osteoporos Int.* 2001;12(8):688-98.
292. DeVivo MJ. Epidemiology of spinal cord injury. In: Lin VW (ed). *Spinal Cord Medicine Principles and Practice*. Demos Medical Publishing: New York, NY, 2010. Pp 78-84.
293. Hagen EM, Eide GE, Rekand T, Gilhus NE, Gronning M. A 50-year follow-up of the incidence of traumatic spinal cord injuries in Western Norway. *Spinal Cord* 2008;48:313-318.
294. Lesiones Medulares Traumáticas y Traumatismos Craneoencefálicos en

- España, 2000-2008. Grupo de Trabajo de la Sociedad Española de Epidemiología sobre la Medida del Impacto en la Salud de las Lesiones por Traumatismos. Ministerio de Sanidad, 2011.
<http://publicacionesoficiales.boe.es>
295. DeVivo MJ, Chen Y. Trends in new injuries, prevalent cases, and aging spinal cord injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2011;92:332-338.
296. Ahoniemi E, Alaranta H, Hokkinen EM, Valtonen K, Kautiainen H. Incidence of traumatic spinal cord injuries in Finland over a 30-year period. *Spinal Cord* 2008;46:781-784.
297. Lunt M, Masaryk P, Scheidt-Nave C, Nijs J, Poor G, Pols H, et al. The effects of lifestyle, dietary dairy intake and diabetes on bone density and vertebral deformity prevalence: the EVOS study. *Osteoporos Int*. 2001;12(8):688-98.
298. Hering R. Migraine, tension headache and left-handedness. *Cephalalgia*. 1995 Apr;15(2):145-6.
299. Messinger HB, Messinger MI, Graham JR. Migraine and left-handedness: is there a connection? *Cephalalgia*. 1988 Dec;8(4):237-44.
300. McManus IC. Left-handedness and epilepsy. *Cortex*. 1980 Oct;16(3):487-91.
301. Wood LC, Cooper DS. Autoimmune thyroid disease, left-handedness, and developmental dyslexia. *Psychoneuroendocrinology*. 1992;17(1):95-9.
302. Satz P, Soper HV. Left-handedness, dyslexia, and autoimmune disorder: a critique. *J Clin Exp Neuropsychol*. 1986 Aug;8(4):453-8.
303. Mac Niven E. Increased prevalence of left-handedness in victims of

- head trauma. *Brain Inj* 1994;8:457-62.
304. Enfermedades profesionales de los agricultores. Comisión Nacional de seguridad y Salud en el Trabajo. Grupo de trabajo “sector agrario”,2008. <http://www.insht.es/InshtWeb/Contenidos/Instituto/Comision/GruposTrabajo/ficheros/folleto%20enfermedades.pdf>
305. Krause JS, Cao Y, Saunders LL. Changes in cigarette smoking alter traumatic spinal cord injury. *Rehabil Physiol* 2015; Sep 14 (Epub ahead of print).
306. Osteraker AL, Levi R. Indicators of psychological distress in postacute spinal cord injured individuals. *Spinal Cord* (2005) 43, 223–229.
307. Siddall P. Management of neuropathic pain following spinal cord injury: now and in the future. *Spinal Cord* 2009;47:352-9.
308. Gonzalez Macías J, Del Pino Montes J, Olmos JM, Nogués X, et al. Guías de práctica clínica en la osteoporosis postmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad Española de Investigación Ósea y del Metabolismo Mineral (3ª versión actualizada 2014). *Revista Clínica Española* (available on line 4 October 2015).

8. Anexo

8. Anexo 1

PROCOLO DE RECOGIDA DE DATOS

PRIMERA VISITA.

Fecha ____/____/____

DATOS DE FILIACION

Nombre _____

Sexo 1. Varón 2. Mujer HC: _____

Fecha nacimiento: ____/____/____ Edad: _____ Teléfonos: _____

Área: 1: Rural < 25000 hab 2: Urbana > 25000 hab (preguntar zona)*

FACTORES DE RIESGO PARA LA OSTEOPOROSIS.

Edad Menarquia: ____ Edad menopausia: ____

Menopausia: 1. Natural 2. Quirúrgica 3. ~~Perimenopausia~~ 4. Química o Radioterapia 5. No menopausia

Paridad: (nº nacidos vivos) ____ Lactó: 1 si 2 no Meses lactancia acumulados: ____

Lateralidad: 1 Diestra 2 Zurda 3 Ambidiestra 4. Zurda forzada

Tabaco: 1 si 2 no 3 exfumador Alcohol: 1 si 2 no 3 exbebedor En caso de si beber:

1 Moderado 2 De riesgo Café: 1 si 2 no Cantidad tazas/día promedio ____

Actividad física habitual tiempo libre: 1 sedentaria 2 ligera 3 moderada (ver hoja en panel)

Ingesta habitual de Calcio: ____ mg/día** (calcular según unidades, ver hoja en panel)

