UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA

TESIS DOCTORAL

ESTUDIO DE DENSIDAD DE MASA ÓSEA Y COMPOSICIÓN CORPORAL EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA EN TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO

PATRICIA BARROS GARCÍA

PROGRAMA DE DOCTORADO:
INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA APLICADA (R009)

AÑO 2019

UNIVERSIDAD DE EXTREMADURA

TESIS DOCTORAL

ESTUDIO DE DENSIDAD DE MASA ÓSEA Y COMPOSICIÓN CORPORAL EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA EN TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO

PATRICIA BARROS GARCÍA

PROGRAMA DE DOCTORADO: INVESTIGACIÓN BIOMÉDICA APLICADA (R009)

Conformidad del Director: Conformidad de los Codirectores:

Fdo. Dr. JD Pedrera Zamorano Fdo. Dr. JM Morán García Fdo. Dra. MJ López Rodríguez

AÑO 2019

DEPARTAMENTO DE ENFEREMERÍA

Facultad de Enfermería y Terapia Ocupacional
Avda. Universidad s/n
10003 CACERES

D. Juan Diego Pedrera Zamorano, Catedrático de Universidad del Departamento de Enfermería de la Facultad de Enfermería y Terapia Ocupacional de la Universidad de Extremadura,

CERTIFICA

Que la presente tesis doctoral titulada ESTUDIO DE DENSIDAD DE MASA ÓSEA Y COMPOSICIÓN CORPORAL EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA EN TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO, de la que es autora Dª Patricia Barros García, ha sido realizada bajo su dirección en el Departamento de Enfermería de la Universidad de Extremadura.

Que revisada la memoria presentada, el Director del trabajo considera que posee las condiciones requeridas para ser defendida como un trabajo de Tesis Doctoral mediante Compendio de Publicaciones. Por todo ello,

AUTORIZA

Su presentación y defensa pública al tribunal designado al efecto, de acuerdo a lo previsto en el Real Decreto 99/2011 de 28 de enero.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, expide el presente certificado en Cáceres, a 2 de mayo de 2019.

Fdo.: D. Juan Diego Pedrera Zamorano.

DEPARTAMENTO DE ENFEREMERÍA
Facultad de Enfermería y Terapia Ocupacional
Avda. Universidad s/n
10003 CACERES

D. José María Morán García, Profesor Contratado Doctor adscrito al Departamento de Enfermería de la Facultad de Enfermería y Terapia Ocupacional de la Universidad de Extremadura,

CERTIFICA

Que la presente tesis doctoral titulada ESTUDIO DE DENSIDAD DE MASA ÓSEA Y COMPOSICIÓN CORPORAL EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA EN TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO, de la que es autora Dª Patricia Barros García, ha sido realizada bajo su dirección en el Departamento de Enfermería de la Universidad de Extremadura.

Que revisada la memoria presentada, el Codirector del trabajo considera que posee las condiciones requeridas para ser defendida como un trabajo de Tesis Doctoral mediante Compendio de Publicaciones. Por todo ello,

AUTORIZA

Su presentación y defensa pública al tribunal designado al efecto, de acuerdo a lo previsto en el Real Decreto 99/2011 de 28 de enero.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, expide el presente certificado en Cáceres, a 2 de mayo de 2019.

Fdo.: D José María Morán García.

DEPARTAMENTO DE ENFEREMERÍA
Facultad de Enfermería y Terapia Ocupacional
Avda. Universidad s/n
10003 CACERES

Dª Mª José López Rodríguez, Doctora en Medicina y Cirugía por la Universidad de Extermadura y Facultativo Especialista de Área del Servicio de Pediatría del Hospital San Pedro de Alcánatara de Cáceres,

CERTIFICA

Que la presente tesis doctoral titulada ESTUDIO DE DENSIDAD DE MASA ÓSEA Y COMPOSICIÓN CORPORAL EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA EN TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO, de la que es autora Dª Patricia Barros García, ha sido realizada bajo su dirección en el Departamento de Enfermería de la Universidad de Extremadura.

Que revisada la memoria presentada, la Codirectora del trabajo considera que posee las condiciones requeridas para ser defendida como un trabajo de Tesis Doctoral mediante Compendio de Publicaciones. Por todo ello,

AUTORIZA

Su presentación y defensa pública al tribunal designado al efecto, de acuerdo a lo previsto en el Real Decreto 99/2011 de 28 de enero.

Y para que así conste y surta los efectos oportunos, expide el presente certificado en Cáceres, a 2 de mayo de 2019.

Fdo.: Dª Mª José López Rodríguez.

TESIS DOCTORAL COMO COMPENDIO DE PUBLICACIONES

El presente trabajo de tesis doctoral se presenta como compendio de publicaciones, de acuerdo con el artículo 46 de la Resolución de 18 de febrero de 2014, del Gerente, por la que se ejecuta el acuerdo adoptado por el Consejo de Gobierno por el que se aprueba la modificación de la normativa de los estudios de Doctorado, en el que se aprueba la normativa de Desarrollo del Régimen relativo a la elaboración, tribunal, defensa y evaluación de la Tesis Doctoral del Real Decreto 99/2011, de 28 de enero (BOE de 10 de febrero). Dichas publicaciones recogen todos los resultados que han sido obtenidos en los diferentes trabajos de investigación desarrollados con el fin de alcanzar el objetivo fijado para la elaboración de la tesis.

A continuación se detallan los artículos que integran la tesis:

- Vicente Vera, José M. Moran, **Patricia Barros**, María L. Canal-Macías, Rafael Guerrero-Bonmatty, Carmen Costa-Fernández, Jesús M. Lavado-García, Raúl Roncero-Martin, Juan D. Pedrera-Zamorano. Greater Calcium Intake is Associated with Better Bone Health Measured by Quantitative Ultrasound of the Phalanges in Pediatric Patients Treated with Anticonvulsant Drugs. *Nutrients 2015, 7, 9908–9917; doi:10.3390/nu7125517*

- **Patricia Barros García**; Jesús Mª Lavado-García; José Mª Morán García; Olga Leal-Hernández; Mª Luz Canal-Macías; Ignacio Aliaga; Juan Diego Pedrera Zamorano. Body composition and bioelectrical impedance vector analysis in children on valproate treatment: a pilot study. *Investigación Clínica 2019, 60, (2).*

En la cadena de la vida todos los eslabones son igualmente valiosos,
porque todos resultan igualmente necesarios.

Santiago Ramon y Cajal

A mi familia

AGRADECIMIENTOS

Me gustaría expresar mi más sincero agradecimiento a todos los que me han ayudado en la elaboración de esta tesis doctoral

Empezando por mis directores de Tesis:

Al Dr. D. Juan Diego Pedrera Zamorano, por la oportunidad que me han brindado para el desarrollo de este trabajo.

Al Dr. D. José María Morán García por su disponibilidad, apoyo y asesoramiento.

A la Dra.Dª. Mª José López Rodríguez, mi maestra, gran entusiasta y trabajadora, cuya dedicación e ilusión por la pediatría han sido siempre dignos de admiración y claves en mi camino como pediatra.

Al Dr. D. Jesús Mª Lavado, por su generosidad y colaboración.

A la Dra. Dª Amparo López Lafuente, pediatra ejemplar, con quien aprendí la neuropediatría y quien sentó las bases para este estudio.

A mi padre, por su ejemplo de vida y estímulo constante para el trabajo y la investigación, a quien le debo lo que soy y gran parte de esta tesis.

A mi madre, sin cuya dedicación y renuncia no habría llegado a nada.

A Jorge, por su apoyo, tiempo, paciencia y ayuda. Porque siempre está a mi lado.

A todos mis compañeros, familiares y amigos, por su apoyo.

Muchas gracias a todos

ÍNDICE

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS 19

ABREVIATURAS 23

RESUMEN 29

ABSTRACT 32

I.- INTRODUCCIÓN 33

II.- ANTECEDENTES Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA 39

1.-Epilepsia 41

1.1 Concepto de Epilepsia 41

1.2 Epidemiología 42

1.3 Etiopatogenia 42

1.4 Diagnóstico 43

1.5 Tratamiento de la Epilepsia 45

2.- Osteoporosis 55

2.1 Estructura y composición del tejido óseo 55

2.2 Remodelado óseo 57

2.3. Masa ósea. 59

2.4. Concepto, causas y tipos de osteoporosis 64

2.5. Diagnóstico de Osteoporosis 70

2.5.1. Marcadores Bioquímicos de Metabolismo Óseo 70

2.5.2 Estudios Densitométricos de Masa Ósea 71

2.5.3 Técnicas de medición de Masa Ósea 72

2.6. Tratamiento de la Osteoporosis 79

2.7. Prevención de la Osteoporosis 80

3.- Fármacos Antiepilépticos y Metabolismo Óseo 81

3.1. Efectos de los FAEs sobre la densidad de masa ósea 81

3.2. Fisiopatología 82

3.3. Medidas Preventivas 84

4.- Obesidad 85

4.1. Estudio de la Composición Corporal 88

4.1.1. Bioimpedancia Eléctrica 90

4.1.1.1 Ángulo de fase 95
4.1.1.2 Análisis vectorial de bioimpedancia 97
4.2 Efecto de los fármacos antiepilépticos sobre la composición corporal 100
4.2.1 Fisiopatología 101
4.2.2 Medidas Preventivas 102

III.- OBJETIVOS 103

IV.- POBLACIÓN Y MÉTODOS 107

V.- RESULTADOS 111

1.- Publicación nº 1: Greater Calcium Intake is Associated with Better Bone Health Measured by Quantitative Ultrasound of the Phalanges in Pediatric Patients Treated with Anticonvulsant Drugs . 114

2.- Publicación nº 2: Body composition and bioelectrical impedance vector analysis in epileptic children on valproate treatment: a pilot study. 129

VI.- DISCUSIÓN 157

VII.- CONCLUSIONES 165

VIII.- BIBLIOGRAFÍA 169

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

1.- Tablas

Tabla 1. Mecanismo de acción de los fármacos antiepilépticos

Tabla 2. Glosario de FAEs por vía oral

Tabla 3. Recomendaciones de ingesta diaria de calcio

Tabla 4. Recomendaciones de ingesta diaria de vitamina D

Tabla 5. Recomendaciones de ingesta diaria de fósforo

Tabla 6. Causas de Osteoporosis Secundaria

Tabla 7. Factores de Riesgo de Osteoporosis

Tabla 8. Principales causas de osteoporosis en niños y adolescentes.

Tabla 9. Técnicas densitométricas y lugares de exploración.

Tabla 10. Características de las distintas técnicas densitométricas.

Tabla 11. Indicaciones de la densitometría ósea por DXA según el grupo de osteoporosis de la SEMFYC.

Tabla 12. Ecuaciones para la estimación del agua corporal total.

Tabla 13. Ecuaciones para el cálculo de Masa Libre de Grasa.

Tabla 14. Ecuaciones para el cálculo del Porcentaje de Masa Grasa.

2.- Figuras

Figura 1: Evolución de la masa ósea desde el nacimiento a la edad adulta.

Figura 2. Sección de tejido óseo.

Figura 3. Fases del remodelado óseo en la superficie del hueso trabecular.

Figura 4. Evolución de la masa ósea a lo largo de la vida.

Figura 5. Equipo de densitometría ósea DXA XR800.

Figura 6. Equipo de Ultrasonidos.

Figura 7: Medición de QUS en falange

Figura 7. Gráficas de la OMS para el IMC en niños de 0-5 años.

Figura.8. Gráficas de la OMS para el IMC en niños de 5-19 años.

Figura 9. Modelo multicompartimental o de los 5 niveles de composición corporal.

Figura 10. Técnica de Bioimpedancia.

Figura 11. Ángulo de fase.

Figura 12. Análisis vectorial de bioimpedancia. Gráfica RXc.

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

ABREVIATURAS

ACT: Agua corporal total.

Ad-SoS: Velocidad de transmisión del ultrasonidos amplitud-dependiente.

AEP: Asociación Española de Pediatría.

BIA: Bioimpedancia.

BIVA: Vector de bioimpedancia.

BF: Body fat.

BFM: Body fat mass.

BM: Body mass.

BMD: Bone mineral density.

BMI: Body mass index.

BUA: Atenuación de ultrasonidos de banda ancha.

Ca: Calcio.

CBZ: Carbamacepina.

CDA: Absorciometría digital computerizada de doble energía de rayos X.

CF: Cuello femoral.

CL: Columna lumbar.

CMO: Contenido Mineral Óseo

DC: Densidad coroporal.

DE/DS: Desviaciones estándar.

DMO: Densidad mineral ósea.

DPA: Absorciometría fotónica dual.

DXA: Absorciometría dual de rayos X.

EA: Efectos Adversos.

ECG: Electrocardiograma.

ECW: Extracellular water.

EEG: Electroencefalograma.

EFB: Epilepsia Focal Benigna.

EFI: Epilepsia Focal Idiopática.

EGI: Epilepsia Generalizada Idiopática.

ET: Endotelina.

ETX: Etosuximida.

FB: Fenobarbital.

FC: Fractura de cadera.

FFM: Fat Free Mass.

FM: Fat Mass.

FNT: Fenitoína.

FPPS: Farnesil difosfato sintetasa.

FR: Factor de riesgo.

GPC: Guías de práctica clínica

HMG-CoA: Hidroxi metil glutaril coenzima A reductasa.

IBE: Oficina internacional para la epilepsia.

ICW: Intracelullar water.

IMC: Índice de masa corporal.

ILAE: Liga Internacional Contra la Epilepsia.

IV: Vía intravenosa.

LCR: Líquido cefalorraquídeo.

LEV: Levetiracetam.

LMT: Lamotrigina.

MCC: Masa celular corporal.

M-CSF: Factores estimulantes de colonias.

MF-BIA: Bioimpedancia de multifrecuencia.

MLG: Masa Libre de Grasa.

MM: Masa Magra.

NI: Neuroimagen.

NIH*:* National Institute of Health.

NO: Óxido nítrico.

NOF: National Osteoporosis Foundation.

OB: Osteoblastos.

OC: Osteoclastos.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OP: Osteoporosis.

P: fósforo**.**

PA: Ángulo de Fase.

PCI: Parálisis Cerebral Infantil.

pDXA: Absorciometría periférica por doble energía de rayos X.

PGI_2: Prostaciclina.

QTC: Tomografía computarizada cuantitativa.

QUI: Índice cuantitativo ultrasonográfico.

R: Resistencia

RA: Absorciometría de rayos X simple.

RM: resonancia magnética

RR: Riesgo relativo.

SE: Síndrome Epiléptico.

SEEDO: Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad.

SF-BIA: Bioimpedancia de monotifrecuencia

SPA: Absorciometría fotónica simple.

SXA: Radioabsorciometría doble de radio o de talón.

TCR: Trocánter.

TMB: Tasa metabólica basal.

TRAP: Fosfatasa ácida resistente al tartrato.

TPM: Topiramato

TBW: Total body water.

TW: Triángulo de Ward.

VGT: Vigabatrina.

VPA: Ácido valproico.

WHO: Organización Mundial de la Salud.

Xc: Reactancia

Z: Impedancia.

RESUMEN

RESUMEN:

La epilepsia es una de las patologías neurológicas más frecuentes en población pediátrica. Su tratamiento requiere el empleo de fármacos antiepilépticos (FAEs) durante largos periodos de tiempo. El tratamiento prolongado con FAEs se ha asociado a cambios metabólicos, dentro de los que se encuentran la alteración en la mineralización ósea y la modificación del peso corporal. El objetivo de nuestro estudio fue investigar los efectos del tratamiento con FAEs sobre la salud ósea y la composición corporal en una población pediátrica, comparándola con controles sanos pareados por edad, sexo e índice de masa corporal (IMC). Se analizaron marcadores bioquímicos del metabolismo óseo, densidad de masa ósea determinada mediante ultrasonido de falange (QUS) y estudio de composición corporal por bioimpedancia, incluido el ángulo de fase (PA) y el análisis vectorial de bioimpedancia (BIVA). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los valores de los marcadores bioquímicos del metabolismo óseo. Los pacientes en tratamiento con valproico presentaron menor masa ósea que el grupo control. Sin embargo, al ajustar los datos por la ingesta diaria de calcio, dicha diferencia desapareció en aquellos con una ingesta superior. El estudio de composición corporal analizado por bioimpedancia, PA y BIVA no detectó diferencias significativas con respecto a los controles sanos, aunque se observó una tendencia a un incremento de masa grasa en los pacientes en tratamiento con VPA. Conclusión: el tratamiento con FAEs se asocia a un descenso en la densidad de masa ósea. No obstante, este hecho puede reducirse incrementando la ingesta de calcio. No se observaron diferencias estadísticamente significativas en la composición corporal de nuestra población a estudio.

Palabras clave: tratamiento antiepiléptico, salud ósea, composición corporal, pediatría.

ABSTRACT:

Epilepsy is a common chronic neurological disorder in pediatric population. Chronic epilepsy and long-term use of antiepileptic drugs (AEDs) may be associated with adverse metabolic consequences, among them are low bone mass density and weight changes. We aimed to investigate the effects of AEDs therapy on bone health and body composition in pediatric epileptic patients. As healthy control were enrolled children recruited in a 1:1 pattern by age, sex, and body mass index (BMI). Biochemical markers of bone metabolism were analyzed. Bone mass density was determined by phalangeal ultrasound (QUS). Body composition was evaluated by bioimpedance study, including phase angle (PA) and bioimpedance vector analysis (BIVA). No statistically significant differences were found in biochemical markers of bone metabolism. Lower QUS figures were detected in the epileptic children group. After further classification of the participants, based on the tertile of calcium intake, no significant differences were found between patients and healthy controls in the greatest tertile of calcium intake. We did not find significant differences on body composition determined by BIA equations, PA and BIVA. Although the results of this study show no statistically significant differences, there was a trend toward higher body fat mass in VPA treated children. Conclusions: Anticonvulsant therapy may lead to low bone mass in children; however, an adequate intake of calcium might counteract such deleterious effects. No statistical differences in body composition were observed in our study.

Key words: antiepileptic therapy; bone health; body composition; children

I.- INTRODUCCIÓN

INTRODUCCIÓN

La epilepsia es un trastorno cerebral caracterizado por una predisposición continuada a la aparición de crisis epilépticas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta enfermedad. Se denomina crisis epiléptica a la aparición transitoria de signos y/o síntomas provocados por una actividad neuronal cerebral anómala, excesiva o simultánea. La definición de epilepsia requiere la presencia de al menos una crisis epiléptica (Fisher R, 2014).

La epilepsia es una de las patologías neurológicas más comunes en la población pediátrica (Durá Travé T et al., 2007). La edad representa un factor determinante en la fisiopatología de los distintos tipos de crisis y síndrome epilépticos ya que, las modificaciones estructurales y funcionales que el cerebro va experimentando desde el nacimiento hasta la adolescencia, condicionan la expresión clínica y neurofisiológica (European White Paper on Epilepsy, 2003). La epilepsia puede producir limitaciones personales, escolares y sociales que repercuten negativamente en la calidad de vida.

El tratamiento de la epilepsia precisa el empleo de fármacos durante largos períodos de tiempo. La demora en el comienzo del tratamiento dificulta el control de las crisis, por ello, debe iniciarse ante el diagnóstico de certeza de epilepsia. Es necesario hacer un cuidadoso balance entre el beneficio y los posibles efectos adversos derivados del tratamiento con fármacos antiepilépticos (FAEs). En la actualidad, el objetivo primordial del tratamiento de la epilepsia es la mejora global de la calidad de vida de los pacientes. Los FAEs pueden producir efectos adversos sobre los distintos sistemas del organismo, desde alteraciones en la función tiroidea, pancreática, hepática, afectar el metabolismo fosfo-cálcico induciendo osteopatía, modificar la composición corporal, o alterar funciones cognitivas y conductuales (Frigola, 1996). La atención integral del paciente pediátrico con epilepsia obliga a considerar aspectos de inocuidad y eficacia de los tratamientos antiepilépticos prescritos.

La osteoporosis (OP) es una enfermedad emergente en países desarrollados, con un incremento directamente proporcional al aumento de la esperanza de vida. El riesgo de desarrollar osteoporosis depende en gran medida de factores genéticos, sin embargo, un elevado número de enfermedades y tratamientos farmacológicos pueden

producir OP e incrementar el riesgo de fracturas. En estos casos se considera a la OP como secundaria.

La epilepsia y el tratamiento con FAEs han sido relacionados con la aparición de osteoporosis, aunque el mecanismo patogénico responsable aún no está bien establecido. Las alteraciones en la mineralización ósea secundarias a la administración de FAEs no se manifiestan clínicamente de forma precoz pero, podrían detectarse analíticamente y por técnicas de medición de masa ósea como la densitometría o el ultrasonido (Coppola; 2010, Carrizosa; 2009).

El crecimiento y la mineralización del esqueleto es un proceso continuo que tiene lugar desde la infancia. Implica la participación de múltiples factores hormonales y nutricionales (Martínez, 2012; Suarez, 2011; Yeste, 2015; Carrascosa, 1995). La mayor intensidad de depósito de sales minerales en el esqueleto en desarrollo se produce durante los primeros años de la vida y la pubertad (Johnston; 1989). Los valores máximos de masa ósea se alcanzan entorno a los 21 años de edad y disminuyen gradualmente a partir de los 50 años, especialmente en las mujeres. Un contenido mineral óseo disminuido, es un factor de riesgo en el desarrollo de fracturas osteoporóticas (Chan, 1991; Yeste, 2015).

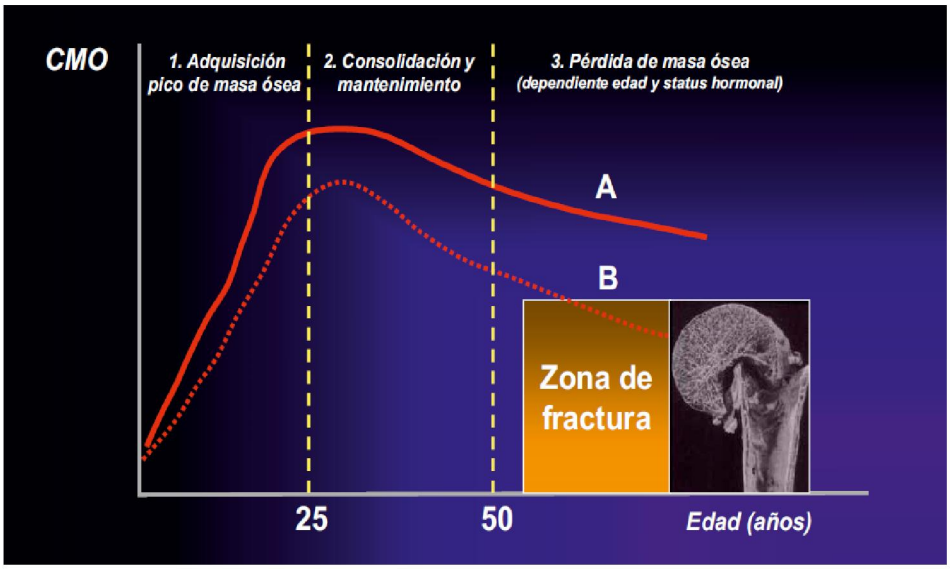


Figura1: Evolución de la masa ósea desde el nacimiento a la edad adulta. A: población normal. B: Población con osteopenia iniciada en la edada pediátrica. (Yeste, 2015)

La OP es un proceso prevenible y tratable, pero la falta de signos de alerta previos a la aparición de fracturas, conlleva a que muchos pacientes no sean diagnosticados y tratados de forma precoz y efectiva. Debido a la escasa eficacia de las medidas terapéuticas empleadas en el tratamiento de la OP en edades avanzadas, la mayoría de expertos apuntan hacia la necesidad de comenzar la prevención en la infancia (Suarez, 2011; Greenfield, 1998).

Existen numerosas publicaciones acerca de los cambios metabólicos asociados con el tratamiento a largo plazo con FAEs, dentro de los que se encuentra la modificación del peso corporal. El tratamiento con FAEs puede asociarse tanto con el aumento como con la pérdida ponderal. El aumento de peso no es sólo un problema estético, sino también un riesgo de desarrollo de obesidad. La obesidad en la epilepsia es particularmente preocupante debido a los cambios endocrinológicos asociados a algunos FAEs de uso frecuente. La pérdida de peso puede suponer un compromiso en el crecimiento y desarrollo de niños y adolescentes. Por todo ello, es fundamental conocer la situación nutricional antes de la elección del FAE (Hamed,S 2015; Aminzadeh, 2016).

La obesidad infantil es uno de los problemas de salud pública más graves del siglo XXI ya que, junto con el sobrepeso, afectan al 40% de la población pediátrica en nuestro país. La obesidad infantil es un factor predictivo de obesidad en la edad adulta, con importantes consecuencias sanitarias y económicas (Chung,S. 2015). Por tanto, deben implementarse medidas para su prevención y tratamiento precoz (Gargallo Fernandez,M. 2012).