Antecedentes fracturas por fragilidad en familiares de primer grado: 1 si 2 no

Madre fractura de cadera: 1 si 2 no Nivel socioeconómico: 1 Bajo 2 Medio 3 Alto

FÁRMACOS:

Tiazidas: 1 Ahora 2 Lo tomó alguna vez 3 Nunca

Estatinas: 1 Ahora 2 Lo tomó alguna vez 3 Nunca

Beta bloqueantes: 1 Ahora 2 Lo tomó alguna vez (>6 meses) 3 Nunca

Esteroides orales: 1 Ahora 2 Lo tomó alguna vez 3 Nunca

Esteroides inhalados: 1 Ahora 2 Lo tomó alguna vez 3 Nunca

Sintrom 1 Ahora 2 Lo tomó alguna vez 3 Nunca

Hipnóticos/tranquilizantes: 1 Ahora 2 Lo tomó alguna vez 3 Nunca

Tratamiento hormonal sustitutivo: 1 Lo tomó alguna vez 2 Nunca

Tomó anticonceptivos: 1 si 2 no Si tomó: meses acumulados ____

Antiepilépticos: 1 Ahora 2 Lo tomó alguna vez 3 Nunca

Enfermedades existentes en 1ª visita

Cáncer: 1 si 2 no En caso de si, especificar origen: 1 Mama 2 Colon/Recto 3 Estómago

4 Pulmón 5 Mieloma 6 Próstata 7 Riñón 8 Hígado 9 Vejiga 10 Otros

Presencia de metástasis 1 si 2 no Ha recibido PQT 1 si 2 no HTA 1 si 2 no

Hipercolesterolemia 1 si 2 no Artritis reumatoide 1 si 2 no HPT 1ario 1 si 2 no 3 HHF

4 HPT Tumoral 6 HPT ~~normocalcémico~~

Enfermedades de tiroides 1 Hipertiroidismo 2 Hipotiroidismo 3 No enfermedad tiroidea 4 Cáncer

Urolitiasis 1 si 2 no Cardiopatía isquémica 1 si 2 no En caso de si: Angina 1 si 2 no

Infarto 1 si 2 no Arritmias 1 si 2 no Insuficiencia cardíaca 1 si 2 no

Diabetes 1 ~~insulina~~-dependiente (Tipo 1) 2 No ~~insulina~~-dependiente (Tipo 2) 3 No diabetes

• ~~Frax~~

-Mayor:

-Hip:

• ~~Ofracture~~

-Mayor:

-Hip:

* Urbana Las Palmas de GC y Telde.

** 1 ración = 1 vaso de leche = 1 yogur = 1 porción de queso = 200 mg

CLINICA: (en la primera visita)

Dolor: 1 si 2 asintomática **Si dolor:** 1 difuso 2 toda la columna 3 C. dorsal 4 C. lumbar

Se ha caído en el último año: 1 si 2 no **¿Ha notado aparición de cifosis?** 1 si 2 no

¿Puede levantarse sola sin ayuda desde una silla? 1 si 2 no

FRACTURAS

¿Existen fracturas por fragilidad en la 1ª visita? (incluye las fracturas previas): 1 si 2 no

Solo en el caso de sí: Tipo de fractura: 1 vertebral 2 cadera 3 Colles 4 Otras 5 varias fracturas

En el caso de varias fracturas especificar una a una:

= Vertebral 1. Si 2. No **¿Cuántas vértebras:** Dorsales _____ Lumbares _____ (Genant)

= Cadera 1. Si 2. No **Lado fracturado:** 1. Derecho 2. Izquierdo 3. Ambos

= Colles 1. Si 2. No **Lado fracturado:** 1. Derecho 2. Izquierdo 3. Ambos

= Húmero 1. Si 2. No **Lado fracturado:** 1. Derecho 2. Izquierdo 3. Ambos

= Tibia 1. Si 2. No **Lado fracturado:** 1. Derecho 2. Izquierdo 3. Ambos

= Costillas 1. Si 2. No **Lado fracturado:** 1. Derecho 2. Izquierdo 3. Ambos

EXPLORACIÓN FÍSICA:

Talla: _____ (cm) **Peso:** _____ (Kg) **Envergadura:** _____ (cm)

DENSITOMETRÍA (g/cm³)

L2L4: _____ **Cuello:** _____ **Total:** _____ **Trocánter:** _____ **Intertrocánter:** _____

ULTRASONIDOS : BUA : _____ dB/MgHz **SOS:** _____ m/s **QUI:** _____

ANALÍTICA

Glucosa _____ **Urea** _____ **Creatinina** _____ **Úrico** _____ **Proteínas totales** _____

Colesterol total _____ **HDL-Colesterol** _____ **No-HDL-Colest** _____ **LDL-Colesterol** _____

Triglicéridos: _____ **Calcio** _____ **Fósforo** _____ **FATR** _____ **TSH** _____

Fosfatasa alcalina _____ **Betacrosslaps** _____ **Osteocalcina** _____ **PTH** _____ **PINP** _____