El IMC es la forma más sencilla de identificar a niños con sobrepeso y obesidad, sin embargo, no es una medida precisa, ya que no determina la cantidad ni la distribución de la grasa corporal (Liu,P. 2013). Han sido publicados numerosos trabajos analizando la validez del IMC en la evaluación del estado nutricional, concluyendo en la necesidad del estudio de la composición corporal como instrumento imprescindible para la valoración nutricional y, en particular, de la obesidad, tanto en edad infanto-juvenil, como en la adulta.

Las modificaciones en el peso corporal han sido descritas frecuentemente en personas en tratamiento con FAEs. Sin embargo, existen pocos trabajos sobre el

estudio de la composición corporal en pacientes epilépticos (Sarangi, 2016). Dado que el análisis de la composición corporal permite detectar cambios en los distintos compartimentos corporales de manera precoz, sería recomendable su determinación tanto en la evaluación inicial como en el seguimiento de estos pacientes. Así pues, la valoración nutricional y la medición del peso corporal deberían incluirse al iniciar la terapia con FAEs y durante el seguimiento de los pacientes con epilepsia, a fin de detectar cambios antes de que aparezcan consecuencias potencialmente graves.

II. ANTECEDENTES

Y ESTADO ACTUAL DEL TEMA

1-EPILEPSIA

1.1. Concepto de Epilepsia:

La epilepsia es un trastorno cerebral que se caracteriza por una predisposición continuada a la aparición de crisis epilépticas y por las consecuencias neurobiológicas, cognitivas, psicológicas y sociales de esta enfermedad. La definición de epilepsia requiere la presencia de al menos una crisis epiléptica. Se denomina crisis epiléptica a la aparición transitoria de signos y/o síntomas provocados por una actividad neuronal anómala, excesiva o simultánea en el cerebro (Fisher, 2014). Una crisis epiléptica es una alteración brusca y transitoria que puede causar sensaciones, emociones, comportamientos extraños, espasmos musculares y/o pérdida del conocimiento.

La epilepsia es una afección crónica de origen diverso (Shorvorn, 1996). Se dice que una persona tiene epilepsia cuando ha tenido dos o más crisis epilépticas. Existen dos tipos fundamentales de crisis epilépticas: las crisis generalizadas y las crisis parciales o focales. En las crisis generalizadas, la descarga epiléptica afecta al mismo tiempo a toda la superficie del cerebro, mientras que en las parciales la descarga epiléptica comienza en una sola parte (García-Ramos, 2011).

La epilepsia es una de las patologías neurológicas más comunes en la población pediátrica (Durá, 2007), adoptando unas características clínicas específicas dependiendo de la etapa madurativa en que aparezca. Existen diferentes síndromes epilépticos edad-dependientes, variando la manifestación clínica y el registro electroencefalográfico en relación con el aumento de edad del niño y, en consecuencia, con la etapa de maduración cerebral.

La mayoría de las epilepsias y síndromes epilépticos (SE) que se inician en la edad preescolar y escolar son benignos, al ser la expresión de la disfunción de un cerebro que ha alcanzado una excelente organización córtico-subcortical y presenta un claro predominio de los mecanismos de inhibición. La pubertad y la adolescencia se caracterizan por el incremento de los mecanismos de excitación, en parte relacionado a factores hormonales, que justifican la aparición preferente de crisis generalizadas convulsivas. La exposición a factores de riesgo lesional, o la objetivación de crisis debidas a agresiones cerebrales sufridas con anterioridad hace que en las epilepsias

parciales o focales los factores lesionales sean cada vez más importantes como agentes causales (Nieto Barrera. 2008).

1.2. Epidemiología de la epilepsia:

La prevalencia de la epilepsia, según los estudios publicados, varía ampliamente entre 2,7 y 40 por 1.000 habitantes, aunque la mayoría la sitúan en torno a 8/1.000 habitantes. El 76% de los casos se inicia en la edad pediátrica (García-Ramos, 2011).

La incidencia anual de epilepsia es de 31 a 57/100.000, siendo superior en niños de 6 a 14 años, adolescentes y ancianos. Aproximadamente el 5-10% de la población experimentará una crisis a lo largo de su vida y hasta un 20% de éstos tendrá crisis recurrentes (Sempere, 2002). En España se calcula que hay unos 400.000 pacientes con epilepsia (García-Ramos, 2011).

1.3. Etiopatogenia de la Epilepsia:

La epilepsia puede ser idiopática, criptogénica o sintomática. En algunos casos se pueden identificar factores desencadenantes o facilitadores, como la deprivación de sueño o determinados estímulos luminosos (Arteaga, 2008).

La edad representa un factor determinante en la fisiopatología ya que las modificaciones estructurales y funcionales que el cerebro experimenta desde el nacimiento condicionan la expresión clínica y neurofisiológica de la epilepsia (European White Paper on Epilepsy, 2003).

Independientemente de la etiología concreta, la epileptogénesis tiene siempre tres elementos comunes:

1) La capacidad de determinadas neuronas de experimentar cambios paroxísticos de despolarización (paroxysmal depolarization shifts, PDS).

2) La disminución del tono inhibidor gabérgico, que ocasiona una desinhibición.

3) El incremento del tono excitador glutamérgico.

En el inicio de la descarga paroxística intervienen los canales de sodio dependientes de voltaje y los receptores glutamérgicos NMDA y kainato. La descarga se sincroniza y se mantiene gracias a los canales de calcio dependientes de voltaje y a

los receptores glutamérgicos NMDA, AMPA y kainato. Dicha descarga se propaga y amplifica hasta ocasionar la crisis epiléptica o se detiene y no tiene repercusión clínica, en este caso, gracias a la intervención de los canales de potasio dependientes de voltaje y de los receptores gabaérgicos GABA-A y GABA-B (Casas, 2012).

La mayor o menor tendencia a sufrir crisis epilépticas depende del umbral epileptógeno determinado por la descarga neuronal, que puede involucrar la inhibición, así como la excitación neuronal. La causa más común de aparición de crisis epiléptica es que la realización de la sincronía neuronal sea anormal y son múltiples los factores que influyen en este umbral (Casas, 2012).

En los niños de edad preescolar y escolar (3-11 años) aparecen las epilepsias determinadas genéticamente o idiopáticas, muchas con un defecto genético identificado. Con menos frecuencia ocurren SE sintomáticos en relación con diferentes factores lesionales, como la encefalopatía hipóxico-isquémica, infecciones del SNC, enfermedades neurocutáneas, displasias corticales, etc. Durante la pubertad y adolescencia se observan SE idiopáticos, SE criptogénicos y SE sintomáticos por procesos patológicos diversos como infecciones del SNC, trastornos metabólicos, traumatismos, tumores, malformaciones vasculares, etc. (Nieto Barrera. 2008).

1.4. Diagnóstico de Epilepsia:

La Liga Internacional Contra la Epilepsia (ILAE) y la Oficina Internacional para la Epilepsia (IBE) indican que, para poder diagnosticar de epilepsia, se requiere al menos de una crisis epiléptica, y que ésta se haya producido por la presencia en el cerebro de una alteración duradera y persistente, que incremente la posibilidad de crisis futuras. De esta forma, la epilepsia queda definida por la recurrencia de crisis o por su potencial recurrencia. Los antecedentes familiares de epilepsia, la presencia de actividad epileptiforme en el electroencefalograma (EEG) o la presencia de múltiples crisis epilépticas originadas por diferentes causas en un mismo paciente, no son suficientes para determinar el diagnóstico de epilepsia.

Al igual que en cualquier patología, la historia clínica minuciosa y exploración física exahustiva son fundamentales para establecer un correcto diagnóstico. Será precisa la realización de una anamnesis detallada al paciente y a algún acompañante que haya presenciado los episodios. El diagnóstico de epilepsia se basa en el cumplimiento de los criterios de definición clínicos y electroencefalográficos

establecidos. Los estudios complementarios facilitarán el diagnóstico diferencial, identificando las posibles causas, efectos adversos de los fármacos o morbilidades asociadas. La extensión de los estudios a realizar dependerá de cada caso concreto (Nieto Barrera. 2008).

Las pruebas complementarias fundamentales para el diagnóstico de la epilepsia son las siguientes:

- Análisis general en sangre, orina y líquido cefalorraquídeo (LCR).
- Electrocardiograma (ECG).
- Electroencefalograma (EEG)
- Neuroimagen
- Estudio genético.
- Test neuropsicológicos.

El estudio del laboratorio básico tanto en niños como en adultos debería incluir: hemograma; bioquímica con glucemia, iones (sodio, potasio, calcio, magnesio), función renal y perfil hepático. Las guías de práctica clínica (GPC) aconsejan realizarlo antes del inicio del tratamiento, si está indicado, y entre el primer y el sexto mes para valorar posibles efectos adversos. Es fundamental descartar alteraciones metabólicas.

El EEG permite con frecuencia identificar el tipo concreto de crisis o SE. La obtención de un EEG crítico es concluyente, por lo que en caso de duda hay que realizar una monitorización video-EEG hasta registrar una crisis. La identificación del SE es útil para el pronóstico, investigación etiológica y tratamiento adecuado. En la epilepsia de presunción idiopática, por la inespecificidad de la clínica y del EEG, habrá que realizar estudios de neuroimagen (NI). En caso de antecedentes familiares puede ser preciso estudio genético. Se valorará la realización de otras pruebas, según la etiología sospechada (Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología, 2012).

Los estudios de neuroimagen proporcionan información de las posibles anomalías estructurales y funcionales (metabolismo, alteración del flujo cerebral, etc.) relacionadas con el foco epileptogénico y también de la posible etiología subyacente de las crisis epilépticas (Guía oficial de práctica clínica en epilepsia. SEN 2012).

1.5. Tratamiento de la Epilepsia:

Cuando se ha establecido el diagnóstico de epilepsia, el tratamiento con fármacos antiepilépticos debe iniciarse de acuerdo con el tipo de crisis y síndrome epiléptico, así como con su etiología. Existe un acuerdo universal para recomendar la monoterapia por sus múltiples ventajas: mayor eficacia del fármaco, menor toxicidad, mejor cumplimiento del tratamiento y menos posibilidades de interacción. El 75-80% de casos se controlan bien en monoterapia durante los primeros años tras el diagnóstico. Un 10-15% precisará la asociación de varios fármacos anticonvulsivantes (Valdivia, 2005).

La epilepsia puede producir limitaciones personales, escolares y sociales que condicionan negativamente la calidad de vida. Además, la demora en el comienzo del tratamiento dificulta el control de las crisis. Por ello, ante el diagnóstico de certeza de epilepsia, se debe iniciar el tratamiento.

El tratamiento ideal de la epilepsia debe ser el control absoluto de las crisis. En la actualidad esto resulta más fácil que antes, pues se realizan diagnósticos más precisos de los síndromes epilépticos, han surgido nuevos fármacos anticonvulsivantes y otras terapias como la dieta cetogénica, la estimulación del nervio vago o la cirugía de la epilepsia. (Cuéllar, 2013).

Es necesario hacer un cuidadoso balance entre el beneficio y los posibles efectos adversos derivados del tratamiento con FAEs. En la actualidad, el objetivo primordial del tratamiento de la epilepsia es mejorar, de forma global, la calidad de vida de los pacientes.

1.5.2. Fármacos Antiepilépticos:

En 1912 se comercializó el primer fármaco antiepiléptico, el fenobarbital (PB).Posteriormente fueron apareciendo de manera paulatina otros como la fenitoína (PHT), primidona (PRM), etosuximida (ESM), carbamacepina (CBZ), valproato (VPA), clonacepam (CZP) y clobazam (CLB). Estos fármacos constituyen el grupo de antiepilépticos clásicos o de primera generación, todos comercializados antes del año 1970. Gracias a ellos, pudo lograrse el control total de las crisis epilépticas en el 70% de las personas con epilepsia. Sin embargo, en el 30% restante de los pacientes no era posible alcanzar dicho objetivo, lo que impulsó a que se diseñaran y

comercializaran nuevos FAEs, con la intención de aumentar la eficacia, reducir los efectos adversos y mejorar las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de los FAEs clásicos. A partir de 1990, se han comercializado: vigabatrina (VGB), lamotrigina (LTG), felbamato (FBM), gabapentina (GBP), topiramato (TPM), tiagabina (TGB), oxcarbacepina (OXC) y levetiracetam (LEV) (Herranz; 2004).

Los FAEs de segunda generación tienen una eficacia similar pero, en general, mejores características farmacocinéticas que los clásicos, además de haber ampliado el arsenal terapéutico en algunos síndromes epilépticos. Sin embargo, se estima que la tasa de pacientes con epilepsias no controladas se ha reducido tan solo en un 10%, de modo que aún es muy abundante la tasa de farmacorresistencia (20%). Esto justifica el desarrollo y comercialización de otros fármacos, que constituyen los fármacos antiepilépticos de tercera generación. Existen nuevas moléculas como lacosamida, retigabina, rufinamida, talampanel y perampanel, y análogos o derivados de los FAE ya existentes, como el acetato de eslicarbacepina y brivaracetam (Herranz; 2012).

En la tabla 1 encontramos los mecanismos de acción de algunos FAEs de uso frecuente en el tratamiento de la epilepsia.

	Inhibición del canal de Na^+	Facilitación gabérgica	Inhibición del canal de Ca^{++}	Antagonismo glutamérgico
PB			En dosis altas	AMPAKainato
PHT			En dosis altas	
CBZ				
VPA			TipoT	
VGB				
LTG			Tipo L	
GBP			Tipo L	
TPM			Tipo L	AMPAKainato
TGB				
OXC[a]				
LEV[a]			Tipo L	

[a] Inhibición del canal de K^+. PB: fenobarbital; PHT fenitoína; CBZ: carbamacepina; VPA: valproato; VGB: vigabatrina; LTG: lamotrigina; GBP: gabapentina; TPM: topiramato; TGB: tiagabina; OXC: oxcarbacepina; LEV: levetiracetam.

Efecto demostrado | Efecto probable | Sin efecto

Tabla 1: Mecanismo de acción de los fármacos antiepilépticos

A continuación se describen algunos de los FAEs utilizados habitualmente en Pediatría:

A) Fármacos Antiepilépticos clásicos o de primera generación:

Se conocen como FAE clásicos aquellos que fueron comercializados en España antes del año 1.990. Tienen unas características comunes que incluyen: mecanismos de acción no siempre bien definidos o conocidos, eficacia antiepiléptica probada, dosis bien establecida en mg/kg/día, eficacia contrastada en monoterapia, perfil de seguridad conocido, posibilidad de reacciones idiosincrásicas potencialmente graves, frecuentes problemas de farmacocinética, múltiples interacciones con otros FAE y con otros fármacos, necesitan con frecuenica ajustar dosis mediante niveles séricos y controles analíticos seriados, pero son globalmente muy baratos (Herranz; 2004).

A1).Fenobarbital (PB):

- Ventajas: tiene eficacia contrastada frente a crisis generalizadas y parciales. Es un FAE de primer nivel para el tratamiento de las convulsiones en el neonato y en el niño menor de 1 año, por su valor terapéutico contrastado, su buena absorción y su fácil administración. Puede administrarse de forma crónica en tan sólo 1-2 tomas al día. Existe formulación parenteral.

- Inconvenientes: presenta múltiples interacciones con otros fármacos y produce frecuentes efectos adversos a nivel del metabolismo fosfo-cálcico, neurológicos y conductuales, como hiperactividad, trastornos de conducta, déficit de atención, alteraciones del patrón de sueño y/o somnolencia.

A2) Fenitoína o difenilhidantoína (PHT, DPH):

- Ventajas: tiene un amplio espectro terapéutico frente a crisis parciales y generalizadas. Se puede emplear por vía intravenosa (i.v.) para el tratamiento de las convulsiones agudas y el status epiléptico (SE), y se puede administrar de forma crónica en 1-2 tomas al día.

- Inconvenientes: presenta una absorción errática, riesgo de toxicidad por aumentos discretos en la dosis total diaria, posee múltiples interacciones

farmacocinéticas, puede empeorar determinadas crisis (ausencias, mioclonías y crisis atónicas), tiene alta tasa de efectos adversos neurológicos (ataxia, nistagmus, deterioro neurocognitivo evolutivo, diplopia) y cosméticos (hirsutismo, hiperplasia gingival, hinchazón facial).

A3) Carbamazepina(CBZ):

- Ventajas: eficacia bien contrastada en crisis parciales y en crisis tónico-clónicas generalizadas.

- Inconvenientes: tiene frecuentes interacciones, presenta una cinética no lineal dosis-dependiente decreciente, puede ser necesario administrarla en 3 dosis para minimizar efectos adversos, se metaboliza hacia un compuesto tóxico (epóxido-CBZ), puede exacerbar determinadas crisis (ausencias, mioclonías y crisis atónicas) y empeorar el trazado EEG, puede producir reacciones de hipersensibilidad cutánea, presenta con relativa frecuencia efectos adversos neurológicos (nistagmus, diplopia, ataxia) y existe riesgo de desarrollar discrasias sanguíneas (principalmente, leucopenia y neutropenia). Por otra parte, no se dispone de una formulación parenteral para el manejo de las crisis agudas

A4).Valproato sódico/Ácido Valproico (VPA):

- Ventajas: tiene un amplio espectro terapéutico, sólo igualable en la actualidad por alguno de los nuevos FAE (Lamotrigina, Topiramato, Levetiracetam y Zonisamida). Tiene eficacia frente a todos los tipos de crisis de la infancia, existe una presentación oral en suspensión que facilita su dosificación. Se han desarrollado formas “crono” de liberación sostenida que mejoran el cumplimiento del tratamiento en adolescentes. Existe además una formulación parenteral.

- Inconvenientes: cinética dosis-dependiente decreciente por saturación de la unión a las proteínas plasmáticas, presenta frecuentes interacciones farmacocinéticas, existe riesgo de toxicidad hepática, puede precipitar descompensaciones metabólicas, y efectos adversos neurológicos (temblores, déficit atencional, encefalopatía aguda o subaguda), digestivos (vómitos, dolor abdominal, anorexia, pancreatitis aguda), hematológicos (trombopenia, alteración de factores de coagulación), disminución de la densidad mineral ósea, cosméticos (alopecia, hirsutismo) y endocrinológicos (obesidad, amenorrea y síndrome de ovario poliquístico).

A5) Etosuximida (ESM):

- Ventajas: eficacia en la epilepsia ausencia infantil y en las crisis mioclónicas.

- Inconvenientes: produce con frecuencia efectos adversos digestivos (anorexia, vómitos, dolor abdominal). Presentación en cápsulas orales.

A6) Benzodiacepinas (BZD):

Además del uso de diazepam (DZP), clonazepam (CNZ), lorazepam (LZP) y midazolam (MDZ) por vía i.v. para el tratamiento de las convulsiones agudas, existe la posibilidad de emplear CNZ, clobazam (CLB) y nitrazepam (NTZ) para el tratamiento crónico de las crisis. Actualmente, se prefiere usar CLB por la menor somnolencia y broncorrea que produce con respecto a las otras BZD.

- Ventajas: son eficaces en todos los tipos de crisis. Presentan valor terapéutico contrastado en el tratamiento en politerapia de las crisis mioclónicas, en las encefalopatías epilépticas y en las crisis parciales rebeldes a otros FAE. También son especialmente útiles en las epilepsias generalizadas secundarias.

- Inconvenientes: suelen desarrollar tolerancia durante los primeros 6 meses de tratamiento, producen frecuentes efectos adversos neurológicos (somnolencia, cambios de conducta, alteración del patrón de sueño, ataxia, deterioro neurocognitivo), digestivos (estreñimiento) y respiratorios (broncorrea).

B) Fármacos Antiepilépticos de segunda generación:

Incluye aquellos FAE comercializados entre los años 1.990 y 2.005. Tienen unos rasgos farmacológicos comunes que incluyen mecanismos de acción específicos (sobre canales, receptores, proteínas de la vesícula sináptica, etc.), eficacia bien definida para crisis parciales, la dosis en mg/kg/día no está bien delimitada, se desconocen aún algunos datos de su perfil de seguridad, algunos de ellos pueden producir reacciones idiosincrásicas, tienen una cinética predecible, generan pocas interacciones, no es necesario realizar niveles séricos ni controles de analítica sanguínea, pero son globalmente caros. (Aicardi, 1998; Cuellar, 2003; Herranz, 2004; Chung, 2008). A continuación se describen los de uso habitual en pediatría:

B1) Vigabatrina (VGB):

- Ventajas: útil en los espasmos infantiles y en las epilepsias focales. Buena cinética, con ausencia de unión a proteínas plasmáticas, excreción renal sin metabolismo y escasas interacciones medicamentosas. Su uso crónico no produce deterioro neurocognitivo.

- Inconvenientes: Puede producir una reducción periférica concéntrica del campo visual (Krämer et al; 2008). Es frecuente que induzca aumento de apetito y peso. Puede originar efectos adversos como somnolencia, mareo y diplopia, y existe riesgo de desarrollar alteraciones comportamentales graves o psicosis. Por otra parte, se ha descrito un empeoramiento paradójico de las mioclonías y las ausencias. Es posible el desarrollo de tolerancia de forma evolutiva y existe un alto riesgo de crisis tras la retirada rápida de este FAE.

B2) Lamotrigina (LTG):

- Ventajas: tiene un amplio espectro terapéutico y es eficaz en todos los tipos de crisis, con un patrón de espectro similar al VPA, con el cual presenta además sinergismo. No induce cinéticamente a otros FAE, aunque sí se han comunicado casos de autoinducción. No altera el nivel de alerta y atención. Se han descrito mejorías neurocognitivas y comportamentales con el tratamiento crónico con este FAE en niños. Tiene potencial utilidad en los síndromes de regresión autista epiléptica.

- Inconvenientes: cinética poco favorable, con metabolismo hepático, ligazón a proteínas hasta en un 55%, interacciones múltiples con otros FAE. Puede producir efectos adversos idiosincrásicos cutáneos graves (eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell) relaccionados con escalada rápida de dosis, dosis elevadas y/o tratamiento concomitante con VPA. Puede empeorar las crisis mioclónicas; principalmente en la epilepsia polimorfa de Dravet y en la epilepsia mioclónica juvenil.

B3) Topiramato (TPM):

- Ventajas: tiene un amplio espectro terapéutico, siendo eficaz en todos los tipos de crisis, incluyendo su posible uso en epilepsias refractarias como el síndrome

de Lennox, el síndrome de Dravet y el síndrome de West. Posee una cinética favorable, con escasa ligazón a proteínas, excreción renal y pocas interacciones con otros FAE.

- Inconvenientes: efectos secundarios sobre memoria y lenguaje, anorexia, pérdida de peso, parestesias y litiasis renal.

B4) Oxcarbacepina (OXC):

- Ventajas: mejor tolerada globalmente que CBZ, con menor tasa de efectos adversos idiosincrásicos cutáneos (5%) y hematológicos (Dodson; 2008), escasas interacciones farmacológicas, eficacia contrastada frente a crisis parciales y crisis focales secundariamente generalizadas, y adecuada formulación pediátrica (suspensión oral).

- Inconvenientes: posibilidad de presentar hiponatremia y potencial riesgo de efectos adversos cutáneos graves, aunque infrecuentes, tipo eritema multiforme o síndrome de Stevens-Johnson.

B5) Levetiracetam (LEV):

- Ventajas: amplio espectro terapéutico, eficacia frente a epilepsias parciales y generalizadas; presenta una cinética lineal muy próxima al FAE ideal. Se puede dosificar de forma rápida. Se dispone de una presentación en forma de suspensión oral y existe una presentación parenteral. Es un FAE con un excelente balance entre eficacia y seguridad y se muestra especialmente útil frente a epilepsias parciales y epilepsias mioclónicas.

- Inconvenientes: en dosis altas o incremento rápido, pueden presentase efectos secundarios neurocognitivos como somnolencia o irritabilidad.

B6.) Zonisamida (ZNS):

- Ventajas: tiene un amplio espectro terapéutico, es eficaz en crisis generalizadas y parciales. Desarrolla pocas interacciones con FAE, es útil en encefalopatías epilépticas y en crisis mioclónicas.

- Inconvenientes: efectos adversos como litiasis renal, alteraciones neurocognitivas y conductuales (potencial riesgo de psicosis) y, ocasionalmente efectos sistémicos (hipersensibilidad con afectación cutánea y/o hematológica).

C) Fármacos Antiepilépticos de tercera generación:

Incluye aquellos FAE comercializados a partir del año 2005. Muchos de ellos son FAEs de diseño para síndromes epilépticos específicos y con mecanismos de acción novedosos.

En este grupo, se incluyen: rufinamida (RFM), estiripentol (STP), lacosamida (LCM), acetato de eslicarbazepina (ESL), retigabina, brivaracetam, carisbamato, talampanel, perampanel y ganaxolona. Son de uso excepcional en pediatría.

2.5.3 Elección del fármaco antiepiléptico:

Durante la infancia, cada fármaco antiepiléptico tiene su indicación según el síndrome epiléptico. Cada síndrome epiléptico puede tener diferentes tipos de crisis, pero es el síndrome el que determina el pronóstico, la necesidad de tratamiento, fármaco a utilizar, etc. (Valdivia 2005).