25-HCC _____

Cuando se disponga: Ca/Cr _____ NTX/Cr _____

TRATAMIENTO indicado en primer lugar

Calcio: 1 incremento dieta 2 no modif 3 Ca solo 4 Ca+Vit D

Fármaco: 1 Etidronato 3 Alendronato 4 Risedronato 5 Raloxifeno 6 Ibandronato 7 Estroncio

8 Zoledronato 9 Calcitonina 10 ADFR 11 PTH 1-34 12 PTH intacta 13 THS 14 ~~Bazedoxifeno~~

15 ~~Denosumab~~ 16 ~~Denosumab~~+ PTH 17 ~~Mimpara~~

Datos para el cálculo de Qfractura:

Asma: 1.Si 2.No

Antidepresivos: 1.Si 2.No

Enf. Crónica hep: 1.Si 2.No

Malabsorción: 1.Si 2.No

S. Menopausia: 1.Si 2.No

Estrógenos: 1.Si 2.No

* Urbana Las Palmas de GC y Telde.

** 1 ración = 1 vaso de leche = 1 yogur = 1 porción de queso = 200 mg

REVISIONES. Visita nº: _____ HC: _____ Fecha _____ / _____ / _____

FRACTURAS

¿Nuevas fracturas? 1 si 2 no

Solo en el caso de sí: Tipo de fractura: 1 vertebral 2 cadera 3 Colles 4 Otras 5 varias fracturas

En el caso de varias fracturas especificar una a una:

= Vertebral 1. Si 2. No ¿Cuántas vértebras: Dorsales _____ Lumbares _____ (Genant)

= Cadera 1. Si 2. No Lado fracturado: 1. Derecho 2. Izquierdo 3. Ambos

= Colles 1. Si 2. No Lado fracturado: 1. Derecho 2. Izquierdo 3. Ambos

= Húmero 1. Si 2. No Lado fracturado: 1. Derecho 2. Izquierdo 3. Ambos

= Tibia 1. Si 2. No Lado fracturado: 1. Derecho 2. Izquierdo 3. Ambos

= Costillas 1. Si 2. No Lado fracturado: 1. Derecho 2. Izquierdo 3. Ambos

DENSITOMETRÍA (g/cm²)

L2L4: _____ Cuello: _____ Total: _____ Trocánter: _____ Intertrocánter: _____

ULTRASONIDOS : BUA: _____ dB/MgHz SOS : _____ m/s QUI: _____

ANALÍTICA

Glucosa _____ Urea _____ Creatinina _____ Úrico _____ Proteínas totales _____

Colesterol total _____ HDL-Colesterol _____ No-HDL-Colest _____ LDL-Colesterol _____

Triglicéridos: _____ Calcio _____ Fósforo _____ FATR _____ TSH _____

Fosfatasa alcalina _____ Betacrosslaps _____ Osteocalcina _____ PTH _____ PINP _____

25-HCC _____

Cuando se disponga:

Ca/Cr _____ NTX/Cr _____

TRATAMIENTO

Meses acumulados de tratamiento: _____ Cumplimiento correcto Calcio 1 si 2 no

Cumplimiento correcto del otro tratamiento: 1 si 2 no

Cambio de tratamiento: 1 si 2 no

Nuevo tratamiento: 1 Etidronato 3 Alendronato 4 Risedronato 5 Raloxifeno 6 Ibandronato

7 Estroncio 8 Zoledronato 9 Calcitonina 10 ADFR 11 PTH 1-34 12 PTH intacta 13 THS

14 Bazedoxifeno 15 Denosumab 16 ~~Denosumab~~+ PTH 17 ~~Mimpara~~

APARICIÓN DE NUEVAS ENFERMEDADES (NO DIAGNOSTICADAS EN LA PRIMERA VISITA)

Cáncer: 1 si 2 no En caso de sí, especificar origen: 1 Mama 2 Colon/Recto 3 Estómago

4 Pulmón 5 Mieloma 6 Próstata 7 Riñón 8 Hígado 9 Vejiga 10 Otras

Presencia de metástasis 1 si 2 no Ha recibido PQT 1 si 2 no HTA 1 si 2 no

Hipercolesterolemia 1 si 2 no Artritis reumatoide 1 si 2 no HPT 1ario 1 si 2 no 3 HHF

4 HPT Tumoral 6 HPT ~~normocalcémico~~

Enfermedades del tiroides 1 Hipertiroidismo 2 Hipotiroidismo 3 No enfermedad tiroidea

Urolitiasis 1 si 2 no Cardiopatía isquémica 1 si 2 no En caso de sí: Angina 1 si 2 no Infarto

1 si 2 no Arritmias 1 si 2 no Insuficiencia cardíaca 1 si 2 no

Diabetes 1 Insulino-dependiente (Tipo 1) 2 No insulino-dependiente (Tipo 2) 3 No diabetes

* Urbana Las Palmas de GC y Telde.

** 1 ración = 1 vaso de leche = 1 yogur = 1 porción de queso = 200 mg