En la mitad de los casos las crisis se controlan con el primer fármaco y en un 20% con el segundo, siempre en monoterapia. De ahí la importancia de seleccionar el antiepiléptico más eficaz y mejor tolerado. (Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP, 2008).

Los principales factores que deben considerarse para seleccionar el fármaco antiepiléptico son los siguientes:

a). Factores relacionados con el paciente:

• Edad: en niños de menor edad, deben evitarse fenobarbital (FB), fenitoína (PHT) y benzodiacepinas, por los efectos adversos de dichos fármaco sobre la conducta y las funciones cognitivas.

• Sexo: en mujeres adolescentes se evitará el ácido valproico (VPA) por riesgo de obesidad, alopecia y amenorrea; en niñas evitar la PHT por los efectos cosméticos, como hiperplasia gingival e hipertricosis.

• Peso corporal: en niños obesos evitar el VPA, en niños muy delgados evitar el topiramato (TPM) y la zonisamida (ZNS).

• Toma simultánea de otros fármacos: evitar antiepilépticos inductores o inducibles enzimáticamente.

• Cumplimiento del tratamiento: seleccionar fármacos que permitan 1 ó 2 tomas diarias.

b). Factores relacionados con la enfermedad epiléptica:

• Tipo de epilepsia o de síndrome epiléptico:

- Epilepsias Generalizadas Idiopáticas (EPI): El fármaco de elección es el valproato sódico (VPA) que consigue la remisión en el 80% de los pacientes.
- Epilepsias Focales Idiopáticas/Benignas (EFB): No es siempre necesario pero, cuando las recurrencias son frecuentes o se inicia en edades tempranas, es aconsejable. Cualquier fármaco puede ser efectivo. La lamotrigina (LTG) o el levetiracetam (LEV) son las primeras opciones en la actualidad.

• Tipo de crisis epilépticas:

– Crisis parciales o tónico-clónicas generalizadas: todos los fármacos antiepilépticos son eficaces, salvo etosuximida (ETX).

– Crisis generalizadas tónico-clónicas, tónicas, mioclónicas y atónicas: VPA, LTG, TPM, LEV y ZNS.

– Crisis generalizadas tipo ausencias: VPA, ETX, LTG y ZNS.

– Espasmos: vigabatrina (VGB), VPA, TPM, ZNS o corticoides.

• Frecuencia de crisis, que puede inducir a seleccionar un fármaco que se introduzca rápidamente, incluso por vía parenteral si existe dicha forma de presentación, como es el caso de FB, PHT, VPA y LEV.

• Tipo de alteraciones del EEG: en ocasiones puede ser un factor a considerar para seleccionar el FAE, como en el status eléctrico durante el sueño lento.

c) Factores relacionados con el fármaco antiepiléptico:

• Características farmacocinéticas: absorción rápida y completa por vía oral, no ligazón a las proteínas plasmáticas, no metabolización hepática, ausencia de metabolitos activos, no interacciones, cinética lineal, vida media de eliminación prolongada, eliminación renal y rango terapéutico definido.

• Características farmacodinámicas: espectro terapéutico amplio, eficacia clínica demostrada, buena tolerabilidad, efectos adversos y comodidad de su forma farmacéutica.

Tabla I. Glosario de fármacos antiepilépticos por vía oral				
	Sigla internacional	Dosis mg/kg/día en niños	Número de tomas al día	Nivel terapéutico mg/L
Carbamacepina	CBZ	20	2 (3)	4 - 8
Clobazam	CLB	0,5 - 1,5	2 (3)	Poco valor
Clonazepam	CLZ	0,1 - 0,2	2 (3)	Poco valor
Etosuximida	ESM	15 - 30	2	40 - 80 (100)
Fenitoina	PHT	10 - 20	2 (1)	10 - 20
Fenobarbital	PB	5 - 7	1	20 - 30
Gabapentina	GBP	60 - 120	3	5 - 10 (20)
Lamotrigina	LTG	2,5 - 7, 5	2 (1)	5 - 10 (15)
Levetiracetam	LEV	40 - 50	2	10 - 25
Oxcarbacepina	OXC	25 - 30	2	10-25 (40) (del hidróxido)
Pregabalina	PGB	100-200 mg/día	2	Poco valor
Primidona	PRM	18 - 20	2	10 - 20 (de PB)
Tiagabina	TGB	30 - 60/día	3 (2)	Poco valor
Topiramato	TPM	5 -10	3 (2)	2 - 5 (10)
Valproato	VPA	30 - 40	2	50 - 100
Vigabatrina	VGB	50 - 80	2	5 - 10 (15)
Zonisamida	ZNS	5 - 8	2	Poco valor

Tabla 2: Glosario de FAEs por vía oral

(Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2012).

2.- OSTEOPOROSIS:

2.1. Estructura y composición del tejido óseo

El hueso es un tejido conjuntivo que posee la característica de tener una matriz extracelular mineralizada, convirtiéndose en una estructura apta para el soporte del organismo. Es un tejido metabólicamente muy activo, sometido a un proceso constante de aposición y resorción. Está totalmente formado al finalizar la pubertad, coincidiendo con el momento en que se adquiere la talla adulta. Este momento ocurre en las mujeres alrededor de los 13 años y en los hombres a los 14,5 años (Martin et al, 1997).

El hueso se compone de una matriz orgánica y de células óseas (osteoblastos y osteoclastos) (Arnett, 2004). Está estructurado en laminillas de matriz osteoide calcificada (Fernández-Tresguerres, 2006). La disposición de estas laminillas determina que el hueso sea cortical (compacto), o esponjoso (trabecular). Los vasos y nervios discurren a través del hueso compacto, por los canales de Volkmann (y de Havers (figura 2).

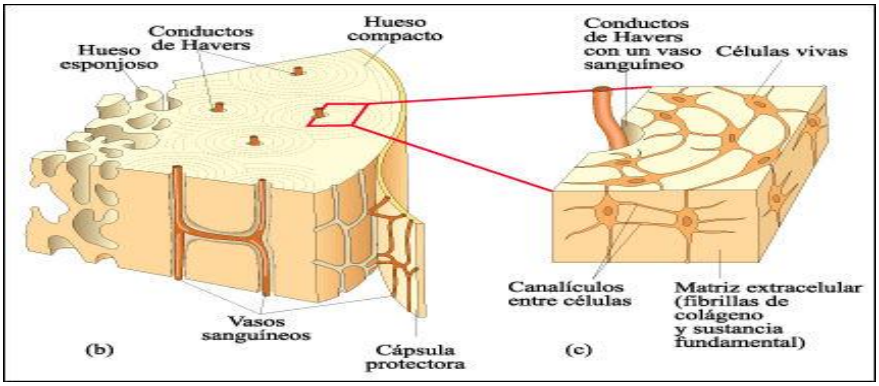


Figura 2. Sección de tejido óseo.

La matriz ósea está formada por un componente orgánico, constituido en el 90% por fibras de colágeno tipo I. El 10% restante por proteoglicanos, proteínas no colágenas y un componente inorgánico, las sales de hidroxiapatita, depositadas entre las fibras de colágeno. El depósito en concentraciones adecuadas de estas sales, junto con la orientación anatómica de las fibras de colágeno mineralizadas, confiere al

hueso las características de rigidez y elasticidad que le permiten ser el soporte del organismo y resistir las cargas y fuerzas de tracción a las que están sometidas las estructuras óseas.

El **proceso de osificación** se desarrolla de dos maneras diferentes: la endocondral y la intramembranosa. La primera se caracteriza por la formación ósea a partir del cartílago de crecimiento y la segunda a partir de una estructura mesenquimal. Macroscópicamente, se distinguen dos tipos de hueso: el cortical, más compacto y resistente, localizado en la periferia del hueso, y el trabecular, menos compacto pero metabólicamente más activo, localizándose en el interior, en contacto con la médula ósea (Buckwalter, 1996).

Los **osteoblastos** (OB) derivan de células mesenquimales; en concreto, de precursores pluripotenciales presentes en el estroma de la médula ósea, los cuales, dependiendo de diferentes estímulos, tienen capacidad para diferenciarse hacia fibroblastos, adipocitos, células musculares lisas u OB. También los pericitos o células murales de los vasos sanguíneos pueden diferenciarse a OB (Parfitt, 2000).

En la formación del hueso el paso inicial es la secreción por parte de los OB, de moléculas de colágeno. Dicha moléculas se agrupan y forman fibras de colágeno, constituyendo el tejido osteoide. La mayor parte de los OB desaparecen al finalizar la síntesis de osteoide, posiblemente por un fenómeno de apoptosis o muerte celular programada (Jilka; 1998). Sin embargo, algunos quedan atrapados dentro de la matriz ósea transformándose en células de aspecto estrellado, conocidas como **osteocitos,** o bien, se aplanan y transforman en **células de revestimiento** ("lining cells"). Estas células tapizan las superficies óseas y, a través de la producción de factores locales (Interleucina-6, Interleucina-11), parecen desempeñar un papel importante en el control del remodelado óseo y en el intercambio de calcio entre el hueso y el líquido intersticial (Manolagas; 1995; Elías; 1995). Los osteocitos se hallan en contacto entre sí y con las células de la superficie (células de revestimiento y osteoblastos) mediante finas prolongaciones tubulares de su citoplasma que recorren la matriz ósea en diversas direcciones y les permiten contactar con osteocitos vecinos. Son células con una escasa actividad metabólica. Su preservación es necesaria para que el tejido óseo mantenga sus propiedades biomecánicas.

Los **osteoclastos** (OC) son células grandes, generalmente multinucleadas, ricas en anhidrasa carbónica y fosfatasa ácida resistente al tartrato (TRAP). Se

originan a partir de la fusión de precursores mononucleares. Son de origen hematopoyético y están relacionados con la línea monocito-macrófago. Se encargan de la resorción del hueso. Para ello se adhieren a la superficie ósea por la llamada zona de sellado ("sealing zone"), que rodea el borde en cepillo.

2.2. Remodelado óseo:

A lo largo del periodo de crecimiento, el esqueleto va sufriendo una serie de cambios en su forma y tamaño que, en conjunto, se denominan modelado óseo. Una vez finalizado el desarrollo el hueso no permanece inerte, sino que, se está renovando continuamente, hay zonas del hueso que son destruidas para ser sustituidas por tejido óseo recién formado. A este proceso se le conoce como remodelado óseo (figura 3). Conduce al recambio de alrededor de un 7-10% del volumen total del esqueleto cada año. La intensidad del proceso es variable en las diferentes zonas del esqueleto, siendo mayor a nivel del hueso trabecular.

El remodelado se lleva a cabo por grupos de OB y OC que constituyen las llamadas unidades de remodelado o unidades multicelulares básicas.

Fases de remodelado óseo:

1. ***Fase quiescente.*** Estado de reposo del hueso. Algunos OB involucrados en la remodelación pueden ser incorporados en la matriz ósea y diferenciarse en osteocitos, otros quedan sobre la superficie ósea como células de revestimiento y otra parte muere por apoptosis

2. ***Fase de activación.*** Fase previa a la resorción, determinada por la presencia de microfracturas detectadas sobre las células limitantes que recubren la superficie del hueso (OB). Cuando estas células se retraen, permiten la digestión de la membrana endóstica por acción de las colagenasas, provocando la atracción de los OC provenientes de los vasos sanguíneos, al quedar expuesta la superficie mineralizada.

3. ***Fase de resorción.*** Los OC se adhieren a la superficie ósea y comienzan a reabsorber hueso en dos etapas, disolviendo la matriz mineral y posteriormente con la digestión de la matriz osteoide, provocando su descomposición. Esta

fase es finalizada por los macrófagos, lo que permite liberar factores de crecimiento

4. ***Fase de formación.*** En las zonas de resorción se produce un agrupamiento de preosteoblastos atraídos por los factores de crecimiento previamente liberados. Los preosteoblastos sintetizan una sustancia cementante sobre la cual se adhiere el nuevo tejido, expresando proteínas morfogenéticas óseas, responsables de la diferenciación celular. Posteriormente, los OB ya diferenciados, sintetizan la sustancia osteoide que llenará las zonas horadadas por los OC, para que después, comience la fase de mineralización del osteoide, rellenando completamente la cavidad, aproximadamente en 2-3 meses.

5. ***Fase de mineralización.*** Ocurre a los 30 días del depósito osteoide, finalizando a los 130 días en el hueso cortical y a los 90 para el trabecular. Culminada esta etapa, comienza nuevamente la fase quiescente (Fernández-Tresguerres; 2006; Raisz; 2005).

El remodelado del hueso se produce continuamente en focos dispersos por todo el esqueleto. Las unidades de remodelado no están sincronizadas, de manera que mientras unas están en la fase de resorción, otras lo están en la de formación. Eso supone que, en un momento dado, el 10% de la superficie de hueso compacto y el 20% del trabecular, se encuentran en renovación (Eriksen; 1994).

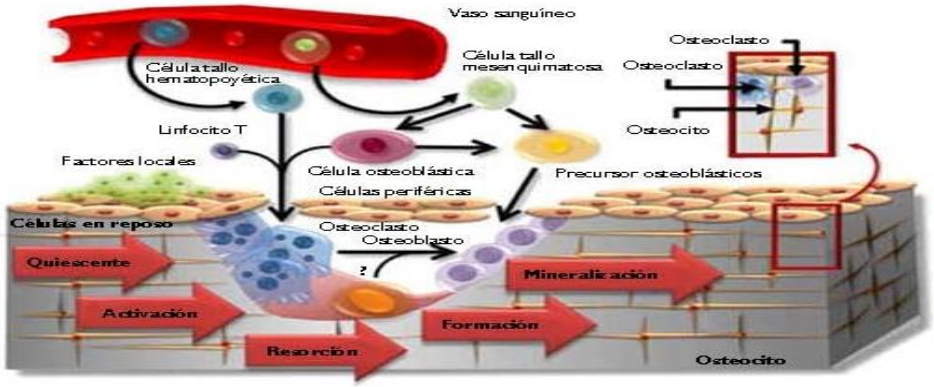


Figura 3. Fases del remodelado óseo en la superficie del hueso trabecular.

2.3. Masa ósea.

Se denomina masa ósea a la cantidad de hueso contenido en un segmento óseo o en la totalidad del organismo. La densidad mineral ósea (DMO) es la masa ósea/cm^2.

En condiciones normales la masa ósea aumenta hasta alcanzar su pico máximo entre los 16 y los 30 años de edad. Se mantiene hasta los 35-40 años, momento a partir del cual se inicia un balance negativo, que determina la pérdida de masa ósea que se produce con la edad (Yeste, 2015). El resultado es una pérdida de masa ósea de entre un 0.5% y un 1% anual que, al final de la vida, puede suponer un 15% del pico de masa ósea alcanzado. Esta pérdida tiene grandes variaciones individuales en relación con características morfológicas, nutricionales, de salud y estilo de vida (Kanis, 1996).

2.3.1. Factores reguladores de la masa ósea.

Existen numerosos factores reguladores de la adquisición de masa ósea, que interactuan entre sí regulando el crecimiento y mineralización. Durante la infancia van a favorecer el anabolismo óseo y la adquisición del pico de masa ósea. En la edad adulta regularán el equilibrio entre remodelado y modelado óseo, favoreciendo el mantenimiento de la masa ósea (Carrascosa, 1996). En la infancia y adolescencia existe un balance positivo en la síntesis ósea, en la edad adulta el balance es neutro y en los últimas décadas de la vida se negativiza, conllevando a una pérdida progresiva de la masa ósea (Wishart, 1995). Una mineralización ósea inadecuada y la desestructuración de la arquitectura son el origen de las fracturas osteoporóticas.

Los **factores reguladores de masa ósea** más importantes son:

1- ***Factores genéticos***.

Se estima que los factores familiares justifican un 50-80% de la variabilidad de la masa ósea (Nguyen; 1998).

2- Factores químicos.

Pueden tener efecto a nivel sistémico o local. Entre ellos se encuentran las hormonas (parathormona, calcitonina, calcitriol, estrógenos, hormona del crecimiento, glucocorticoides, hormonas tiroideas), los factores autocrinos y paracrinos

(interleucinas, proteínas morfogenéticas, RANK, RANKL y osteoprotegerina, prostaglandinas y leucotrienos, oxido nítrico) o los fármacos (antiepilépticos, antihipertensivos, estatinas, etc.). El creciente consumo de alcohol y tabaco en etapas tempranas de la adolescencia puede también tener un efecto negativo sobre la DMO.

3- Factores físicos.

Los mejor conocidos son los mecánicos. El aumento de las fuerzas que inciden sobre el esqueleto tiende a provocar un balance positivo. Por el contrario, la disminución de los estímulos mecánicos acelera la resorción y provocan un balance negativo. Por tanto, el ejercicio aumenta la masa ósea, mientras la inmovilización o la ingravidez la disminuyen. Los estímulos eléctricos también pueden influir sobre el remodelado óseo. Estos ejercen un efecto mitogénico sobre los OB y aumentan la producción de colágeno y TGFß (Zhuangl; 1997). La inactividad supone una gran amenaza.

4- Factores nutricionales:

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

- Aporte de nutrientes energéticos y plásticos necesarios para la multiplicación celular y síntesis de la matriz del cartílago y del hueso.
- Aporte de vitaminas (C, K, D) y minerales (Ca, P Mg).
- Interacción con hormonas y factores locales de crecimiento que regulan el proceso de crecimiento en longitud de los huesos largos, como su mineralización: hormona de crecimiento, factores de crecimiento como el factor de crecimiento insulin-like (IGF I) y esteroides gonadales.

La malnutrición calórico-proteica, la falta de calcio y la deficiencia de vitamina D tienen efectos negativos sobre el hueso

El calcio (Ca) y la vitamina D son nutrientes esenciales, con una función determinante en la salud ósea. En los últimos años se han publicado numerosos trabajos discordantes sobre los aportes de calcio y vitamina D necesarios en pediatría, para asegurar un adecuado estado de salud ósea (Suarez, 2012). La ingesta de calcio tiene que ser óptima durante la adolescencia, que es cuando se produce el mayor incremento de la DMO. Con una dieta normal se absorbe alrededor del 40% del Ca, pero como parte se secreta con el líquido gastrointestinal, para una ingesta diaria de aproximadamente 1000g, la absorción intestinal neta será de alrededor de 200 mg.

Una dieta rica en folatos u oxalatos, así como un pH alcalino en intestino limitan la absorción del Ca; contrariamente ciertos azúcares como la lactosa aumentan la absorción del mismo.

El depósito de Ca en el hueso depende de la cantidad total de Ca en la alimentación, de su capacidad de absorción intestinal y de su eliminación urinaria. La cantidad de Ca en la dieta puede variar desde 200 mg-2000 mg/día. Aportes inferiores a 450 mg/día han demostrado ser insuficientes para mantener un adecuado ritmo de masa ósea (Matkovic et al, 1990). En contraposición, situaciones de aporte excesivo de Ca, no comportan un aumento en la absorción intestinal de éste. La absorción intestinal de Ca varía según la edad. Durante los dos primeros años de vida es el 40% del Ca total ingerido, en la infancia e inicio del desarrollo puberal del 27%, aumentando hasta el 30% en la pubertad, para disminuir en la edad adulta, llegando al 4-8% en edades posteriores (Abrams, 1995).

En individuos adultos las recomendaciones de ingesta se han establecido sobre la base de estudios de balance de calcio y a algunos estudios aleatorizados controlados. En niños, las recomendaciones han sido fundamentalmente por estudios de balance en los que se valora absorción y depósito. Para algunos grupos de edad los datos son muy limitados (Abrams, 2010). Actualmente las recomendaciones internacionales de la ingesta de calcio se fundamentan en mantener unos aportes adecuados durante toda la vida, optimizando de esta manera el desarrollo de la masa ósea y minimizando las pérdidas en años posteriores. Aunque la relación entre ingesta de calcio y grado de mineralización en la infancia muestra algunos resultados contradictorios, la mayoría de estudios de seguimiento encuentran que la DMO era superior en los que tenían ingestas entre 800 y 1.200mg/día, frente a los que tomaban cantidades inferiores (Suárez, 2011).

Las necesidades de calcio para cada grupo de edad dependen de los requerimientos fisiológicos. En la tabla 3 se recogen las recomendaciones de la ingesta diaria de calcio según el Comité de Nutrición de la Academia Americana de Pediatría (AAP) y del Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría (AEP) (Suarez, 2012). Estas recomendaciones pueden no ser suficientes en niños con enfermedades crónicas, en los que con frecuencia, además del tratamiento con calcio y vitamina D, es preciso el efecto combinado de otras intervenciones nutricionales, ejercicio físico y el empleo tratamientos farmacológicos específicos (Abrams 2004).

Grupo de edad	EAR (mg/día)	RDA (mg/día)	UL (U/día)
0 a 6 meses	a	a	1.000
6 a 12 meses	a	a	1.500
1 a 3 años	500	700	2.500
4 a 8 años	800	1.000	2.500
9 a 18 años	1.100	1.300	3.000

EAR: necesidades medias estimadas (estimated average requirements); RDA: recommended dietary allowances; UL: niveles máximos tolerables (upper level).
[a] Para lactantes de 0 a 6 meses la AI es de 200 mg/día y de 260 mg/día de 6 a 12 meses

Tabla 3: Recomendaciones de aporte diario de de calcio (Suarez; 2012)

La vitamina D procedente de la alimentación es absorbida en un 60-90% en el intestino delgado. El metabolito 1-25$(OH)_2$ es la hormona biológicamente activa y regula la absorción del Ca y fósforo (P). En el hueso promueve tanto la calcificación, como facilita la liberación del Ca y del P de la matriz ósea para contribuir a mantener la normocalcemia (Feldman, 1996).

En los últimos tiempos han surgido posicionamientos diferentes acerca de la suplementación de vitamina D en pediatría. La controversia puede explicarse; fundamentalmente por la falta de un marcador bioquímico y unos criterios universales que permitan definir un estado óptimo de vitamina D en la infancia. Además, existen variables externas difíciles de evaluar que lo condicionan, como la síntesis endógena dependiente de la exposición a la luz solar y el consumo de alimentos enriquecidos. Los estudios realizados en lactantes son escasos y la falta de estandarización en los métodos de medida son responsables de unas estimaciones muy variables (Suarez, 2012).

El papel de la vitamina D en la mineralización esquelética fue la primera de sus funciones reconocidas. El principal efecto sobre la salud ósea consiste en mantener el balance positivo de calcio necesario para la mineralización del hueso en formación y el desarrollo de la placa de crecimiento. En situación de deficiencia, el hiperparatiroidismo secundario favorecerá una liberación de calcio óseo para mantener sus niveles séricos, lo que en el niño se traduce por el desarrollo de raquitismo y osteomalacia (Pettifor, 2011). Además, dado que el pico de masa ósea alcanzado en

edades tempranas de la vida se acepta como un predictor de riesgo de osteoporosis en la edad adulta, optimizar desde la infancia los factores modificables que puedan afectar a la masa ósea, debe aceptarse como un objetivo de salud (Rizzoli,.2010;NIH, 2001).

Las recomendaciones diarias de vitamina D son difíciles de establecer. Se estiman en la infancia y adolescencia en 400 unidades/día. Con la dieta habitual es complicado alcanzar dicha cifra, por lo que la Academia Americana de Pediatría ha recomendado la suplementación con esta cantidad en todas aquellas situaciones en que no pueda garantizarse dicho aporte (Wagner, 2008). Las recomendaciones del Comité de Nutrición de la AEP sobre la ingesta de vitamina D en las diferentes etapas de la infancia se resumen en la tabla 4 (Suarez, 2012).

Grupo de edad	EAR (U/día)	RDA (U/día)	UL (U/día)
0 a 6 meses	[a]	[a]	1.000
6 a 12 meses	[a]	[a]	1.500
1 a 3 años	400	600	2.500
4 a 8 años	400	600	3.000
9 a 18 años	400	600	4.000

AI: ingesta adecuada (adequate intakes); EAR: necesidades medias estimadas (estimated average requirements); RDA: recommended dietary allowances; UL: niveles máximos tolerables (upper level).

[a] Para lactantes de 0 a 12 meses la AI es de 400 U/día.

Tabla 4. Recomendaciones de ingesta diaria de vitamina D (Suarez; 2012)

La absorción intestinal de fósforo es regulada por la 1-25 $(OH)_2$ vitamina D, estimándose que entre el 60-70% del fósforo de los alimentos es absorbido. La eliminación renal es del 5-15%.

El 85% del fósforo se encuentra en los huesos y en los dientes, principalmente en forma de hidroxiapatita. La cantidad depositada en el hueso es aproximadamente la mitad que la del Ca.

Las cantidades recomendadas diarias de fósforo son de 90-100mg. (Carrascosa, 1995). En la tabla 5 se definen las recomendaciones de ingesta de

fósforo diario por edades (Protocolos diagnóstico-terapéuticos de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica SEGHNP-AEP 2012).

Tabla 5. Recomendaciones de ingesta diaria de fósforo

Edad	Fósforo (mg/día)
0-6 meses	100
7-12 meses	275
1-3 años	450
4-8 años	500
9-13 años	1300

2.4.- Concepto, causas y tipos de osteoporosis

2.4.1.- Concepto de osteoporosis

La osteoporosis (OP) se define según el *National Institute of Health* (NIH) como una enfermedad generalizada del sistema esquelético, caracterizada por la pérdida de masa ósea y por el deterioro de la microestructura del tejido óseo, que compromete su resistencia, condicionando una mayor fragilidad ósea y susceptibilidad a las fracturas (*Consensus development conference: prophylaxis and treatment of osteoporosis;* 1991, Conferencia de consenso sobre prevención, diagnóstico y tratamiento de la osteoporosis. Instituto Nacional de la Salud; 2000).

La calidad ósea se refiere a la microestructura del tejido óseo que sólo es posible objetivar mediante técnicas cruentas como la biopsia ósea, lo cual no es aplicable a la práctica clínica. Por este motivo y por el hecho de que la DMO representa un 70% de la resistencia del hueso, se tiende a equiparar la resistencia ósea con la DMO, puesto que la disminución de la misma, se asocia fuertemente a la aparición de fracturas (Sosa; 2001).

En la práctica clínica habitual, la osteoporosis se define por determinados valores de DMO. La definición de OP atendiendo a la DMO es válida, ya que existe una fuerte asociación entre la DMO y el riesgo de fractura.

En 1994, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estableció los criterios diagnósticos de la OP sobre la base de criterios epidemiológicos, que tienen en cuenta la evolución de los valores de masa ósea con la edad y la prevalencia e incidencia de las fracturas osteoporóticas en mujeres postmenopáusicas de raza blanca (*World Health Organization*, 1994). Así, se definen cuatro categorías:

- **Normal:** cuando la DMO es superior a -1 desviaciones estándar (DE) en la escala T.
- **Osteopenia:** cuando la DMO se sitúa entre -1 y -2.5 DE en la escala T.
- **Osteoporosis:** cuando la DMO es inferior a -2.5 DE en la escala T.
- **Osteoporosis grave o establecida:** cuando al criterio de osteoporosis se añade la presencia de fracturas.

La escala T toma como referencia la DMO de la población joven, cuando se alcanza el pico máximo de masa ósea. La puntuación en la escala Z relaciona los valores de DMO del sujeto, con los correspondientes a su mismo grupo de edad y sexo. El valor Z cobra un especial interés a la hora de establecer criterios terapéuticos, sobre todo en edades avanzadas.

En el año 2004, la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica sugirió que, en los individuos menores de 20 años, tanto varones como mujeres, la terminología "baja densidad ósea para la edad cronológica" podría usarse cuando el Z-score fuese menor de -2 DE (Bustabad, 2014).

Los criterios de la OMS deben utilizarse preferentemente para conocer la epidemiología de la osteoporosis. Es un error aplicar los mismos aisladamente para indicar medidas preventivas y terapéuticas (Sosa & Díez, 2009).

2.4.2.- Causas y tipos de osteoporosis:

Existen dos tipos de osteoporosis, OP primarias y secundarias (Sosa, 1996).

A) Osteoporosis primarias:

Constituye el grupo más amplio. Incluye los casos de OP en los que no se identifica ninguna enfermedad que la justifique directamente.

Se distinguen diferentes entidades:

A1) OP idiopática juvenil.

La OP idiopática juvenil es un trastorno raro, que se inicia generalmente entre los 8 y los 14 años de edad. Su etiopatogenia es desconocida.

A2) OP del adulto joven.

Se observa en varones jóvenes y mujeres premenopáusicas en los que no se objetiva ningún factor etiológico. El comienzo del trastorno en algunas mujeres aparece con el embarazo o poco después. Estas mujeres presentan disminución de la DMO del hueso trabecular, que puede permanecer baja durante muchos años. Los estrógenos no son eficaces en este tipo de OP.

A3) OP postmenopáusica.

Ocurre en un subgrupo de mujeres postmenopáusicas de 51 a 75 años de edad. Se caracteriza por una pérdida acelerada y desproporcionada de hueso trabecular (alta remodelación ósea). Se observa disminución de la actividad PTH para compensar el aumento de la reabsorción ósea.

Las fracturas de los huesos vertebrales y de la porción distal del radio son complicaciones frecuentes de esta entidad.

A4) OP senil.

Se detecta en ambos sexos a partir de los 70 años, como consecuencia de un déficit de la función de los OB (bajo remodelado óseo). Otros factores etiopatogénicos son el sedentarismo, inmovilización, peor absorción intestinal de calcio, menor exposición solar o trastornos nutricionales que ocasionan déficit de vitamina D e hiperparatiroidismo secundario. Se asocia con fracturas de cuello femoral, porción proximal del húmero y pelvis, por afectarse tanto el hueso cortical como el trabecular.

B) Osteoporosis secundarias

Se clasifican en este grupo todos aquellos casos de OP que son una consecuencia o manifestación acompañante de otras enfermedades o de sus tratamientos. Las principales causas de osteoporosis secundaria se recogen en la tabla 6. Estas entidades hemos de tenerlas en cuenta como factores de riesgo de OP. Además, se han identificado múltiples marcadores y factores de riesgo que conllevan una mayor probabilidad de desarrollar OP. En la tabla 7 se encuentra una relación de los principales factores de riesgo para desarrollar osteoporosis secundaria (Grupo de osteoporosis de la SEMFYC; 2002).

En los niños y adolescentes son múltiples las causas que pueden producir disminución de la masa ósea (tabla 8). La osteoporosis idiopática juvenil, la osteogénesis imperfecta, la hipercalciuria idiopática, la osteoporosis asociada a neoplasias y la osteoporosis asociada a enfermedades crónicas de la infancia son las que con mayor frecuencia se presentan en la edad pediátrica (Bustabad; 2014).

Tabla 6: Causas de Osteoporosis Secundaria

1-Enfermedades endocrinológicas

a) Estados hipogonadales
- Insensibilidad a los andrógenos
- Trastornos de la conducta alimentaria
- Amenorrea de las atletas
- Hiperprolactinemia
- Panhipopituitarismo
- Menopausia precoz
- Síndromes de Turner o Klinefelter

b) Patologías endocrinas
- Acromegalia
- Insuficiencia suprarrenal
- Enfermedad de Cushing
- Diabetes mellitus tipo 1
- Hiperparatiroidismo primario o secundario
- Secreción tumoral de PTH related peptide
- Hipertiroidismo
- Déficit nutricionales (Calcio, Vitamina D, Magnesio, etc.)

2-Enfermedades gastrointestinales
- Enfermedad celiaca
- Gastrectomía
- Malabsorción
- Enfermedad inflamatoria intestinal
- Cirrosis biliar primaria
- Enfermedad hepática grave
- Insuficiencia pancreática exocrina

3-Trastornos genéticos
- Hemocromatosis
- Hipofosfatasia
- Osteogénesis imperfecta
- Síndrome de Ehlers -Danlos
- Síndrome de Marfan
- Síndrome de Menkes
- Síndrome de Riley-Day
- Porfirias
- Enfermedades de depósito

4-Trastornos hematológicos
- Mieloma múltiple
- Leucemias y linfomas
- Mastocitis sistémicas
- Anemia perniciosa

5-Enfermedades reumáticas
- Artritis reumatoide
- Espondilitis anquilosante

6-Trastornos de órganos
- Trasplante de médula
- Trasplante de riñón, hígado, corazón o pulmón

7-Drogas
- Anticoagulantes: heparina y cumarínicos
- Anticomiciales
- Ciclosporina y tacrolimus
- Drogas citotóxicas
- Glucocorticoides y ACTH
- Agonistas de la hormona liberadora de gonadotropinas
- Metotrexate

8-Miscelánea
- Alcoholismo
- Amiloidosis
- Sarcoidosis
- Fibrosis quística
- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Enfisema
- Enfermedad renal terminal
- Hipercalciuria idiopática
- Esclerosis múltiples
- Nutrición parenteral
- Anorexia nerviosa

Tabla 7: Factores de Riesgo de Osteoporosis

1-Factores genéticos o constitucionales

- Edad
- Sexo: mujer
- Historia personal de fractura por fragilidad después de los 45 años
- Raza caucásica y/o asiática
- Antecedente familiar de OP y/o fractura de cadera

2-Estilo de vida y nutrición

- Baja ingesta de calcio en la dieta
- Déficit de vitamina D: déficit nutricional, cuadro de malabsorción, falta de insolación
- IMC bajo: <19Kg/m^2
- Tóxicos: -Tabaquismo: >1 paquete cigarrillos/día o, >15 paquetes/año
  -Ingesta excesiva de alcohol
- Sedentarismo o inmovilización prolongada
- Nutrición no equilibrada: exceso de proteínas, dieta vegetariana, exceso de café

3-Déficit de hormonas sexuales

- Menarquia tardía (>15 años)
- Amenorrea prolongada: superior a 1 año
- Nuliparidad de causa hormonal
- No lactar o lactar más de 6 meses
- Menopausia precoz (<45 años). Más riesgo si es quirúrgica
- Hipogonadismo en el varón

4-Tratamiento farmacológico crónico

- Glucocorticoides (>7.5mg/día oral >6 meses) y ACTH
- Anticonvulsivantes
- Tiroxina sobredosificada
- Litio
- Heparina
- Antiandrógenos
- Quimioterápicos
- Antiácidos con fosfatos o aluminio
- Tamoxifeno (premenopausia)

5-Patologías que afectan al metabolismo óseo

a) Enfermedades endocrinas
   - Diabetes mellitus (sobre todo la tipo 1) de larga evolución
   - Hipertiroidismo
   - Hipogonadismo primario y secundario
   - Hiperparatiroidismo
   - Síndrome de Cushing
   - Enfermedad de Addison
   - Acromegalia
   - Prolactinoma

b) Alteraciones de la absorción intestinal y hepatopatías crónicas
   - Gastrectomía
   - Síndromes de malabsorción: intolerancia a la lactosa, enfermedad celiaca
   - Enfermedad de Crohn, colitis ulcerosa
   - Cirrosis biliar primaria
   - Porfiria congénita
   - Hemocromatosis
   - Nutrición parenteral

c) Enfermedades renales
   - Insuficiencia renal crónica
   - Glomerulopatías
   - Trasplantados renales

d) Enfermedades hematológicas
   - Leucemia y linfoma
   - Mieloma múltiple
   - Anemia perniciosa
   - Talasemia

e) Enfermedades inflamatorias crónicas
   - Amiloidosis
   - Artritis reumatoide
   - Espondilitis anquilosante
   - Colagenosis
   - Sarcoidosis

f) Postrasplantados

g) Anorexia nerviosa

h) Otras: EPOC, enfermedades neurológicas crónicas, esclerosis múltiple, escoliosis idiopática, etc

Tabla 8. Principales causas de osteoporosis en niños y adolescentes

- Osteoporosis idiopática juvenil
- Enfermedades genéticas y hereditarias
  - Osteogénesis imperfecta
  - Hipercalciuria idiopática
  - Síndrome de Marfan
  - Síndrome de Ehlers-Darlos
  - Síndrome de Turner
  - Síndrome de Klinefelter
  - Síndrome de Down
  - Otros (fenilcetonuria, enfermedad de Wilson, etc.)
- Enfermedades neuromusculares
- Inmovilización
- Enfermedades inflamatorias crónicas
  - Enfermedades reumáticas:: artritis idiopática juvenil, lupus eritematoso sistémico,dermatomiositis, espondiloartropatía
  - Enfermedad inflamatoria intestinal
  - Neoplasias: Leucemia, Linfoma

- Fármacos
  - Corticoesteroides
  - Antiepilépticos
  - Heparina
  - Metotrexato
  - Ciclosporina

- Enfermedades endocrinas
  - Hipogonadismo
  - Síndrome de Cushing
  - Hipertiroidismo
  - Hiperparatiroidismo primario
  - Deficiencia de hormona del crecimiento
  - Diabetes mellitus tipo I

- Enfermedades nutricionales
  - Malabsorción
  - Deficiencia de calcio
  - Deficiencia de vitaminas: D, C, K
  - Anorexia nerviosa

2.5. Diagnóstico de Osteoporosis:

El diagnóstico de osteoporosis requiere de un alto índice de sospecha, ya que sus características clínicas pueden confundirse con los de la patología de base o ser exacerbados por el uso de fármacos, por lo que se debe ser muy exhaustivo en la anamnesis y examen físico del niño con sospecha de osteoporosis. Las formas de presentación más comunes de un niño con osteoporosis son las fracturas frecuentes, hallazgo de osteopenia en una radiografía o el dolor óseo. Suele diagnosticarse en el seguimiento de un paciente con una enfermedad de riesgo. La osteoporosis que se presenta sin factores de riesgo evidentes en el niño, en la mayoría de los casos, será de causa genética (Bustabad; 2014).

2.5.1. Marcadores Bioquímicos de Metabolismo Óseo:

Los marcadores de recambio óseo permiten evaluar las características metabólicas de la osteoporosis (alta resorción o baja formación) y evaluar la respuesta al tratamiento (López; 1999). Debido a que en la edad pediátrica se producen cambios significativos, principalmente durante la pubertad, es necesario interpretarlos de acuerdo a la edad, sexo y estado puberal. Dado el alto recambio óseo del niño, su utilidad ha mostrado ser superior a la reportada en adultos (Khosla; 1999). Sin embargo, no es fácil interpretar los resultados de los marcadores bioquímicos, ya que pueden reflejar solo un proceso de crecimiento normal y porque no existe para la gran mayoría de ellos valores de normalidad.

Los marcadores bioquímicos de metabolismo óseo se clasifican en marcadores de formación y marcadores de resorción ósea (Hernández; 2003).

A) Marcadores de formación ósea

- Fosfatasas Alcalinas (FA): El 80% derivan del hueso (Epstein, 1988). El tipo específico óseo es producido por el osteoblasto y es el marcador más asequible de formación ósea (Tobiume, 1997).
- Procolágeno Tipo I: El 90% de la matriz orgánica del hueso es colágeno tipo I. Fragmentos de procolágeno son liberados durante la formación de la matriz proteica (Calvo, 1996).

- Osteocalcina: proteína no colágena sintetizada por osteoblastos y condrocitos, que se deposita en la matriz ósea extracelular. Una pequeña proporción entra a la circulación y es eliminada por el riñón (Hernández, 2003).

B) Marcadores de resorción

- N-telopéptido y C-telopéptido ligados al colágeno tipo I: son productos del colágeno tipo I que se liberan durante la resorción. Pueden ser medidos en suero u orina (Clemens, 1997).
- Hidroxiprolina urinaria: es un aminoácido que se encuentra en proteínas del colágeno del hueso y de otros tejidos conectivos.
- Deoxipiridinolina y Piridinolina: aminoácidos encontrados en colágeno de distintos tejidos. Se puede medir a través de cromatografía líquida de alta resolución y a través de la medición de la fracción libre (Pyrilink®-D) (López, 1999).

2.5.2. Estudios Densitométricos de Masa Ósea:

El diagnóstico de certeza de la OP se basa en la determinación densitométrica de la masa ósea, por lo que resulta imprescindible disponer de instrumentos fiables y precisos que puedan medir la masa ósea y compararla con las poblaciones de referencia.

En las últimas décadas se han desarrollado diversas técnicas densitométricas (tabla 9) capaces de cuantificar la masa ósea en distintas localizaciones. De entre ellas, la más utilizada en pediatría es la absorciometría dual de rayos X (DXA), por su alto índice de reproducibilidad (99%), escaso error de precisión (1%) y baja dosis de radiación frente a otras técnicas (Suarez, 2011). La evaluación de la masa ósea mediante DXA permite cuantificar el tejido óseo, a fin de poderlo utilizar como criterio diagnóstico según las categorías diagnósticas de la OMS, como valor predictivo objetivo sobre el riesgo de fractura (United States Preventive Services Task Force, 2002), para determinar la velocidad de la pérdida ósea y como punto de referencia en el control evolutivo de la enfermedad.

Los datos en el niño han de interpretarse con cautela, ya que existe una relación entre la maduración biológica y la mineralización del hueso, siendo difícil

establecer puntos de corte adecuados para definir osteopenia u osteoporosis en la edad pediátrica.

TÉCNICAS DENSITOMÉTRICAS	LOCALIZACIÓN
Absorciometría Fotónica Simple	Calcáneo, Radio
Absorciometría Fotónica Dual	Columna, Cadera, Antebrazo
Absorciometría Radiológica Simple	Antebrazo, Mano
Absorciometría DXA	Columna, Cadera, Antebrazo, Mano
Tomografía Cuantitativa Computarizada	Columna, Cadera, Radio, Tibia
Ultrasonidos	Calcáneo, Rótula, Falanges

Tabla 9.- Técnicas densitométricas y lugares de exploración

2.5.3.-Técnicas de medición de Masa Ósea:

A) Técnicas de valoración ósea radiológicas

Los distintos métodos densitométricos se basan en el principio de la atenuación que sufren los rayos X o los fotones de rayos gamma al atravesar los tejidos. Dicha atenuación se relaciona con el grosor y la composición de los tejidos que atraviesa, fundamentalmente del grosor del mineral óseo. Los valores de atenuación pueden ser expresados en equivalentes a cantidad mineral para, a continuación, compararlos con unas curvas basadas en la población normal. El resultado se expresa en desviaciones estándar (DE) respecto a estas curvas de normalidad.

A1) Absorciometría fotónica simple (SPA):

Fue la primera técnica densitométrica. Se desarrolló en los años 60. Con esta técnica, un fotón procedente de una fuente radioactiva atraviesa el hueso periférico. El densitómetro mide la atenuación del haz de rayos X al paso por el tejido. Dado que sólo se utiliza un fotón, no se puede separar la atenuación producida por el tejido óseo de la producida por los tejidos blandos. Por ello, dicha técnica sólo se puede usar en lugares como el calcáneo o el radio, donde casi todo el tejido atravesado es óseo.

A2) La absorciometría fotónica dual (DPA):

Es parecida a la SPA, pero utiliza dos fotones distintos procedentes de un radioisótopo. En este caso, al haber atenuación de dos haces fotónicos, el densitómetro es capaz de diferenciar la atenuación del hueso de la de los tejidos blandos. Se puede por tanto utilizar en hueso periférico (antebrazo) o axial (cadera y columna).

A3) Absorciometría dual de rayos X (DXA):

Dos haces son emitidos de una fuente de rayos X en lugar de una fuente radioactiva, consiguiendo una mayor precisión que con la DPA. Al utilizar dos haces de distinta energía, puede corregir la atenuación producida por los tejidos blandos. Es el método más extendido en la actualidad por su baja radiación, precisión y capacidad de medir tanto el esqueleto axial como el periférico (Jergas & Genant, 1993).

Los densitómetros DXA exploran la cadera, columna lumbar, antebrazo y en muchos casos el esqueleto total. Los más usuales analizan cadera y columna lumbar (CL), dando valores por separado de la DMO en L2, L3 y L4, así como en distintas localizaciones de la cadera: cuello femoral (CF), trocánter (TCR) y región intertrocantérea. También proporciona valores del fémur total y del triángulo de Ward (TW). Esta última representa una zona variable, no anatómica, definida por el software de la máquina, correspondiente al área de menor DMO de la cadera.

El aparato representa los valores de masa ósea en g/cm^2 (BMD), contenido mineral óseo en gramos, área (cm^2), altura (cm) y grosor (cm) del área explorada. A continuación suministra los valores de referencia en función de la edad en una gráfica con tres líneas la de referencia, +1 DE y -1 DE. En otra tabla proporciona los valores T-score y Z-score en cada una de las zonas exploradas, así como los porcentajes respecto a los valores del adulto joven y al grupo de edad y sexo.

Tienen una alta precisión y han demostrado tener valor predictivo de fractura. Son ampliamente utilizados. Tienen la desventaja del alto coste y gran tamaño.

Posteriormente se desarrollaron densitómetros periféricos, unos por absorciometría de rayos X simple (RA) y otros por doble energía de rayos X (pDXA) (Cosman, 1991). Existen aparatos para mediciones periféricas de antebrazo, calcáneo, metacarpianos y de las falanges. La RA utiliza una radiografía de manos con una placa de alta precisión, analizando la DMO de las falanges. Entre los p-DXA destaca la absorciometría digital computarizada de doble energía de rayos X (CDA), diseñado para medir la masa ósea de la falange media del tercer dedo de la mano no dominante. El valor de densidad ósea de falanges o de metacarpianos tiene el inconveniente de dar una medición fundamentalmente cortical. La medición en carpo y epífisis de radio contiene entre un 50 y un 75% de hueso trabecular (Yates, 1995).

La interpretación de la DEXA en los niños y adolescentes es compleja porque están en pleno crecimiento y desarrollo (Suarez, 2011). Los errores que con mayor frecuencia se observan en la interpretación de los resultados son:

• Utilizar como valor de puntuación el T-score. Dicha puntuación toma como referencia el pico de masa ósea de una población adulta, y los niños aún no han podido alcanzar ese pico.

• No tener en cuenta el tamaño del esqueleto. En niños y adolescentes es más útil el Z-score, pero, sin embargo, sus resultados deben tomarse con precaución, ya que se refieren a la edad cronológica.

• Usar una base de datos que no refleja el sexo. Sería importante que en la base de datos se incluyera, además de la edad y el sexo, la raza, el tamaño corporal y el estadío puberal.

• Que la base de datos de referencia no sea la adecuada para el tipo de densitómetro que se está utilizando.

El diagnóstico de osteoporosis en niños y adolescentes no se puede basar sólo en los hallazgos de las pruebas diagnósticas como la absorciometría dual de rayos X (DEXA), también se deben tener en cuenta los factores de riesgo como inmovilidad, enfermedad inflamatoria crónica activa, tratamiento con corticoesteroides, antiepilépticos, etc. (Bustabad S. 2014).

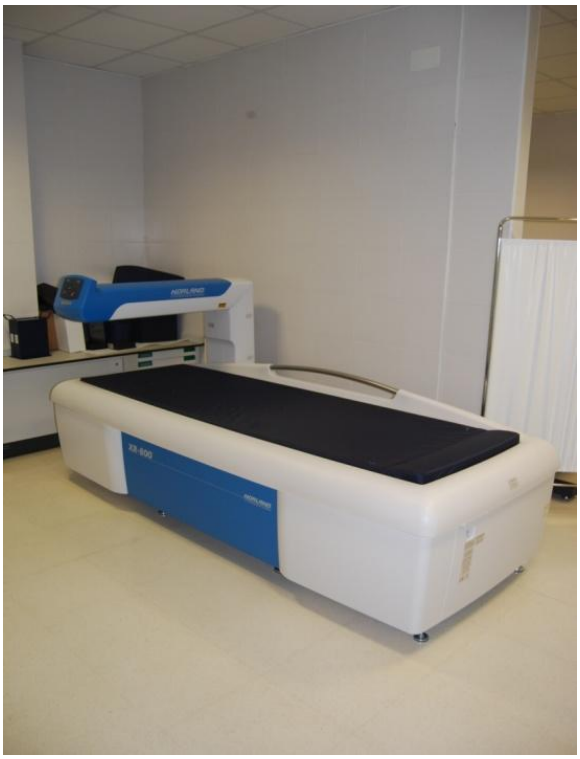


Figura 5.- Equipo de densitometría ósea DXA XR800.

A4) Tomografía computarizada cuantitativa (QTC):

Método utilizado previo a la aparición del DXA. Es la única técnica tridimensional, volumétrica para medir DMO. Los valores que proporciona son en g/cm^3. Los QTC son los únicos densitómetros capaces de diferenciar hueso cortical del trabecular. Se ha demostrado que la diferencia de la BMD con la edad y entre sujetos sanos y osteoporóticos es mayor medida con QTC que con DXA (Pacifici, 1990). Tiene la desventaja del alto coste y radiación.

B) Técnicas de valoración ósea mediante ultrasonidos

En los últimos años se han desarrollado distintos sistemas de valoración ósea por ultrasonidos. El ultrasonido (US), al ser una onda mecánica, nos puede proporcionar información de muchas de las propiedades del hueso de forma diferente a las radiaciones ionizantes. Evalúa el efecto de hueso sobre la velocidad, atenuación o reflexión del sonido. Estas mediciones nos proporcionan datos sobre la integridad estructural del hueso.

La atenuación de ultrasonidos de banda ancha (*broadband ultrasonic attenuation*, BUA) a través del hueso se utiliza para determinar la densidad y

estructura ósea. La evaluación ultrasónica del hueso se asienta en la medida de la velocidad y la atenuación, ambas dependientes de la frecuencia (Kaufman, 1993). Una baja atenuación se asocia con la presencia de fracturas vertebrales en mujeres postmenopáusicas. En general, la velocidad es más fácil de medir y los resultados tienen mayor precisión. La medida de la atenuación requiere equipos más complejos y los resultados son menos precisos

Los estudios de ultrasonidos ofrecen la ventaja de la ausencia de radiación, facilidad operativa y el bajo costo relativo de los equipos, por lo que representan una opción muy apropiada para la realización de estudios epidemiológicos que involucren a un amplio número de pacientes o centros. En la actualidad existe una amplia experiencia en la realización de estudios mediante osteosonografía en pediatría (Halaba, 1997; Pedrera, 2001).

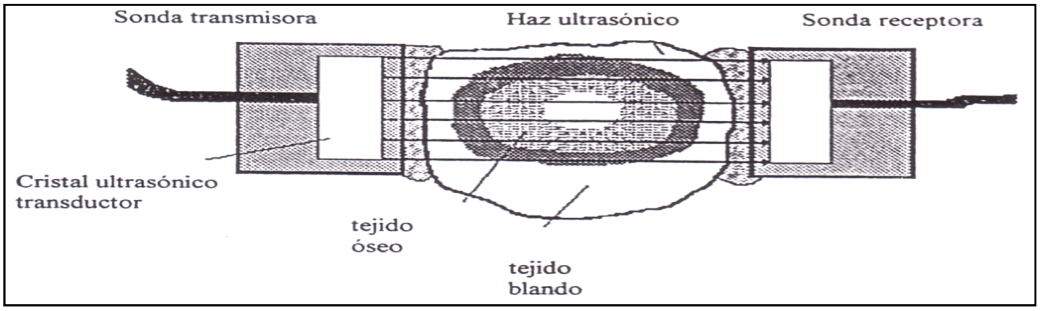


Figura 6.- Ultrasonidos.

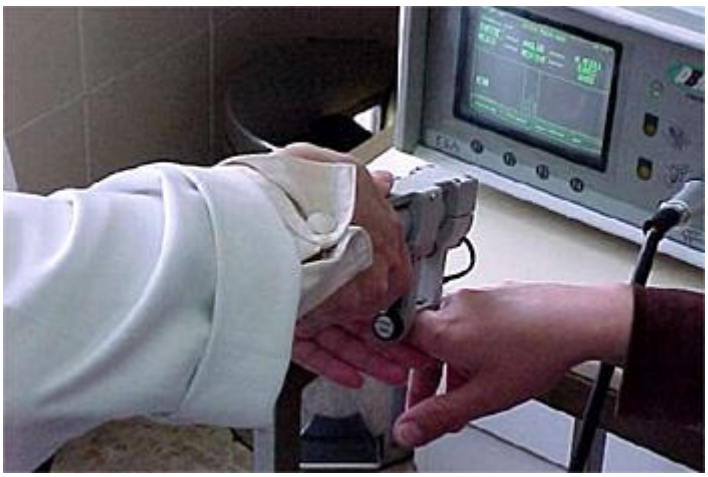


Figura 7: Medición de QUS en falange

La Tabla 10 muestra algunas de las características de las distintas técnicas de medición de masa ósea.

Tabla 10.- Características de las distintas técnicas densitométricas.

	Radiación (mRem)	Precisión (%)	Tiempo de exploración (min.)
SXA	10-20	1-2	15
DXA	1-5	0.5-2	3-7
QTC	60	2-5	10-15
BUA	0	0.4-4	3-7

QTC y DXA son las de mayor coste

SXA: Absorciometría radiológica simple; *DXA:* Absorciometría de doble energía de rayos X; *QTC:* Tomografía cuantitativa computarizada; BUA: ultrasonografía

2.5.4 Indicación de Densitometría

Diversos organismos han publicado cuándo solicitar densitometría en adultos; sin embargo, no existen guías prácticas reconocidas sobre la indicación de la DEXA en la edad pediátrica.

La mayoría de los estudios realizados en pediatría, considera que se debe realizar la DEXA en niños que presenten alguna de las siguientes circunstancias:

- Enfermedad crónica.
- Consumo de fármacos que potencialmente produzca disminución de la DMO (antiepilépticos, corticoides, etc.).
- Historia de fractura por traumatismo leve.

En la tabla 11 encontramos las indicaciones de la densitometría ósea por DXA en adultos según el grupo de osteoporosis de la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (SEMFYC). Estará indicado realizar un DXA cuando exista uno o más de los factores de riesgo referidos, siempre y cuando el resultado condicione la decisión terapéutica.

Tabla 11. Indicaciones de la densitometría ósea por DXA según el grupo de osteoporosis de la SEMFYC.

1-Mujeres menopáusicas con 1 ó más de los siguientes factores de riesgo de OP.

- Historia familiar de OP y/o fractura osteoporótica
- Amenorrea prolongada, >1 año, en el periodo fértil
- Menopausia precoz (<45 años)
- Ooforectomía bilateral antes de la menopausia fisiológica
- IMC bajo (<19Kg/cm^2)
- Tabaquismo (>1 paquete/día o >15 paquetes/año)

2.-Antecedente de fractura por fragilidad después de los 45 años.

3.-Tratamiento prolongado con:

- Corticoides (más de 7.5 mg/día, 6 meses o más)
- Antiepilépticos
- Litio

4.-Existencia de patologías que afectan al metabolismo óseo.

5.-Sospecha radiológica de osteoporosis.

- Hipertrasparencia ósea radiológica
- Deformidad-aplastamiento vertebral

6.-Monitorización de la masa ósea durante el tratamiento farmacológico de la OP.

2.6. Tratamiento de la Osteoporosis en niños y adolescentes:

La adecuada ingesta de calcio y la actividad física durante la infancia y la adolescencia son algunas de las recomendaciones para la correcta adquisición de masa ósea y la prevención primaria de la osteoporosis.

Debido a que la osteoporosis es una enfermedad multifactorial, el tratamiento puede ser complejo. El objetivo del tratamiento debe estar dirigido a:

- Tratar la etiología de la enfermedad.
- Intentar conseguir un mejor pico de masa ósea.
- Preservar la integridad estructural del esqueleto.

En los niños y adolescentes se considera que hay osteoporosis cuando la DMO es Z-score <-2 DE, pero hay que tener en cuenta los factores de riesgo. Cuando el Z-score está entre -1 y -2 DE se debe mantener al niño en observación, con controles periódicos de la DMO y vigilar los factores de riesgo (Bustabad, 2014).

Indicación de Tratamiento de la Osteoporosis en niños y adolescentes:

- Si el Z-score es <-2 DE en presencia de fractura.
- Si el Z-score es <-2 DE sin fracturas pero con factores de riesgo.

La experiencia de los tratamientos para la osteoporosis con fármacos como el calcio, la vitamina D o la calcitonina es limitada en pediatría. A pesar de ello, se considera que una adecuada ingesta de calcio y vitamina D está indicada en pacientes que están recibiendo corticoesteroides. Si la pérdida ósea no se controla con la administración de calcio y vitamina D, estaría indicado el tratamiento con bifosfonatos, aunque son pocos los estudios que se han realizado sobre su uso en niños. Los bifosfonatos más utilizados en pediatría son el alendronato y el pamidronato. Existe escasa experiencia sobre el tratamiento con calcitonina en niños y adolescentes con osteoporosis. Se podría administrar cuando estén contraindicados los bifosfonatos.

En niños y adolescentes con déficit de hormona de crecimiento, el tratamiento con dicha hormona ha demostrado una mejora del crecimiento esquelético y de la adquisición de masa ósea (Steelman 2003).

En población pediátrica la estabilidad o incluso el aumento de la DMO no significan necesariamente que haya respuesta al tratamiento, ya que en ellos debería aumentar fisiológicamente. Se recomienda monitorizar la DMO cada 12 meses para el seguimiento de niños y adolescentes con osteoporosis. No obstante, si existen factores de riesgo, puede ser necesario un control más frecuente (The Writing Group for the ISCD Position Development Conference, 2004).

2.7 Estrategias de prevención de osteoporosis

- Mantener una adecuada ingesta del calcio (800-1200 mg/día en niños, 1200-1500 en adolescentes y adultos jóvenes). Si no es posible lograrlo sólo con la ingesta, se debe indicar suplemento de calcio o alimentos fortificados.
- En los vegetarianos se debe tener especial cuidado en mantener una correcta ingesta de calcio y proteínas.
- Asegurar una adecuada exposición solar durante los meses de verano, si esto no es posible, suplir con vitamina D.
- Estimular la actividad física, principalmente ejercicios con carga (que se realicen de pie) e impacto (salto).
- Realizar controles regulares de crecimiento y desarrollo puberal.
- Considerar efectos de algunos fármacos en el metabolismo óseo
- Identificar y tratar patologías que interfieren con la adquisición de masa ósea.
- Evitar el exceso en la ingesta de sodio, proteínas, fitatos, fibras, y bebidas bicarbonatadas.
- Evitar la ingesta de alcohol, cafeína y tabaco.

3.3. FÁRMACOS ANTIEPILÉPTICOS Y METABOLSIMO ÓSEO:

3.3.1. Efectos de los FAEs sobre la densidad de masa ósea:

El tratamiento de la epilepsia precisa el empleo de FAEs durante largos períodos de tiempo. Estos fármacos pueden producir efectos adversos sobre los distintos sistemas del organismo como alteraciones en la función tiroidea, pancreática o hepática, afectar el metabolismo fosfo-cálcico induciendo osteopatía o alteraciones de las funciones cognitivas y conductuales (Frigola, 1996). La atención integral del paciente pediátrico con epilepsia obliga a considerar aspectos de inocuidad y eficacia de los medicamentos antiepilépticos prescritos.

En 1968 se describieron por primera vez los efectos negativos de la fenitoína, el fenobarbital, la primidona y la carbamazepina en la mineralización ósea (Dent, 1970; Tomita, 1991; Valmadrid, 2001; Adress, 2002). En los últimos años ha habido una creciente evidencia que sugiere que la epilepsia y su tratamiento pueden tener efectos adversos en la mineralización ósea y el metabolismo del calcio. Muchos estudios han demostrado una reducción significativa en la densidad mineral ósea y un mayor riesgo de fractura en los pacientes tratados con antiepilépticos inductores de enzimas (fenobarbital, carbamazepina, fenitoína). Se han publicado diferentes estudios que muestran que, tanto niños como niñas con epilepsia de más de un año de evolución, tienen menor densidad mineral ósea que los controles sanos, incrementándose el déficit cuanto mayor sea el tiempo desde el diagnóstico e inicio del tratamiento antiepiléptico (Guo, 2001, Ecevit, 2004). Estudios realizados en adultos buscando esta asociación describen que, los pacientes que consumen antiepilépticos durante más de dos años, tienen menor densidad mineral ósea en las zonas de mayor riesgo de fractura como son la cadera, el antebrazo, el cuello femoral y la columna (Babayigit, 2006, Souverein, 2006; Sheth, 2008). Se ha demostrado que la tasa de fracturas es seis veces mayor en las personas en tratamiento antiepiléptico (Andress, 2002; Sheth, 1995; Gülden, 1999; Farhat, 2002; Ecevit; 2004; Babayigit, 2006; Sheth, 2008).

Las alteraciones en la mineralización ósea secundarias a la administración de FAEs no se detectan clínicamente de forma precoz, sino que suelen expresarse de manera tardía con hipocalcemia, elevación de la fosfatasa alcalina, concentraciones elevadas de hormona paratiroidea, disminución de la densitometría ósea con evidencia histológica de osteomalacia, que produce osteopenia u osteoporosis (Kwan, 2001). La

osteomalacia se ha documentado en un 10-30% de los pacientes epilépticos tratados durante más de dos años con ácido valproico o carbamazepina (Sheth, 1995; Ecevit, 2004).

Históricamente, los problemas óseos en pacientes epilépticos se asociaron con el uso crónico de fármacos antiepilépticos en dosis altas, alteraciones en el metabolismo de la vitamina D, reducción de la exposición a la luz solar y actividad física limitada (Bauer, 2013). Se ha demostrado que el tratamiento con FAEs produce osteoporosis ya que disminuye la densidad mineral ósea y acelera la pérdida de masa ósea. En los niños también se ha observado un defecto en la mineralización ósea secundario al consumo de FAEs (Pack, 2008), lo cual cobra particular importancia debido a que se encuentran en crecimiento (Horlick, 2004; Souverein, 2006; Samaniego, 2007).

3.3.2. Fisiopatología:

La fisiopatología de la enfermedad ósea asociada al tratamiento antiepiléptico es aún controvertida. Se han descrito distintos mecanismos. Algunos estudios indican un efecto tóxico directo sobre las células óseas, como el descrito con la fenitoína (Takahashi, 2000), o efectos indirectos, por inducción enzimática (Vestergaard; 2015).

En pacientes que reciben tratamiento con FAEs inductores enzimáticos se ha demostrado que la inducción del enzima CYP450 inhibe la actividad de la hidroxilasa mitocondrial de la 24-hidroxivitamina D (24-HOVD), disminuyendo su concentración sérica y produciendo un incremento del aclaramiento de la vitamina D, lo que condiciona un hiperparatiroidismo secundario y, por consecuencia, a una disminución de la densidad mineral y pérdida de hueso cortical. Además, producen un bloqueo directo de la absorción de calcio en la luz intestinal y del metabolismo de la vitamina K, que inactiva a la osteocalcina (Miziak, 2014).

Los FAEs no inductores enzimáticos también causan osteopenia, aunque su fisiopatogenia es desconocida. Efectos en la absorción intestinal de calcio, la inhibición en la respuesta celular a la parathormona, el hiperparatiroidismo y el déficit de calcio podrían ser los responsables (Samaniego, 2007; Sheth, 2008).

Algunos estudios indican que los antiepilépticos inductores de enzimas hepáticas (carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona y

topiramato) pueden ejercer un impacto más negativo sobre la densidad mineral ósea que los no inductores (clobazam, clonazepam, etosuximida, gabapentina, lacosamida, lamotrigina, levetiracetam, pregabalina, tiagabina, valproato, vigabatrina y zonisamida) (Yaghini, 2015).

Se ha descrito en pacientes en tratamiento con VPA una disminución del 10% en la densitometría ósea en comparación con sus controles. El efecto del VPA se ha asociado con el síndrome de Fanconi reversible, que causa disfunción tubular renal, con incremento en la pérdida urinaria de calcio y fósforo (Carrizosa, 2010).

Los datos sobre los efectos de los nuevos fármacos antiepilépticos son limitados, aunque se han descrito alteraciones del metabolismo óseo en pacientes en tratamiento con algunos de ellos como la oxcarbazepina, gabapentina y el levetiracetam. (Meier, 2011).

Los fármacos en monoterapia que con más frecuencia contribuyen a modificaciones en la estructura ósea son la fenitoína, la primidona y el fenobarbital (Pack, 2001). Otros autores afirman que la toma de carbamazepina, valproico, fenobarbital o fenitoína en monoterapia se asocia con un mayor riesgo de fractura (Tsiropoulos, 2008; Espinosa, 2011). El tratamiento simultáneo con varios FAEs puede inducir a una mayor disminución en la DMO que la monoterapia, aunque el uso en politerapia estará indicado en casos de mayor gravedad, donde pueden concurrir otros factores de riesgo como la inmovilización, escasa exposición solar, problemas nutricionales, etc. (Vestergaard, 2015).

Estudios a largo plazo confirman una mayor morbilidad de la osteoporosis en los pacientes tratados con FAEs (Beerhorst, 2013; Feldkamp, 2000; Beniczky, 2012; Verrotti, 2010). Asimismo, se ha descrito que la epilepsia, tanto sintomática como idiopática, se asocia con una baja DMO (Sheth; 2008). Algunos pacientes con epilepsia tienen además otros factores de riesgo para el desarrollo de la enfermedad ósea como son una menor actividad física, pobre ingesta de calcio en la dieta y una exposición ocasional a la luz solar. Por otro lado, las posibles caídas por las crisis epilépticas los predisponen a un mayor riesgo de fracturas (Gutiérrez-Álvarez, 2008).

3.3.3. Medidas Preventivas:

Al iniciar el tratamiento con un FAE deben considerarse, además de la eficacia y efectividad del fármaco, otros datos. Si el paciente tiene factores de riesgo evidentes para el desarrollo de enfermedad ósea debería elegirse un FAE con un menor impacto sobre la DMO (Vestergaard, 2015). La edad es un factor muy importante cuando se plantea el tratamiento con FAEs y su posible repercusión sobre la salud ósea. El nivel de osteocalcina en el suero aumenta en la infancia y la pubertad, debido a que en este período se produce un recambio óseo rápido. Por ello, cualquier factor que pueda alterar el metabolismo óseo en esta etapa, será determinante en la salud ósea (Miziak; 2014).

Los suplementos de vitamina D se han planteado como terapia potencial para enfrentar los efectos negativos de los antiepilépticos sobre el hueso. Sin embargo, dado el aumento del metabolismo de la vitamina D y la disminución de su absorción en los pacientes que reciben antiepilépticos (Pack, 2001) se han llegado a sugerir dosis de hasta 50.000 UI al mes para normalizar los niveles de vitamina D. Posteriormente se ha recomendado administrar dosis ascendentes de vitamina D que varían entre 400 y 15.000 UI/día, dependiendo de la severidad de la enfermedad ósea existente: para profilaxis 400-2000 UI/día, en casos de osteopenia u osteoporosis se recomienda 2000-4000 UI/día y para la osteomalacia de 5000-15.000 UI/día (Drezner, 2004). Los pacientes con densidad mineral ósea menor a -2,5 DE o que hayan sufrido una fractura por un traumatismo de baja intensidad requieren que su tratamiento antiepiléptico sea reevaluado (Samaniego, 2007). Se debe insistir además en la educación del paciente para reducir los factores de riesgo que alteran la DMO como son la dieta, el ejercicio, la exposición solar, el tabaco o la ingesta de alcohol (Gutiérrez-Álvarez, 2008).

Se recomienda la administración profiláctica de cantidades adecuadas de calcio y vitamina D para todos los pacientes, así como la monitorización de la DMO, especialmente para aquellos con tratamientos prolongados, los tratados con inductores enzimáticos y cuando exista mayor riesgo de fracturas (Miziak, 2014).

El tratamiento con bifosfonatos está reservado para pacientes que tengan un elevado riesgo de fractura.

4. OBESIDAD:

La obesidad es una enfermedad endocrino-metabólica crónica multifactorial. El sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa corporal, que reduce la calidad de vida, incrementa el riesgo vascular y disminuye la esperanza de vida (Declaración SECO-SEEDO, 2015). La incidencia de obesidad a nivel mundial se ha incrementado de manera significativa en las dos últimas décadas. La prevalencia de obesidad en España se estima en un 25%, siendo en el caso de la obesidad infanto-juvenil de un 12.6% (Güemes-Hidalgo, 2015). La obesidad infantil es uno de los problemas de salud pública más graves del siglo XXI ya que, junto con el sobrepeso, afectan al 40% de la población pediátrica en nuestro país. Se calcula que uno de cada tres niños con edades comprendidas entre los 13 y 14 años tiene sobrepeso. La obesidad infantil es un factor predictivo de obesidad en la edad adulta, con importantes consecuencias sanitarias y económicas (Chung, 2015). Por tanto, deben implementarse medidas para su prevención y tratamiento precoz (Gargallo Fernandez et al., 2012).

La etiología de la obesidad incluye factores genéticos y medioambientales. La causa más común es el desequilibrio entre el aporte energético y el gasto calórico. No obstante, la obesidad puede ser secundaria a otros procesos como síndromes genéticos, alteraciones endocrinológicas o inducida por tratamientos farmacológicos, dentro de los que se encuentran los fármacos antiepilépticos.

La obesidad consiste en el acúmulo excesivo de tejido graso en el organismo en relación con otros componentes corporales. Existen técnicas precisas para determinar el porcentaje de grasa corporal pero, debido a su coste y complejidad, no suelen estar disponibles en la práctica clínica. Habitualmente se emplean indicadores indirectos de la grasa corporal obtenidos a partir de medidas antropométricas. El índice de masa corporal (IMC) es el parámetro más utilizado. Se calcula dividiendo el peso en kilogramos por la talla en metros al cuadrado (kg/m^2) (Protocolos diagnóstico-terapéuticos de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica SEGHNP-AEP2012, Chung, 2015).

La OMS define el sobrepeso en población adulta cuando el IMC es igual o superior a 25, y obesidad cuando el IMC es igual o mayor a 30 kg/m^2. En adultos el IMC proporciona la medida más útil de sobrepeso y obesidad al ser igual para ambos sexos y edades. Sin embargo, la aplicación del IMC en el niño plantea cierta

problemática ya que éste varía de acuerdo a las diferentes fases de desarrollo del tejido adiposo. Por tanto, su valoración en pediatría debe realizarse mediante la comparación con respecto a la edad y sexo de la población de referencia, aplicando una escala de percentiles y/o a través del cálculo de la puntuación normalizada Z (Z Score). Así pues, el sobrepeso y la obesidad no tendrán valores de corte absolutos en pediatría (Marugan JM, 2015).

Según los patrones de crecimiento infantil de la OMS, en niños menores de 5 años se considera sobrepeso cuando el IMC es mayor a +2 DE de la mediana establecida y obesidad cuando es mayor de +3 DE. En el caso de los niños de 5 a 19 años, se define sobrepeso un IMC para la edad mayor a +1 DE y obesidad cuando es mayor de +2 DE (de Onis et al., 2007).

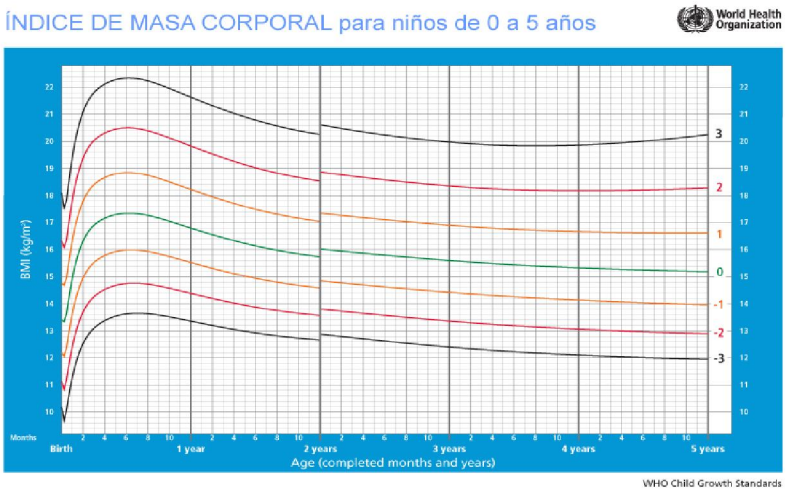


Figura 7: Gráficas de la OMS para el IMC en niños de 0-5 años.

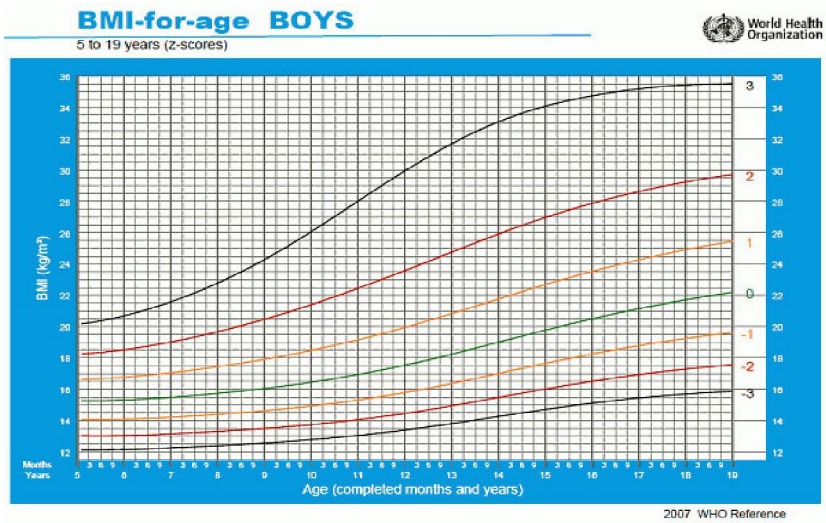


Figura 8: Gráficas de la OMS para el IMC en niños de 5-19 años.

El IMC, a pesar de ser comúnmente utilizado para definir el sobrepeso y la obesidad, no es un indicador de grasa corporal, ya que no distingue entre la masa grasa y la masa magra (Javed et al., 2015). Por otra parte, las consecuencias del sobrepeso y la obesidad para la salud son continuas, pudiendo afectar a la calidad de vida del niño antes de alcanzar los valores de corte del IMC para la edad (Tanamas et al., 2016). Además, la distribución del tejido graso en la región abdominal se asocia con mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, diabetes mellitus tipo II o cáncer, sin necesariamente tener un IMC elevado (Chung, 2015; Curilem-Gatica, 2016). Por tanto, las principales limitaciones del IMC son: la falta de precisión al no poder discriminar las diferencias existentes entre el tejido graso, muscular y óseo; no informa de la distribución de la grasa corporal; no se relaciona de forma lineal con el porcentaje de grasa corporal y que su relación con el tejido graso varía en función de la edad, sexo, población y madurez sexual (Curilem-Gatica, C. 2016). Así pues, a pesar de que el IMC es la forma más sencilla de identificar a niños con sobrepeso y obesidad, no es una medida precisa, ya que no determina la cantidad ni la distribución de la grasa corporal (Liu, et al. 2013). Por consiguiente, el IMC es insuficiente para el diagnóstico y la valoración del estado nutricional de manera correcta, siendo muy importante detallar la composición corporal.

Han sido publicados numerosos estudios analizando la validez del IMC en la evaluación del estado nutricional, concluyendo en la necesidad del estudio de la composición corporal como instrumento imprescindible para la valoración nutricional y en particular de la obesidad, tanto en edad infanto-juvenil como en la adulta.

Dado que el porcentaje de grasa corporal es el parámetro que mejor define la obesidad, la Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) propone realizar esta medida siempre que sea posible.

4.1. Estudio de la Composición Corporal:

El análisis de la composición corporal consiste en el fraccionamiento de la masa corporal total en sus distintos componentes principales. El estudio de la composición corporal permite detectar problemas nutricionales desde edades tempranas. En pediatría, su importancia radica en que con el crecimiento se producen variaciones no sólo del peso y la talla sino también de la composición corporal. Por tanto, la cuantificación de los componentes corporales es fundamental para el estudio de la obesidad y otros trastornos nutricionales.

Los componentes del cuerpo humano se distribuyen en cinco niveles de organización: atómico, molecular, celular, tisular y corporal (figura 9). La suma de los mismos corresponde al peso corporal total. El nivel atómico está formado principalmente por electrolitos que, combinados entre sí, conforman el nivel molecular, compuesto por el agua, los lípidos, las proteínas, los minerales y los carbohidratos. A nivel celular se distinguen tres componentes: células, líquidos extracelulares y sólidos extracelulares. El nivel tisular está formado por el tejido adiposo, el músculo esquelético, el hueso y las vísceras y finalmente, el nivel corporal total incluye la masa corporal total (Alvero Cruz et al., 2009).

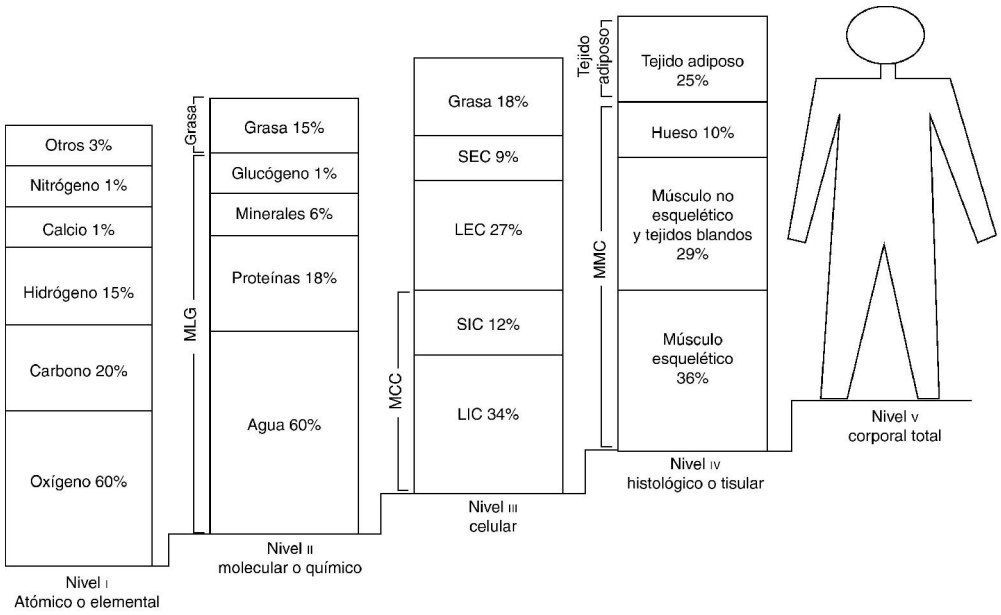


Figura 9: Modelo multicompartimental o de los 5 niveles de composición corporal. LEC: líquidos extracelulares; LIC: líquidos intracelulares; MCC: LIC+SIC: masa celular corporal; MLG: masa libre de grasa; MMC: masa magra corporal; SEC: sólidos extracelulares; SIC: sólidos intracelulares.

El análisis de la composición corporal permite conocer las proporciones de los distintos componentes del cuerpo humano. Constituye el eje central de la valoración del estado nutricional. La estimación del agua corporal total (ACT/TBW), de la masa grasa (MG/FM), de la masa libre de grasa (MLG/FFM) y de la masa mineral ósea, permite la adecuada caracterización de la composición corporal, así como la detección precoz de la deficiencia o exceso de estos compartimientos, asociados al desarrollo de determinadas enfermedades.

El estudio de la composición corporal en pediatría ha ganado relevancia debido al incremento de la prevalencia de obesidad infanto-juvenil. La evaluación de la composición corporal en esta etapa es compleja y cambiante, ya que los niños son químicamente inmaduros. Las modificaciones en el agua corporal, el mineral y las proteínas de la MLG debidos a la maduración y el crecimiento influyen en la densidad total de este compartimento (Alvero Cruz et al., 2009).

Los métodos de composición corporal utilizan ecuaciones de predicción obtenidas en base a población sana, que asumen relaciones entre cantidades cuantificables y funciones matemáticas que las relacionan. Dichas ecuaciones son aplicables siempre y cuando se reproduzcan las mismas medidas y puntos de medición originales, considerando la pertinencia de cada grupo de edad, sexo y raza, entre otras variables (Curilem-Gatica, C. 2016).

Las técnicas de referencia de estimación de composición corporal (dilución de isótopos, activación de neutrones, etc.) son costosas, complejas y poco accesibles en la práctica clínica. Sin embargo, existen métodos sencillos disponibles como la bioimpedancia eléctrica, aunque con el inconveniente de ser menos exactos, fundamentalmente en pacientes con patologías que condicionen alteraciones importantes en la composición corporal, ya sea por exceso o disminución de tejidos y/o líquidos corporales (Atilano-Carsi, et al.,2014).

4.1.1. Bioimpedancia Eléctrica:

La bioimpedancia eléctrica (BIA) es uno de los métodos más utilizados para el estudio de la composición corporal; tanto en investigación como en la práctica clínica. Entre sus ventajas están el bajo coste, la facilidad de transporte, inocuidad, sencillez en el manejo y la baja variabilidad interobservador (Khalil, 2014).

El análisis de impedancia bioeléctrica fue introducido por Lukaski y colaboradores (Lukaski, 1985) en 1.985 como un método simple para estimar la composición corporal. La BIA se fundamenta en el principio de que los tejidos biológicos se comportan como conductores o aislantes de una corriente eléctrica dependiendo de su composición. De esta forma, mide la impedancia del cuerpo a una corriente eléctrica alterna de características conocidas (Khalil et al., 2014).

El método BIA clásico se basa en la conducción de una corriente eléctrica imperceptible, a una frecuencia conocida, introducida en el organismo por medio electrodos o superficies conductoras colocadas en contacto con la piel de la mano, la muñeca, el pie y el tobillo del lado no dominante (figura 10) La diferencia de voltaje detectada entre el punto de entrada de la corriente y el punto final de su recorrido, conocida la intensidad de la corriente aplicada, permite obtener la impedancia (Z) corporal mediante la aplicación de la ley de Ohm: Intensidad=Voltaje/Impedancia (Savegnago, 2014).

La impedancia se define como la oposición de un conductor al flujo de una corriente alterna. Está compuesta por dos vectores, Resistencia (R) y Reactancia (Xc), que dependen del contenido en agua y de la conducción iónica en el organismo (Chumlea, 1994). La Impedancia se expresa matemáticamente como:

$$Z = (R^2 + Xc^2)^2.$$

La resistencia corresponde a la oposición de las soluciones iónicas intra y extracelulares al paso de la corriente, mientras que la reactancia será producto de la capacitancia (almacenamiento de carga eléctrica), producida por las interfases de los

tejidos y membranas celulares que se comportan como condensadores. La resistencia se relaciona con el estado de hidratación y la reactancia con el estado nutricional. Así pues, la resistencia al flujo de corriente será mayor en individuos con grandes cantidades de tejido adiposo que, debido a su bajo contenido de agua, es un mal conductor de la corriente. Los tejidos con gran disolución de electrolitos como el tejido muscular, serán buenos conductores eléctricos. Por consiguiente, las medidas de impedancia se hallan estrechamente relacionadas con la cantidad de ACT (Khalil, 2014).

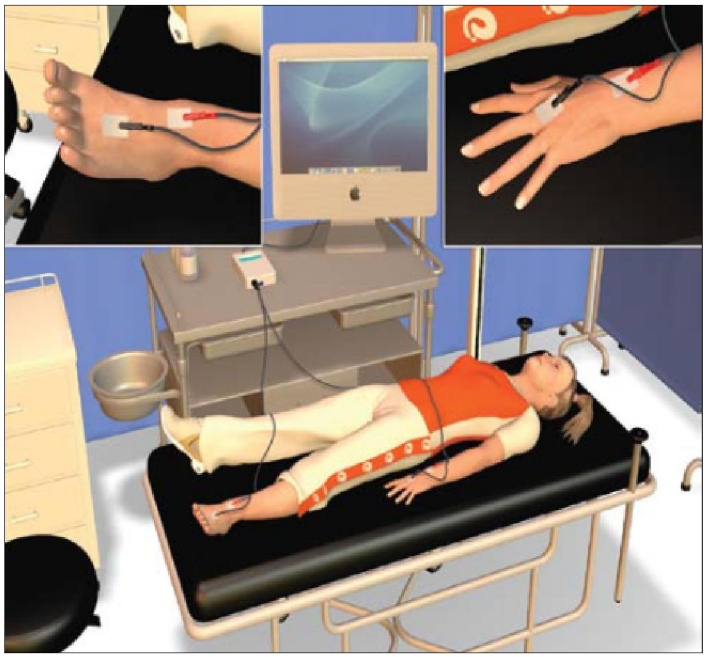


Figura 10: Técnica de Bioimpedancia.

La BIA no mide la composición corporal directamente, sino que determina propiedades eléctricas que están relacionadas estadísticamente con la composición corporal medida por métodos estándar, como la densitometría o la dilución isotópica.

El análisis de BIA permite estimar el volumen de los fluidos corporales a partir de los parámetros bioeléctricos registrados con el analizador de bioimpedancia. La BIA asume al organismo como un conductor cilíndrico de un área de sección constante y

una longitud variable, correspondiente a la talla del sujeto. Basada en la ley de Ohm, establece que la oposición ofrecida por un conductor cilíndrico homogéneo, es decir, la impedancia del cuerpo humano o de sus segmentos al paso de la corriente, es directamente proporcional a su longitud o estatura, e inversamente proporcional a su superficie de sección. De esta manera permite calcular los volúmenes y masas corporales a partir de modelos predictivos, mediante ecuaciones de regresión validadas con técnicas de referencia. A la presentación de los resultados de la BIA como volúmenes y masas corporales se le denomina BIA convencional (Khalil, 2014).

Existen dos tipos principales de BIA, la BIA de monofrecuencia (SF-BIA) y la de multifrecuencia (MF-BIA). A baja frecuencia, la corriente atraviesa mal las membranas celulares, por lo que valora mal el agua intracelular. En cambio, las frecuencias altas permiten un mejor cálculo de los componentes intra y extracelular, y por tanto, del ACT. La SF-BIA es el modelo clásico y el más utilizado en la práctica clínica. Emplea una corriente fija a 50 kHz. Permite una estimación de la MLG y del ACT, pero no detecta diferencias en el agua intracelular. Aunque la SF-BIA no es válida en condiciones de hidratación significativamente alterada, puede utilizarse para estimar MLG y ACT en individuos normohidratados. La MF-BIA consiste en la determinación de la resistencia, la reactancia y el ángulo de fase con frecuencias progresivas entre 5 y 1000 kHz. Estima la MLG, el ACT, el agua extracelular y el intracelular. En general, la MF-BIA no mejora la estimación de la composición corporal en comparación con SF-BIA, pero puede proporcionar datos más precisos (Savegnago, 2014).

Tomando como base un modelo bicompartimental que divide el organismo en masa grasa (MG) y masa libre de grasa (MLG); a partir del valor estimado del ACT se puede obtener la MLG asumiendo que, en el organismo sano y sin alteraciones de los compartimentos hídricos, el ACT supone una fracción constante del 73,2% de la MLG, por lo que podremos calcular la MLG y la MG de la siguiente manera (Khalil, 2014):

MLG = ACT/0,732

MG = Peso corporal - MLG

Han sido publicadas diferentes ecuaciones de predicción para la estimación del ACT, la MLG y la MG en función de la impedancia, peso, estatura, sexo y edad (Guo,

1996; Houtkooper, 1996). La mayoría de las ecuaciones han sido desarrolladas de sujetos sanos en situación de equilibrio de fluidos y electrolitos. Los errores estándar de las ecuaciones de predicción son del orden de 0,5-2 kg para el ACT y 1,5-3 kg para la MLG (De Palo, 2000).

Las ecuaciones recomendadas en población pediátrica para la predicción del ACT se muestran en la tabla 12, para el cálculo de la MLG en la tabla 13 y las ecuaciones para la estimación del porcentaje de MG en la tabla 14 (Bray, 2001; Danford, 1992; Kushner, 1992; Houtkooper, 1996; Weststrate, 1989, Eston, 1993).

Tabla 12: Ecuaciones para la estimación del agua corporal total.

Danford (5-10 a)	0.45 Ht^2/R50 + 0.11Wt + 1.84 R2 0.98 SEE 0.62 kg
Kushner (0.02-67 a)	0.59 Ht^2/R50 + 0.065Wt + 0.04 R2 0.99 SEE 1.41 kg
Bray	0,40x(Ht^2/R50)+ 0:148Wt - 3,32 *R*2 = 0.86
H: talla (cm); Wt: peso (kg); a: años; R50: resistencia a 50 kHz (Ω); R2: coeficiente de correlación; SEE: estimación del error estándar.	

La BIA es un método preciso en pacientes estables y sujetos sanos, siempre y cuando las ecuaciones de predicción utilizadas se adecúen a la población estudiada. La capacidad para predecir la composición corporal depende de la ecuación escogida y, por tanto, no puede asumirse la aplicabilidad en general de sus ecuaciones. Cada población debería tener sus propios valores de referencia, con fórmulas validadas con técnicas de referencia (Marugan, 2015).

Tabla 13. Ecuaciones para el cálculo de Masa Libre de Grasa.

Deurenberg (7-15 a)	0,406 (Ht^2/ R50) + 0,360Wt + 5,580Ht + 0,56sexo – 6,48 (Sexo: femenino 0, masculino 1). R2 0.97 SEE 1.7 kg
Houtkooper (10-19 a)	0,61 (Ht^2/R50)) + 0,25Wt + 1,31 R2 0.95 SEE 2.1 kg
Easton (10-14 a)	0,52 (Ht^2/R50) + 0,28Wt + 3,25 R2 0.93 SEE 2.2 kg
Ramírez	0,661 (Ht^2/R50) + 0.200Wt − 0,32
H: talla (cm); Wt: peso (kg); a: años; R50: resistencia a 50 kHz (Ω); R2: coeficiente de correlación; SEE: estimación del error estándar.	

Tabla 14. Ecuaciones para el cálculo del Porcentaje de Masa Grasa.

Houtkooper (10-14 a)	-1.11 (Ht2/R50) + 1.04Wt + 15.16 R2 0.74 SEE 4.2%
Easton (11-17 a)	-1.00 (Ht2/R50) + 1.03Wt + 12.04 R2 0.60 SEE 4.7%
H: talla (cm); Wt: peso (kg); a: años; R50: resistencia a 50 kHz (Ω); R2: coeficiente de correlación; SEE: estimación del error estándar.	

Para mejorar la precisión de la BIA es necesario medir la estatura y el peso del individuo bajo condiciones estandarizadas, así como tomar en consideración factores que puedan modificar el contenido y distribución del agua corporal, aumentando consecuentemente el error en la estimación de los compartimientos corporales. Entre los distintos factores que pueden influir se encuentran la ingesta de líquidos, alimentos o alcohol, la realización de ejercicio físico en horas previas, procesos febriles, deshidratación, edema, etc. Se deben considerar también factores relacionados con la técnica, como son la ubicación de los electrodos, la posición del sujeto, la presencia de objetos metálicos, la limpieza de la superficie o de la piel donde se colocarán los electrodos, etc. (Kushner, 1996).

La BIA convencional puede considerarse una opción válida para el análisis de la composición corporal en individuos sanos, pacientes sin desequilibrio hidroeletrolítico ni alteraciones morfológicas, utilizando una ecuación apropiada a su edad, sexo y raza (Kyle, 2004). Sin embargo, en la práctica clínica es frecuente encontrar situaciones diferentes, donde la validez de las mediciones puede estar comprometida (Piccoli, 2002). Por este motivo, existe un creciente interés en el uso de los parámetros directos de la BIA (resistencia y reactancia), independientes de las ecuaciones de regresión. Dichos parámetros pueden ser expresados como una relación, mediante el ángulo de fase, o como una gráfica, mediante el análisis del vector de impedancia bioeléctrica (BIA vectorial) (Barbosa-Silva, 2005).

4.1.1.1 Ángulo de fase:

La BIA mide la resistencia (R) y la reactancia (Xc) del cuerpo a una corriente eléctrica. La R es la oposición al flujo de una corriente eléctrica, mientras que la Xc es el efecto de la resistencia debido a la capacitancia. El almacenamiento de la corriente ocasionado por la capacitancia origina un cambio de fase. Este cambio se cuantifica geométricamente como la transformación angular de la relación de la Xc a la R o ángulo de fase (figura 11) (Reis de Lima, 2014).

El ángulo de fase (AF/PA) se puede determinar fácilmente midiendo la resistencia eléctrica y la reactancia, sin utilizar ninguna ecuación de predicción

(Norman, K. 2012). Se calcula mediante la siguiente fórmula: AF= (arcotangente Xc/R)x180º/π .

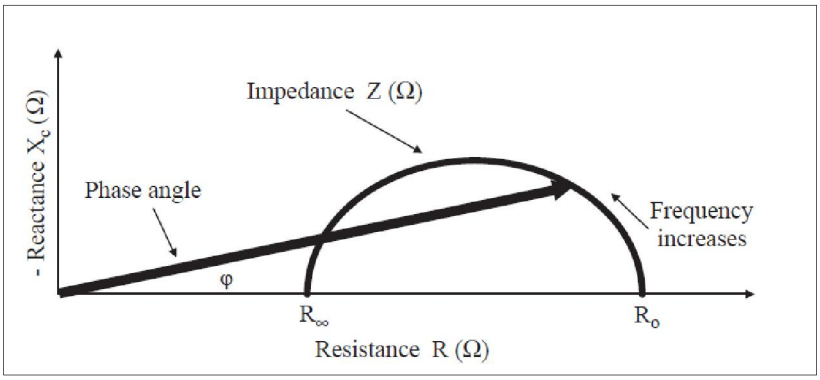


Figura 11: Ángulo de fase (Kyle, 2004).

El ángulo de fase depende por una parte de la capacitancia de los tejidos, asociada con el tamaño de las células e integridad de la membrana celular, y por otra, del comportamiento de la resistencia, condicionada por la hidratación de los tejidos (Nagano et al., 2000, Gupta, D. 2008; Kyle, U.G. 2013). Así pues, un AF elevado indica una reactancia proporcionalmente mayor para una resistencia dada, interpretado como signo de integridad de las membranas celulares y como una mayor masa celular corporal (MCC). Por el contrario, un AF menor indica la pérdida de células, disminución de la integridad celular y de la MCC (Barbosa-Silva, 2005; Jha, 2006, Reis de Lima, 2014).

El AF, al predecir la MCC, puede emplearse como parámetro nutricional (Mulasi, 2015). Ha demostrado su utilidad en la evaluación de pacientes pediátricos antes y después del tratamiento nutricional. Permite distinguir entre la ganancia de peso causada por un aumento en la masa celular corporal y la causada por el edema (Nagano, 2000).

El AF es un indicador general de salud, debido a la elevada correlación existente entre el AF y otros índices clínicos de comorbilidad (Kyle, 2013; Norman, 2012).

Existen numerosos trabajos publicados acerca de la utilidad del AF como indicador pronóstico en diversas condiciones clínicas como pacientes críticos, nefrópatas, cirrosis hepática, cáncer, infección por VIH o pacientes quirúrgicos. Varios autores sugieren que el AF es una herramienta útil en la evaluación de la respuesta terapéutica y de la progresión de la enfermedad, pudiendo ser superior a otros indicadores nutricionales, bioquímicos o antropométricos (Marra, 2003; Barbosa-Silva, 2005; Kyle, 2001; Savino, 2004; Schwenk, 2000; Khalil, 2014; Barbosa - Silva, 2005).

El AF difiere entre los sexos y disminuye con el envejecimiento (Bosy-Westphal, 2006; Barbosa-Silva, 2005). Además, se ha observado una asociación positiva con la actividad física, lo que sugiere que podría evaluar también la funcionalidad y no sólo la composición corporal (Llames, 2013; Reis de Lima, 2014).

Algunos autores han propuesto valores de referencia poblacional o puntos de corte específicos por patología como indicadores de pronóstico clínico-nutricional. Sin embargo, la mayoría de los trabajos publicados en la literatura han adoptado valores de corte empíricos, por lo que es difícil comparar estudios independientes. Las publicaciones sobre el estudio del AF en población pediátrica son escasas, careciéndose actualmente de valores de referencia para esta etapa etaria (Farias, 2013).

4.1.1.2 Análisis vectorial de bioimpedancia:

En el Análisis Vectorial de Bioimpedancia (BIVA) se emplean los dos componentes de la impedancia, resistencia y reactancia, para obtener un vector de impedancia corregido para la estatura del sujeto, el cual se compara con los vectores obtenidos en una población de referencia diferenciada por sexos. Puede realizarse sin conocer el peso corporal ya que valora únicamente parámetros eléctricos. La ventaja fundamental del BIVA es que, al no requerir algoritmos para la conversión de datos de impedancia en compartimentos de composición corporal, los resultados no estarán afectados por el tipo de ecuación utilizada o los criterios de selección de la población de referencia (Khalil, 2014, Guida, 2008).

El método BIVA fue establecido por Piccoli y colaboradores en 1.994. Se basa en el análisis de la distribución bivariada del vector de impedancia conformado por tres componentes, la resistencia, la reactancia y el ángulo de fase. La resistencia y la reactancia, estandarizadas por la estatura del individuo, forman una distribución normal bivariada que se expresa en percentiles. La correlación entre estas dos variables determina la forma elipsoidal de la distribución, a lo que se llama gráfica RXc (figura 12). Esta distribución está realizada en población sana, de la cual se desprenden tres percentiles de referencia o elipses de tolerancia al 50, 75 y 95%. Sobre la gráfica RXc, y con base en los valores de resistencia y reactancia, se puede plasmar el vector de impedancia de un nuevo sujeto o grupo, con la finalidad de contrastarlo con la normalidad. De acuerdo a esta metodología, se considera una composición corporal normal cuando el vector se sitúa dentro de las elipses del 50 y 75%, pues son las acotadas por la media ± 2 desviaciones estándar de las variables que conforman al vector (Piccoli, 1994).

La situación del vector sobre las elipses de referencia puede indicar cambios tanto en los líquidos como en los tejidos corporales. El desplazamiento del vector a lo largo del eje mayor indica variaciones en la hidratación, mientras que el movimiento sobre el eje menor se asocia a cambios en los tejidos blandos. Las variaciones simultáneas de hidratación y tejidos, se relacionan con migración del vector a lo largo de ambos ejes. El acortamiento o alargamiento de los vectores de impedancia indican sobrehidratación o deshidratación respectivamente. Una disminución progresiva del ángulo de fase se asocia a desnutrición y el aumento del mismo a ganancia de tejidos corporales. Por tanto, el BIVA permite conocer simultáneamente y de forma cualitativa el estado de hidratación y de nutrición de los pacientes (Atilano-Carsi, 2014).

El BIVA puede realizar comparaciones individuales y de grupo. Asimismo, ha demostrado su validez en la evaluación del estado de hidratación en situaciones de alteración hidroelectrolítica, donde las ecuaciones de BIA no son válidas, como en el caso de pacientes hepatópatas, cardiópatas o con enfermedad renal (Barbosa-Silva, 2005).

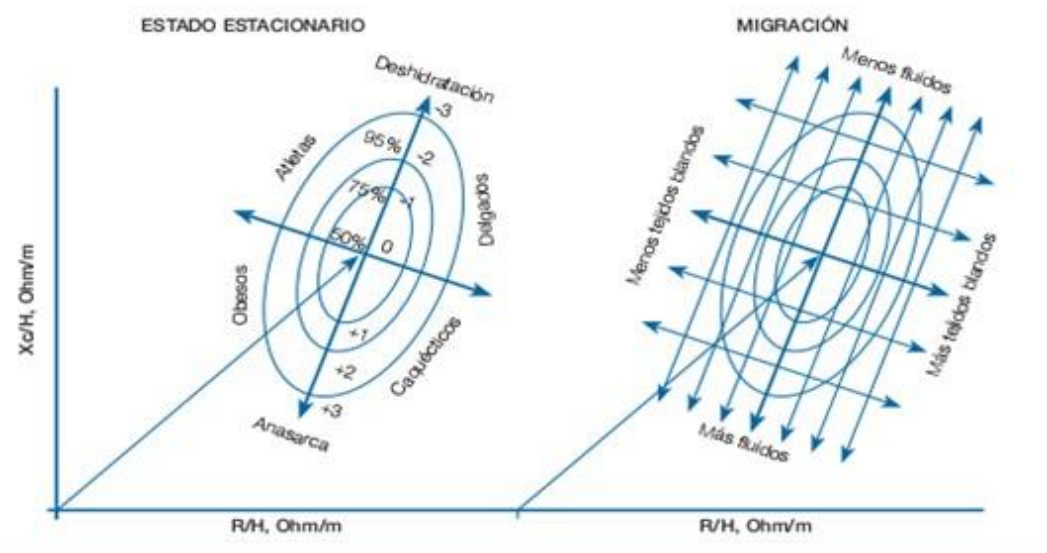


Figura 12: Análisis vectorial de bioimpedancia. Gráfica RXc.

Debido a que los patrones de distribución de vectores difieren por sexo, raza, edad e IMC, se deben estratificar distribuciones nacionales de referencia (Bosy-Westphal, 2005). En pediatría existen pocos trabajos al respecto, por lo que los valores de referencia del BIVA en niños no han sido aún definidos (Piccoli, 2002; Norman, 2012; De Palo, 2000). Sin embargo, recientemente ha sido publicado un trabajo realizado en población española con el objetivo de establecer valores estándar de BIVA en niños y adolescentes procedentes de Castilla y León (Redondo-Del-Rio,et al., 2017). Para ello analizaron los datos de 4.401 niños sanos de entre los 4 y 18 años de edad. Los parámetros bioeléctricos observados en dicha muestra fueron similares a los reportados por De Palo et al. en el 2000, realizados sobre una muestra de 2.044 niños italianos con edades comprendidas entre los 2 y 15 años (De Palo et al., 2000). Por lo tanto, aunque no podemos asegurar la representatividad de la muestra, es probable que las elipses generadas en este estudio sean válidas para su uso en niños y adolescentes españoles.

4.2 Efecto de los fármacos antiepilépticos sobre la composición corporal:

El tratamiento con fármacos antiepilépticos puede producir efectos adversos sobre los distintos sistemas del organismo (Frigola, 1996). Existen numerosas publicaciones acerca de los cambios metabólicos asociados con el tratamiento a largo plazo con FAEs, dentro de los que se encuentra la modificación en el peso corporal. El tratamiento con FAEs puede asociarse tanto con el incremento como con la pérdida ponderal. El aumento de peso no es sólo un problema estético, sino también un riesgo de desarrollo de obesidad. La pérdida de peso puede suponer un compromiso en el crecimiento y desarrollo de niños y adolescentes. Por todo ello, es fundamental conocer la situación nutricional previo a la elección del FAE (Hamed, 2015, Aminzadeh, 2016).

La obesidad es una comorbilidad frecuentemente observada en niños epilépticos. Algunos estudios indican que la epilepsia en sí misma es una causa de aumento de peso (Hafizi et al.;2017). Sin embargo, actualmente se desconoce si los niños con epilepsia recién diagnosticada presentan la misma prevalencia de obesidad que la población pediátrica general. En un estudio realizado por Daniels et al. a 251 niños recién diagnosticados de epilepsia que aún no habían iniciado tratamiento, se observó una tasa de obesidad de más del doble de lo esperado para la población (Daniels, 2009). De la misma manera, en el estudio de Ayra et al., la prevalencia de sobrepeso y obesidad fue mayor en los niños con diagnóstico reciente de epilepsia que en niños sanos (Arya et al., 2016).

La obesidad en la epilepsia es particularmente preocupante debido a los cambios endocrinológicos asociados a algunos FAEs de uso frecuente. Se ha descrito un aumento de la obesidad en pacientes en tratamiento con ácido valproico, carbamazepina, gabapentina, vigabatrina y pregabalina (Garoufi, 2016). Además, las tasas de sobrepeso y obesidad son mayores en pacientes en politerapia que en monoterapia. La pérdida de peso es frecuente en aquellos que reciben tratamiento con topiramato, zonisamida o lacosamida. Sin embargo, la fenitoína, la oxcarbazepina, la lamotrigina, la tiagabina y el levetiracetam no se han asociado con modificación en el peso corporal (Hamed, 2015).

El aumento de peso debido al consumo de VPA puede observarse en los 3 primeros meses de tratamiento (Verrotti, 2011). Biton y colaboradores describieron que

en adolescentes de 12 años este efecto podía detectarse a partir de la décima semana de tratamiento (Biton, 2003)

4.2.1. Fisiopatología:

En general, los mecanismos exactos por los que los FAEs pueden modificar el peso corporal son desconocidos. Algunos estudios sugieren que están relacionados con alteraciones metabólicas o endocrinológicas sobre los procesos que regulan el metabolismo de la glucosa y el balance energético, entre los que se encuentran las adipocitocinas (leptina, vaspina, apelina, visfatina, adiponectina), hormonas que actúan sobre las señales de adiposidad (Carmona-Vazquez, 2015; Hafizi, 2017; Rauchenzauner, 2008; Sidhu, 2017; Sonmez, 2013; Verrotti, 2009).

Sonmez describió los efectos bioquímicos de la terapia con TPM y VPA sobre la insulina, el péptido C, la leptina, el neuropéptido Y, la adiponectina, la visfatina y los niveles de resistina en niños con epilepsia. En el grupo con VPA, el peso se incrementó significativamente y los niveles de leptina y resistina aumentaron en pacientes con sobrepeso. Sin embargo, el estudio concluyó que los mecanismos por los cuales el VPA genera cambios en el peso corporal aún no están bien definidos, especialmente en niños (Sonmez, 2013).

El VPA y el TPM afectan de manera inversa al peso, al IMC, la insulina, la leptina y a los niveles de adipocitocinas. Algunos estudios han observado que el TPM disminuye la leptina y mejora la termogénesis a través de su efecto sobre la lipoproteína lipasa, conduciendo a una disminución en la acumulación de grasa y de los niveles de glucosa y lípidos séricos. No obstante, los mecanismos concretos que conducen a la pérdida de peso todavía se desconocen (Sonmez, 2013).

El VPA es un fármaco antiepiléptico con un amplio espectro de actividad anticonvulsiva, siendo uno de los FAEs de elección en las formas de epilepsia generalizada, tanto en adultos como en niños. En los últimos años ha habido un creciente número de publicaciones acerca de la asociación entre el tratamiento con VPA y el aumento de peso (El-Khatib, 2007; Grosso, 2009; Verrotti, 2011). Aunque se han propuesto varios mecanismos, la fisiopatología es desconocida. Las hipótesis estudiadas incluyen la disregulación del sistema hipotalámico, la hiperinsulinemia secundaria al tratamiento con VPA que produce insulinorresistencia, la hiperleptinemia inducida por el VPA que conduce a la resistencia a la leptina; la posible interacción

entre el valproato y la adiponectina, y la influencia de factores genéticos (Sonmez, 2013).

Tanto en adultos como en niños, la terapia con VPA se ha asociado con aumento de peso, aumento del porcentaje de grasa corporal e hiperleptinemia (Rauchenzauner, 2008). En un estudio reciente realizado por Sidhu et al., se observó que el VPA producía hipoadiponectinemia, lo cual se correlaciona significativamente con la resistencia a la insulina. Estos dos factores pueden ser responsables del aumento de peso, posiblemente estimulando el apetito (Sidhu, 2017).

4.2.2 Medidas Preventivas:

Las modificaciones en el peso corporal han sido descritas frecuentemente en un considerable porcentaje de los pacientes que reciben tratamiento con FAEs. Sin embargo, los estudios sobre la composición corporal en pacientes epilépticos son escasos (Sarangi, 2016). Dado que el estudio de la composición corporal permite detectar cambios en los distintos compartimentos corporales de manera precoz, sería recomendable su determinación tanto en la evaluación inicial como en el seguimiento de estos pacientes. Por tanto, la valoración nutricional y la medición del peso corporal deberían incluirse en la evaluación previa al inicio de la terapia y durante el seguimiento de los pacientes con epilepsia, a fin de detectar cambios antes de que haya consecuencias adversas graves. Un aumento o descenso de peso después de un mes de tratamiento plantearía condicionar el cambio de tratamiento (Hamed, 2015).

Dada la tendencia al incremento de peso corporal descrita durante el tratamiento con determinados FAEs, aquellos fármacos que se hayan asociado a un aumento del mismo deberían evitarse en personas con sobrepeso, obesidad o riesgo para su desarrollo. El ácido valproico debe ser utilizado con precaución en personas obesas, así como en chicas adolescentes (Hamed, 2015).

Se recomienda realizar una cuidadosa monitorización de la situación nutricional de los pacientes epilépticos, junto con un correcto asesoramiento sobre la adaptación de un estilo de vida saludable, a fin de evitar o minimizar los posibles efectos deletéreos de los FAEs sobre la composición corporal (Garoufi, 2016).

III.- OBJETIVOS

Los objetivos del presente trabajo son:

1. Investigar los efectos del tratamiento con fármacos antiepilépticos en una población pediátrica.
2. Conocer el impacto del tratamiento con FAEs sobre la salud ósea en pediatría.
3. Analizar la composición corporal en niños en tratamiento con ácido valproico.
4. Ampliar conocimientos en la patogénesis de los FAEs sobre la densidad de masa ósea.
5. Instaurar medidas preventivas o terapéuticas para la enfermedad ósea.
6. Instaurar medidas preventivas o terapéuticas para el sobrepeso y obesidad.

IV.- POBLACIÓN Y MÉTODOS

El presente trabajo se ha realizado en los laboratorios del Grupo de Investigación de Enfermedades Metabólicas Óseas (GIEMO) del Departamento de Enfermería de la Universidad de Extremadura y en el Hospital San Pedro de Alcántara de Cáceres. Se trata de un estudio observacional, transversal, donde se incluyen pacientes menores de 14 años diagnosticados de epilepsia, en tratamiento con FAEs.

El estudio fue realizado basándose en las guías de buena práctica clínica. El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Bioética de la Universidad de Extremadura. Los datos se recogieron de forma informatizada, respetándose la confidencialidad de datos marcada por la Ley para fines de investigación aprobada de acuerdo con la Declaración de Helsinki de la Asamblea Mundial Médica de 1975 (AMM, 1975). Los participantes en el estudio y/o sus representantes legales firmaron un consentimiento informado por escrito, en cumplimiento de lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/99 del 13 de septiembre de protección datos de carácter personal.

Se reclutaron pacientes pediátricos diagnosticados de epilepsia, con edades comprendidas entre los 3 y 14 años, seleccionados desde las consultas de Neuropediatría del Hospital San Pedro de Alcántara de Cáceres. El diagnóstico de la epilepsia se basó en los criterios de la Liga Internacional contra la epilepsia. Fueron excluidos aquellos con patologías concomitantes, parálisis cerebral, trastornos de la alimentación, limitación del movimiento o uso de otros fármacos. Los controles sanos fueron seleccionados de un estudio realizado a un total de 245 escolares sanos, procedentes del Área de salud de Cáceres.

Todos los participantes en el estudio fueron evaluados a partir de una historia clínica detallada. Se recogieron datos de edad, sexo, antropometría, diagnóstico, tratamiento y duración del mismo. Se formuló una encuesta dietética de 7 días y de actividad física.

El objetivo del primer trabajo fue conocer el impacto del tratamiento con FAEs sobre la densidad de masa ósea en población pediátrica. Se seleccionaron 33 pacientes diagnosticados de epilepsia, con una edad media de 6.3±3.1 años. Los datos fueron comparados con los analizados en 32 niños sanos con una edad media de 6.3±1.1 años. Se solicitó bioquímica sanguínea para el análisis de los niveles séricos de calcio, fósforo, PTH, fosfatasa alcalina, fosfatasa alcalina ósea y vitamina D. La densidad de masa ósea fue determinada por ultrasonido de falange (QUS).

El segundo trabajo tuvo como objetivo valorar los cambios en la composición corporal en pacientes epilépticos pediátricos en tratamiento con VPA. Fueron seleccionados 28 pacientes en tratamiento con VPA durante al menos 6 meses. Como controles sanos fueron incluidos 28 niños, reclutados en un patrón de 1:1 por edad, sexo e IMC. El estudio de composición corporal se determinó por BIA. Se calcularon las ecuaciones de predicción de BIA, el ángulo de fase y el análisis vectorial de bioimpedancia (BIVA). Los detalles técnicos sobre los métodos de medición se describen en los manuscritos adjuntos.

El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa estadístico IBM ® SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) ® Statistics versión 22. Se estableció un umbral de significación de $p<0,05$ para todas las pruebas estadísticas. Las variables continuas se expresaron en forma de media y desviación estándar. Las variables categóricas en forma de frecuencias absolutas y porcentajes. Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para comprobar si tenían una distribución normal. El test de Levene fue empleado para analizar si la distribución de las muestras asumían o no varianzas iguales. La comparación entre variables continuas se estudió con la prueba t de Student. Los resultados fueron ajustados mediante el análisis de covarianza (ANCOVA). En el caso de las variables que no seguían una distribución normal, se realizaron comparaciones con tests no paramétricos, tales como la de U Mann-Whitney o el test de Kruskal Wallis. La correlación no paramétrica (Rho de Spearman) se utilizó para correlacionar la QUS con las variables estudiadas. Se realizó análisis de regresión lineal múltiple para estimar la relación lineal entre variables dependientes y variables independientes. El test T2 de Hotelling se utilizó para el análisis BIVA.

V.- RESULTADOS

PUBLICACIONES DERIVADAS DE LA TESIS DOCTORAL:

Manuscrito 1: Greater Calcium Intake is Associated with Better Bone Health Measured by Quantitative Ultrasound of the Phalanges in Pediatric Patients Treated with Anticonvulsant Drugs.

Nutrients 2015, 7, 9908–9917; doi:10.3390/nu7125517.

Manuscrito 2: Body composition and bioelectrical impedance vector analysis in children on valproate treatment: a pilot study.

Investigación Clínica 2019,Vol. 60, No.2.

PUBLICACIÓN Nº1

Presentación de la publicación:

- Título: Greater Calcium Intake is Associated with Better Bone Health Measured by Quantitative Ultrasound of the Phalanges in Pediatric Patients Treated with Anticonvulsant Drugs.

- Autores: Vicente Vera, José M. Moran, **Patricia Barros**, María L. Canal-Macías, Rafael Guerrero-Bonmatty, Carmen Costa-Fernández, Jesús M. Lavado-García, Raúl Roncero-Martin, Juan D. Pedrera-Zamorano.

- Filiación: Grupo de investigación de enfermedades metabólicas óseas. Escuela de Enfermería y Terapia Ocupacional, Universidad de Extremadura, Cáceres.

- Revista: Nutrients 2015, 7, 9908–9917.

- Volumen: 2015. **Número:** 7. **doi:**10.3390/nu7125517.

- Año de publicación: 2015.

Informe

El trabajo titulado *"Greater Calcium Intake is Associated with Better Bone Health Measured by Quantitative Ultrasound of the Phalanges in Pediatric Patients Treated with Anticonvulsant Drugs"* ha sido publicado en la revista Nutrients. *Actualmente dicha revista se encuentra indexada en numerosas bases de datos de referencia, entre las que destacamos:*

- EMBASE (Elsevier)
- Journal Citation Reports / Science Edition (Clarivate Analytics)
- MEDLINE (NLM)
- PubMed (NLM)
- Science Citation Index Expanded - Web of Science (Clarivate Analytics)
- Scopus (Elsevier)
- Web of Science (Clarivate Analytics)
- Zetoc (British Library)

Respecto del.Journal Citation Report, los últimos datos indican que la revista ocupa la posición 62 en el área de Agricultura, Ciencias Biológicas y Ciencias de la Alimentación, equivalente a un primer cuartil (Q1). El índice de impacto de la revista en el área es de 4.196. El índice de impacto a 5 años es de 4.603.

Contribución del doctorando:

El doctorando ha participado activamente en el diseño del estudio, la adquisición y procesamiento de los datos y en el análisis de los mismos.

Contribución de los coautores:

José M. Morán y Juan D. Pedrera-Zamorano contribuyeron al diseño del estudio. Vicente Vera, Jesús M. Lavado-García, María L. Canal-Macías, Rafael Guerrero-Bonmatty, Carmen Costa-Fernández y Raúl Roncero-Martin contribuyeron a la adquisición y procesamiento de los datos. Vicente Vera, José M. Morán y Juan D. Pedrera-Zamorano participaron en el análisis de los datos. José M. Morán escribió el

manuscrito. Todos los coautores han leído y comentado activamente el manuscrito y aprobaron la versión final del mismo.

El trabajo presentado no será utilizado como contribución a ningún otro proyecto de Tesis Doctoral en este u otro programa de doctorado.

Fdo. El Director de la Tesis.

D. Juan D. Pedrera Zamorano

Resumen en Castellano:

La mayor ingesta de calcio se asocia a una mejor salud ósea, medida por ultrasonido cuantitativo de falange, en pacientes pediátricos en tratamiento antiepiléptico.

El objetivo del trabajo fue conocer el impacto del tratamiento con FAEs sobre la densidad de masa ósea en población pediátrica mediante QUS. Se seleccionaron 33 pacientes diagnosticados de epilepsia, 20 de sexo masculino y 13 femenino, con una edad media de 6.3±3.1 años. El tiempo medio de tratamiento con FAEs fue de 45 ± 29 meses. Un 72.7% recibían VPA en monoterapia y un 27.3% politerapia con dos o más FAEs. Los datos fueron comparados con los analizados en 32 niños sanos procedentes del mismo área de salud, 14 de sexo femenino y 18 masculino, con una edad media de 6.3±1.1 años. Se realizó antropometría y cálculo del índice de masa corporal a todos los participantes en el estudio. No existieron diferencias estadísticamente significativas en los datos antropométricos. Se formuló encuesta dietética y de actividad física, sin observarse diferencias en el aporte calórico diario ni en el nivel de actividad. Analizando la ingesta dietética por macronutrientes y micronutrientes, se observó un discreto mayor consumo de proteínas en el grupo control (p 0.045). No se encontraron diferencias en las pruebas de laboratorio. Las cifras de QUS fueron inferiores en los niños epilépticos (p = 0.001). Tras un ajuste adicional para posibles factores de confusión tales como edad, altura, peso, ingesta de calcio, ingesta de vitamina D, actividad física y sexo, las diferencias continuaron siendo significativas (p <0,001). Los participantes en el estudio fueron clasificados en función del tercil de ingesta de calcio. Los valores del QUS fueron significativamente superiores en el grupo con mayor consumo de calcio (p<0,001). No se encontraron diferencias entre los grupos de consumo medio y bajo de calcio. Así pues, en nuestro estudio se detectó una disminución estadísticamente significativa en los valores de QUS por medio de Ad-SoS en los pacientes tratados con FAEs. Sin embargo, una ingesta adecuada de calcio podría contrarrestar tales efectos nocivos.

Copia de la Publicación:

nutrients

MDPI

Article

Greater Calcium Intake is Associated with Better Bone Health Measured by Quantitative Ultrasound of the Phalanges in Pediatric Patients Treated with Anticonvulsant Drugs

Vicente Vera †, Jose M. Moran †, Patricia Barros, Maria L. Canal-Macias, Rafael Guerrero-Bonmatty, Carmen Costa-Fernandez, Jesus M. Lavado-Garcia, Raul Roncero-Martin and Juan D. Pedrera-Zamorano *

Received: 12 October 2015; Accepted: 23 November 2015; Published: 1 December 2015

Metabolic Bone Disease Research Group, School of Nursing and Occupational Therapy, University of Extremadura, Cáceres 10003, Spain; viventevera@odon.ucm.es (V.V.); jmmorang@unex.es (J.M.M.); pbarrosg@yahoo.es (P.B.); luzcanal@unex.es (M.L.C.-M.); rafaelbonmatty@unex.es (R.G.-B.); ccosta@unex.es (C.C.-F.); jmlavado@unex.es (J.M.L.-G.); rroncero@unex.es (R.R.-M.)

* Correspondence: jpedrera@unex.es; Tel.: +34-927-257-450

† These authors contributed equally to this work.

Abstract: We aimed to investigate and compare the effects of chronic antiepileptic therapy on bone health in pediatric patients using quantitative ultrasound of the phalanges (QUS) and controlling for potential confounding factors, particularly nutrient intake. The amplitude-dependent speed of sound (Ad-SoS) was measured in 33 epileptic children and 32 healthy children aged 6.5 ± 3.1 and 6.3 ± 1.1 (mean ± SD) years, respectively. There were no significant differences in the demographics such as age, weight and height between epileptic children and the control group children. None of the children in the epileptic or the treatment group were found to have a vitamin D deficiency. There were no significant differences in laboratory tests between groups. Lower QUS figures were found in the epileptic children ($p = 0.001$). After further adjustment for potential confounders such age, height, weight, calcium intake, vitamin D intake, physical activity and sex, the differences remained significant ($p < 0.001$). After further classification of the participants based on the tertile of calcium intake, no significant differences were found between patients and healthy controls in the greatest tertile of calcium intake ($p = 0.217$). We conclude that anticonvulsant therapy using valproate may lead to low bone mass in children and that an adequate intake of calcium might counteract such deleterious effects.

Keywords: antiepileptic therapy; bone health; quantitative ultrasound; children

1. Introduction

The association of skeletal abnormalities with chronic antiepileptic therapy (AED) was first described approximately three decades ago, and most of the available data are from adults [1]. In fact, AEDs were associated with several abnormalities in calcium metabolism, including hypocalcemia, hypophosphatemia, elevated levels of serum alkaline phosphatase and serum parathyroid hormone, reduced serum levels of biologically active vitamin D metabolites, radiologic evidence of rickets, and histologic evidence of osteomalacia [2–4].

The majority of these studies were performed in adult patients, and data from children receiving AEDs are not fully clear. Particularly, only few studies investigated the effects of AEDs on the bone health of children in quantitative way such as a plain film of X-ray, dual-energy X-ray absorptiometry (DEXA), and histology. However, a no radiation and non-invasive method, such as

Nutrients **2015**, *7*, 9908–9917

quantitative ultrasound (QUS) is better because of the safety concerns of these tests and the variable resolution [5,6].

Phalangeal QUS can be measured by two parameters the amplitud dependent speed of sound (Ad-SoS) that reflects the velocity, partly amplitude-dependent, at which the ultrasound wave cross the bone and soft tissue [7] and the bone transmission time BTT that reflects the transmission time of the ultrasound wave through the bone tissue [8]. Ad-SoS is strictly dependent on the thickness of the soft tissue surrounding the phalanges. Due to that dependence, a reduction in the speed of the utrasound wave can be misinterpreted as a reduction in the quality of the bone, while it is likely just an artifact. Alternatively, the second parameter BTT is independent of the soft tissue surrounding the phalanges so both parameters complement each other.

Therefore, in this study, we investigated and compared the effects of AEDs on bone health in pediatric patients using the QUS of the phalanges and by controlling for potential confounding factors, particularly nutrient intake.

2. Materials and Methods

A total of 33 epileptic children undergoing AED and 32 healthy children were included in this cross-sectional study; the groups had a mean age of 6.5 ± 3.1 and 6.3 ± 1.1 years, respectively. Participants were recruited from a clinical convenience sample. All of the subjects resided in the health district of the province of Caceres, Spain. The children's parents provided their written informed consent. The Office for Protection against Research Risks of the University of Extremadura approved the study.

Height measurements were made using a Harpender stadiometer with the mandibular plane parallel to the floor, and patients were weighed on a biomedical balance. Both measurements were made with subjects wearing pajamas and without shoes. We calculated BMI (weight/height2) and used the WHO referent to estimate age- and sex-specific BMI z-scores [9]. Food was quantified using a dietetic scale, measuring cups, cans, small bottles and spoons on the basis of current 7-day dietary records as in previous studies [10,11]. The questionnaire used was self-reported, and the person completing the interview was blinded to the research question and hypothesis.

2.1. *Ultrasound Studies*

As in previous studies [12–14], all of the children underwent an ultrasound study of the second to fifth proximal phalanges of the non-dominant hand, and the mean of all the measurements was calculate. The QUS study was performed using a model DBM Sonic Bone Profiler (Igea, Capri, Italy) equipped with a caliper that closes tangentially on the phalanx and measures the amplitude-dependent speed of sound (Ad-SoS) in meters per second through the phalanx. Positioning and repositioning the instrument is easy because it uses the prominences of the lower phalangeal epiphysis as a reference; the clip is placed just behind the prominences. At each measuring session, the reference speed of the patient's soft tissue is measured by applying the probes to the soft tissue area between the base of the thumb and the index finger. The device automatically calculates the average AD-SOS of the four measurements, corrected for the presence of soft tissue. All procedures of the QUS were conducted by trained nurses working to standard protocols. The instrument transmits at a frequency of 1.2 MHz with 22 W of power. The instrument's precision was determined from three measurements in eight subjects at time intervals not exceeding 21 days. The coefficient of variation was 0.77%. The inter-observer coefficient of variation was 1.1%.

2.2. *Analytical Studies*

No exercise was permitted 24 h before the investigation. The hematological and biochemical studies were performed on blood samples taken during a fasting state at 8:00 a.m.

The blood samples were centrifuged, and the serum was stored at −20 °C until analysis. All of the samples were analyzed in the same assay to eliminate inter-assay variation. Assay reproducibility

Nutrients 2015, 7, 9908–9917

was determined by assaying four samples five times in five different runs. The plasma calcium (Ca), phosphorous (P), parathyroid hormone (PTH), alkaline phosphatase (ALP), bone alkaline phosphatase (BAP) and vitamin D levels of the patient and control groups were measured.

2.3. Physical Activity Assessment

We assessed participants' physical activity status on the basis of their answer to the following question: "How much do you exercise or strain yourself physically in your leisure time?" The response categories were (1) nonambulation; (2) sedentary (reading, watching television); (3) moderate (walking, cycling, and exercising in other ways for at least 4 h per week); (4) active (fitness-improving sport at least three times per week); and (5) competitive sport [15,16]. None of the participants selected the competitive sport response.

2.4. Statistical Studies

Normal distribution and homogeneity of variances were assessed using the Kolmogorov–Smirnov and Levene tests, respectively. Unpaired t test and analysis of variance (ANOVA) (followed by Bonferroni's post-hoc test) were used when appropriate to examine relationships between variables. Analysis of co-variance (ANCOVA) was used to compare variables adjusted for the co-variants age, height, weight, vitamin D/calcium intake, physical activity and sex. A few variables were not normally distributed, and a bootstrap procedure was applied to the ANCOVA test. In that case, comparisons were performed with a non-parametric Mann–Whitney U test or a Kruskal Wallis test. Non-parametric correlation (Spearman's rho) was used to correlate QUS with the studied variables. A minimum P-value of <0.05 was the necessary condition for statistical significance. Stepwise multiple linear regression analyses were executed to estimate the linear relationship between dependent variables (QUS) and various independent variables. These studies were performed using SPSS 19.0(SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

3. Results

Thirty-three epileptic children, 13 girls and 20 boys, aged 6.5 ± 3.1 years were enrolled in this study. The 32 healthy control children comprised 14 girls and 18 boys aged 6.3 ± 1.1 years (mean ± SD). There were no significant differences in the demographics such as age, weight and height between the epileptic children and the control group. The demographic data are shown in Table 1. There were no significant differences in serum 25-hydroxyvitamin D, phosphorous, parathyroid hormone, alkaline phosphatase, bone alkaline phosphatase and calcium levels between the groups studied (Table 1).

Table 1. Demographics and laboratory of patients and control group.

	Patients (n = 33)	Controls (n = 32)	p-Value
Age (years)	6.5 ± 3.1	6.3 ± 1.1	0.679
Gender (female/male)	13/20	14/18	
Weight (kg)	28.3 ± 16.3	26.7 ± 9.3	0.599
Heigth (m)	1.20 ± 0.24	1.24 ± 0.06	0.428
BMI Z-score	0.71 ± 1.35	0.35 ± 1.26	0.179
Ca (mg/dL)	9.49 ± 1.39	9.80 ± 1.10	0.447
P (mg/dL)	5.26 ± 0.54	5.27 ± 0.35	0.952
PTH (pg/mL)	34.49 ± 18.60	31.10 ± 14.96	0.846
25-OH-Vitamin D (μg/L)	46.36 ± 14.70	46.87 ± 15.09	0.672
1-25-OH-Vitamin D (μg/L)	33.43 ± 8.82	33.03 ± 7.81	0.846
ALP (U/L)	188.9 ± 73.6	195.1 ± 84.0	0.846
BAP (U/L)	80.48 ± 47.97	85.13 ± 52.81	0.416

Nutrients **2015**, *7*, 9908–9917

In the treatment group, 24 of the 33 children were diagnosed with epilepsy, and 9 of the 33 were diagnosed with cerebral palsy. The mean duration of antiepileptic drug therapy was 45 ± 29 months (mean ± SD). The polypharmacy split of antiepileptic drugs used was 24 (72.7%) on monotherapy with VPA and 9 (27.3%) on polytherapy with other drugs (Table 2). None of the children in the epileptic group or in the treatment group were found to have a vitamin D deficiency.

Table 2. Clinical characteristics of the treatment group.

Clinical Data	Value
Epilepsy, *n* (%)	24 (72.7)
Cerebral palsy, *n* (%)	9 (27.3)
Deambulation, (negative/positive)	7/26
Duration of AED in months, (mean ± SD) (range)	45 ± 26 (1–120)
Antiepileptic Drug Therapy, n (%)	
Monotherapy with VPA	24 (73)
Polytherapy	
2 drugs [1]	6 (18)
3 drugs [2]	1 (3)
4 drugs [3]	1 (3)
6 drugs [4]	1 (3)

[1] (VPA+carbamazepine, *n* = 3), (VPA+phenobarbital, *n* = 1), (VPA+lamotrigine, *n* = 1), (VPA+topiramate, *n* = 1); [2] (VPA+vigabatrine+topiramente); [3] (VPA, phenytoin, lamotrigine, carbamazepine); [4] (VPA, phenobarbital, phenytoin, vigabatrine, lamotrigine, topiramate).

Data from the nutrient intake study are shown in Table 3. There were no differences between the two groups in the intake of phosphorous, iron, zinc, fat, carbohydrates, kilocalories, iodine magnesium, fluor, cupper, selenium and folic acid (Table 3, $p > 0.05$ in all cases).

There were differences in the intake of proteins ($p = 0.049$) and major food groups Significant differences were found in the daily intake of meat, cereals and fruits ($p < 0.05$ in both cases) between the two groups (Table 3).

Table 3. Nutrient intake study.

	Patients (*n* = 33)	Controls (*n* = 32)	*p*-Value
Nutrients			
Proteins (g/day)	101.36 ± 58.87	106.86 ± 28.07	0.049
Carbohydrates (g/day)	228.4 ± 85.8	241.9 ± 57.7	0.215
Fat (g/day)	102.31 ± 63.10	107.65 ± 27.41	0.232
Kilocalories (kcal/day)	2202.2 ± 996.6	2330.4 ± 533.4	0.177
Calcium (mg/day)	1850 ± 777	1989 ± 553	0.198
Phosporous (mg/day)	2164 ± 1013	2215 ± 638	0.259
Iron (mg/day)	27.49 ± 16.00	27.82 ± 11.08	0.520
Zinc (mg/day)	10.50 ± 7.54	10.43 ± 3.40	0.181
Magnesium (mg/day)	425.0 ± 192.6	417.1 ± 155.4	0.618
Fluor (μg/day)	665 ± 307	702 ± 259	0.435
Cupper (mg/day)	1.28 ± 1.4	0.95 ± 0.46	0.844
Iodine (ng/day)	281 ± 258	303 ± 316	0.922
Selenium (μg/day)	92.0 ± 57.2	92.6 ± 25.1	0.546
Folic acid (μg/day)	179.1 ± 81.2	184.2 ± 62.1	0.474
Vitamin D (μg/day)	6.26 ± 7.14	6.88 ± 5.02	0.201
Vitamin E (mg/day)	2.34 ± 0.866	2.65 ± 0.81	0.072

Nutrients **2015**, *7*, 9908–9917

Table 3. *Cont.*

	Patients (n = 33)	Controls (n = 32)	p-Value
Major foods (servings/week)			
Fats	10 ± 4	8 ± 2	0.190
Dairy	17 ± 5	18 ± 4	0.374
Meat	12 ± 13	12 ± 5	0.028
Fish	3 ± 2	4 ± 2	0.071
Cereals	15 ± 6	19 ± 5	0.044
Fruits	13 ± 11	16 ± 8	0.044
Vegetables	7 ± 8	8 ± 5	0.252
Carbohydrates	9 ± 6	12 ± 5	0.057
Eggs	2 ± 1	2 ± 1	0.446

Quantitative ultrasound data were analyzed and shown in Table 4. There were significant differences between the two studied groups in that the control group had greater quantitative ultrasound values than the treatment group (Table 4) (p = 0.003). After further adjustment for potential confounders such age, height, weight, calcium intake, vitamin D intake, physical activity and sex, the differences remained significant ($p < 0.0001$) (Table 4).

Table 4. Quantitative ultrasound of the phalanges study.

	Patients (n = 33)	Controls (n = 32)	p-Value
Ad-SoS (m/s)	1850.06 ± 81.31	1903.00 ± 36.30	0.003
Ad-SoS Z-score	−0.76 ± 1.54	0.42 ± 0.071	<0.0001
Adjusted Ad-SoS (m/s)	1850.82 ± 10.15	1849.18 ± 9.50	<0.0001 [1]
BTT µsec	0.74 ± 0.21	0.93 ± 0.28	0.022
BTT Z-score	−0.23 ± 1.10	0.88 ± 1.15	0.007
Adjusted BTT (µsec)	0.69 ± 0.58	0.96 ± 0.04	0.016[1]

[1] After further adjustment by potential confounding factors (age, height, weight, calcium intake, vitamin D intake, physical activity and sex) (Bootstrap ANCOVA test).

There were positive bivariate correlations in the treatment group between QUS and weight (r = 0.659; $p < 0.0001$), age (r = 0.596; p = 0.001), height (r = 0.774; $p < 0.0001$) and the intake of calcium (r = 0.634; p = 0.009), phosphorous (r = 0.573; $p < 0.001$), iron (r = 0.592; $p < 0.001$), proteins (r = 0.499; R = 0.003), fat (r = 0.609; $p < 0.0001$), carbohydrates (r = 0.400; p = 0.021), kilocalories (r = 0.572; R = 0.001), magnesium (r = 0.643; $p < 0.001$) and selenium (r = 0.549; $p < 0.001$). A negative correlation was found with iodine intake (r = −0.463; p = 0.007). Duration of AED did not correlate with Ad-SoS (p = 0.346) or BTT (p = 0.920) measurements.

In the control group, a positive correlation was found with age (r = 0.592; $p < 0.001$), height (r = 0.649; $p < 0.001$) and weight (r = 0.389; p = 0.028).

After further adjustment for potential confounders (age, eight weight, calcium intake, vitamin D intake, physical activity and sex) calcium intake and phosphorous intake remained as positive correlations (r = 0.557; $p < 0.006$ and r = 0.447; r = 0.032, respectively) in the patients group. In the control group, none of the correlations remained after further adjustment for potential confounding factors.

Participants were further classified based on their tertile of calcium intake (Table 5). Significant differences were found in the treatment group with respect to the QUS figures ($p < 0.001$). Between the lower and the higher tertile of calcium intake, the QUS was significantly greater in the group with greater calcium intake ($p < 0.001$) whereas no differences were found between the lower and the middle tertiles ($p > 0.005$). In the control group, there were no differences in the QUS figures between the groups when the groups were divided into tertile based on calcium intake (p = 0.927).

Nutrients **2015**, *7*, 9908–9917

Table 5. Quantitative ultrasound (QUS) figures based in the calcium intake tertile.

Tertile	Patients (n = 33)	p-Value	Control (n = 32)	p-Value
Lower	1815.45 ± 45.65		1906.45 ± 28.37	
Medium	1805.36 ± 74.90	0.699 [3]	1900.45 ± 41.45	0.606 [4]
Higher	1929.36 ± 55.03	<0.001 [1]	1902.00 ± 41.37	0.512 [2]

[1] Higher *vs.* lower tertile; [2] Higher *vs.* lower tertile; [3] Medium *vs.* lower tertile; [4] Medium *vs.* lower tertile.

We further compared the tertiles between groups. There were differences between participants in the lower and middle tertiles of calcium intake ($p < 0.0001$ and $p = 0.009$, respectively) whereas no significant differences between groups were found in the higher tertile of calcium intake ($p = 0.181$) (Table 6). After further adjustment for potential confounders (age, height, weight, vitamin D intake, physical activity and sex) differences remained significant between the lower and middle tertiles ($p = 0.001$ and $p < 0.0001$, respectively). No significant differences were found between patients and healthy controls in the higher tertile of calcium intake ($p = 0.217$) (Table 6).

Table 6. QUS figures based in the calcium intake tertile and between groups.

Tertile		Patients (n = 33)	Control (n = 32)	p-Value
Lower		1815.45 ± 45.65	1906.45 ± 28.37	<0.0001
	Adjusted [1]	1817.31 ± 12.63	1908.01 ± 11.03	0.001
Medium		1805.36 ± 74.90	1900.45 ± 41.45	0.009
	Adjusted [1]	1835.41 ± 19.34	1862.34 ± 17.93	<0.0001
Higher		1929.36 ± 55.03	1902.00 ± 41.37	0.181
	Adjusted [1]	1919.70 ± 22.62	1897.96 ± 22.62	0.489

[1] After further adjustment by potential confounding factors (age, height, weight, calcium intake, vitamin D intake, physical activity and sex) (Bootstrap ANCOVA test).

Similarly, participants were classified based on the tertile of vitamin D intake. Significant differences between groups were observed in the lower ($p = 0.037$), the middle ($p = 0.029$) and the higher tertile of vitamin D intake ($p = 0.019$) (Table 7) when adjusted by age, height, weight, calcium D intake, physical activity and sex. The QUS figures were always greater in the control group *vs.* the treatment group.

Table 7. QUS figures based in the vitamin D intake tertile and between groups.

Tertile		Patients (n = 33)	Control (n = 32)	p-Value
Lower	*Adjusted* [1]	1855.66 ± 18.48	1903.11 ± 16.51	0.037
Medium	*Adjusted* [1]	1900.88 ± 28.39	1850.61 ± 28.39	0.029
Higher	*Adjusted* [1]	1824.54 ± 23.50	1893.07 ± 21.43	0.019

[1] After further adjustment by potential confounding factors (age, height, weight, calcium intake, calcium intake, physical activity and sex) (Bootstrap ANCOVA test).

The main determinants of QUS were examined by multiple regression analysis. For the QUS, the variables used in the model as independent predictors were the following: duration of AED (patients group only), weight, height, age and daily intake of vitamin D, vitamin E, calcium, phosphorous, iron, zinc, proteins, fat, carbohydrates, kilocalories, iodine, magnesium, cupper, selenium and folic acid. Height and calcium intake were the variables that contributed significantly to QUS variance ($\beta = 0.052(0.013)$, $p = 0.001$ for calcium intake; $\beta = 208.57$ (46.08), $p < 0.0001$ for heigth) in the treatment group. In the control group, height was the only positive predictor ($\beta = 293.38(81.10)$, $p = 0.001$).

Nutrients **2015**, *7*, 9908–9917

4. Discussion

In the current study, there were significant reductions in QUS figures by the means of Ad-SoS in the patients treated with VPA compared with the control group. However, there were no significant differences in the several markers of bone metabolism tested. In support of our findings, a number of previous studies have found similar results measuring bone mineral density in pediatric patients using dual-energy X-ray absorptiometry (DXA). Kafali and colleagues [6] found decreased bone mineralization in children with epilepsy that were treated with VPA even though treatment was for a rather short time. Similarly, Sheth and colleagues [17] observed that valproate monotherapy but not carbamazepine therapy significantly reduced axial and appendicular bone mineral density in children with idiopathic epilepsy and that the treatment might also increase the patient's risk of osteoporotic fractures. However, Chou *et al.* observed that in 42 children with uncomplicated epilepsy who were treated with either carbamazepine and VPA monotherapy for more than 6 months, receiving carbarmazepine monotherapy had increased the frequency of lower bone density compared with children receiving VPA monotherapy [18]. Conversely, recent data in a cohort of 32 pediatric patients (aged 8.6 ± 4.6 years) showed that there was no considerable bone loss in patients receiving long-term anticonvulsant medication, even after two years of treatment [19].

Phalangeal QUS may be a useful method to assess bone quality and fracture risk in children and adolescents with bone and mineral disorders [12,20,21]. Using QUS, similar results as those previously described using DXA have been found in adults [13,14]. Indeed, QUS has been proposed to have a putative role in monitoring bone loss in epileptic patients and in guiding suitable preventive therapy [14]. However, there is a lack in studies with respect to addressing the use of QUS techniques in children receiving anticonvulsant therapy [22].

Although multiple mechanisms have been postulated to support the association between antiepileptic drugs and bone disease, including histologic, radiographic, and biochemical evidence [23,24], no single mechanism explains all the findings. There is, however, a mechanism that has been proposed to be a key event in the association between anticonvulsants and the lack of bone mass: antiepileptic drugs may interfere with intestinal absorption of calcium, which can lead to hypocalcemia and feedback hypersecretion of PTH [17,23–25]. We have not observed differences in the plasma levels of calcium and PTH between patients and controls in a manner similar to previously described results [6,26,27]. Our data support previous observations from Tsukahara and colleagues, as they described that dietary calcium intake in the osteopenic patients was significantly less than the dietary calcium intake of the non-osteopenic patients [27]. These results indicate that simultaneous supplementation with oral calcium and 25-OHvit D is effective in preventing the development of biochemical changes that indicate predisposition to the development of rickets or osteomalacia in children [28].

In pediatric patients with cerebral palsy it has been described that QUS measurements might be altered due to hand griposis [29]. Thus, if only Ad-SoS is employed to estimate bone strength as it is strictly dependent on the thickness of the soft tissue surrounding the phalanges, Ad-SoS measurements could lead to an underestimation of bone quality in obese subjects and to an apparently better bone status in thin individuals. The soft tissue thickness effect is well known and described [30–33]. We have not found differences in the BMI Z-score of patients and controls and both Ad-SoS and BTT measurements were higher in the control group. As BTT is largely independent of soft tissue bias in the phalanges of the hand [23] and low values of Ad-SoS are associated with a reduced BMD assessed by DXA [20,34] we think that our data based in the QUS figures confirm a worst bone quality in pediatric patients undergoing AED.

Recent data have also indicated that in children with epilepsy receiving antiepileptic drugs, one of the main determinants of normal BMD is the absence of vitamin D deficiency [35]. We did not observe any case of vitamin D deficiency, but the QUS technique was able to detect bone mass differences between the groups. Most patients in our study were ambulant and the sunlight exposure

in our area is one of the greatest in Spain [36], so vitamin D deficiency could not be a key determinant of bone mass in Spanish children.

We recognize several limitations in our study: (i) the main limitation of our study was its relatively small population; (ii) the second limitation was that this was a cross-sectional study, and basal QUS values were not available; (iii) the third limitation was a lack of control of sun exposure that might have led to an underestimation of the potential role of vitamin D in the results presented.

Conversely, our study has several strengths: (i) our study added to the limited knowledge with respect to the putative use of QUS techniques in pediatric populations undergoing anticonvulsant therapy; (ii) we controlled our analysis using a number of confounding factors that have not been addressed in previous studies, particularly the physical activity and dietary factors of the patients.

5. Conclusions

In conclusion, our study shows that anticonvulsant therapy with VPA may lead to low bone mass in children and that an adequate intake of calcium might counteract such deleterious effects. In our patient population, we have shown that changes in bone health may be adequately addressed through the use of quantitative ultrasound of the phalanges, which is a technique that is portable and uses ionizing radiation-free equipment. Additional research is needed to clarify the effects of calcium and/or dairy products on low bone mass detected in pediatric patients under AED treatment and to elucidate potential biological mechanisms.

Author Contributions: J.M.M. and J.D.P.-Z. conceived and designed the experiments; V.V., P.B, R.G.-B, C.C-F., J.M.L.-G. and R.R.-M. performed the experiments; J.M.M., V.V. and J.D.P.-Z. analyzed the data; J.M.M. wrote the paper.

Conflicts of Interest: The authors declare no conflict of interest.

References

1. Fitzpatrick, L.A. Pathophysiology of bone loss in patients receiving anticonvulsant therapy. *Epilepsy Behav.* **2004**, *5*, S3–S15. [CrossRef] [PubMed]
2. Christiansen, C.; Rodbro, P.; Lund, M. Incidence of anticonvulsant osteomalacia and effect of vitamin D: Controlled therapeutic trial. *Br. Med. J.* **1973**, *4*, 695–701. [CrossRef] [PubMed]
3. Richens, A.; Rowe, D.J. Disturbance of calcium metabolism by anticonvulsant drugs. *Br. Med. J.* **1970**, *4*, 73–76. [CrossRef] [PubMed]
4. Tolman, K.G.; Jubiz, W.; Sannella, J.J.; Madsen, J.A.; Belsey, R.E.; Goldsmith, R.S.; Freston, J.W. Osteomalacia associated with anticonvulsant drug therapy in mentally retarded children. *Pediatrics* **1975**, *56*, 45–50. [PubMed]
5. Jekovec-Vrhovsek, M.; Kocijancic, A.; Prezelj, J. Quantitative ultrasound of the calcaneus in children and young adults with severe cerebral palsy. *Dev. Med. Child Neurol.* **2005**, *47*, 696–698. [CrossRef] [PubMed]
6. Kafali, G.; Erselcan, T.; Tanzer, F. Effect of antiepileptic drugs on bone mineral density in children between ages 6 and 12 years. *Clin. Pediatr. (Phila)* **1999**, *38*, 93–98. [CrossRef] [PubMed]
7. Cadossi, R.; Canè, V. Pathways of transmission of ultrasound energy through the distal metaphysis of the second phalanx of pigs: An *in vitro* study. *Osteoporos Int.* **1996**, *6*, 196–206. [CrossRef] [PubMed]
8. Barkmann, R.; Rohrschneider, W.; Vierling, M.; Tröger, J.; de, T.F.; Cadossi, R.; Heller, M.; Glüer, C.C. German pediatric reference data for quantitative transverse transmission ultrasound of finger phalanges. *Osteoporos Int.* **2002**, *13*, 55–61. [CrossRef] [PubMed]
9. De Onis, M.; Onyango, A.W.; Borghi, E.; Siyam, A.; Nishida, C.; Siekmann, J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull. World Health Organ.* **2007**, *85*, 660–667. [CrossRef] [PubMed]
10. Calderon-Garcia, J.F.; Moran, J.M.; Roncero-Martin, R.; Rey-Sanchez, P.; Rodriguez-Velasco, F.J.; Pedrera-Zamorano, J.D. Dietary habits, nutrients and bone mass in Spanish premenopausal women: The contribution of fish to better bone health. *Nutrients* **2013**, *5*, 10–22. [CrossRef] [PubMed]

11. Pedrera, J.D.; Canal, M.L.; Postigo, S.; Lavado, J.; Hernandez, E.R.; Rico, H. Phalangeal bone ultrasound and its possible correlation with nutrient in an area of high protein intake. *Ann. Nutr. Metab.* **2001**, *45*, 86–90. [CrossRef] [PubMed]
12. Pedrera, J.D.; Lopez, M.J.; Canal, M.L.; Costa, C.; Manas, P.; Hernandez, E.R.; Rico, H. Quantitative phalangeal bone ultrasound is normal after long-term gluten-free diet in young coeliac patients. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **2001**, *13*, 1169–1173. [CrossRef] [PubMed]
13. Pedrera, J.D.; Canal, M.L.; Carvajal, J.; Postigo, S.; Villa, L.F.; Hernandez, E.R.; Rico, H. Influence of vitamin D administration on bone ultrasound measurements in patients on anticonvulsant therapy. *Eur. J. Clin. Investig.* **2000**, *30*, 895–899. [CrossRef] [PubMed]
14. Pluskiewicz, W.; Nowakowska, J. Bone status after long-term anticonvulsant therapy in epileptic patients: Evaluation using quantitative ultrasound of calcaneus and phalanges. *Ultrasound Med. Biol.* **1997**, *23*, 553–558. [CrossRef]
15. Pakarinen, M.; Raitanen, J.; Kaaja, R.; Luoto, R. Secular trend in the menopausal age in Finland 1997–2007 and correlation with socioeconomic, reproductive and lifestyle factors. *Maturitas* **2010**, *66*, 417–422. [CrossRef] [PubMed]
16. Calderon-Garcia, J.F.; Lavado-Garcia, J.M.; Martin, R.R.; Moran, J.M.; Canal-Macias, M.L.; Pedrera-Zamorano, J.D. Bone ultrasound and physical activity in postmenopausal Spanish women. *Biol. Res. Nurs.* **2013**, *15*, 416–421. [CrossRef] [PubMed]
17. Sheth, R.D. Metabolic concerns associated with antiepileptic medications. *Neurology* **2004**, *63*, S24–S29. [CrossRef] [PubMed]
18. Chou, I.J.; Lin, K.L.; Wang, H.S.; Wang, C.J. Evaluation of bone mineral density in children receiving carbamazepine or valproate monotherapy. *Acta Paediatr. Taiwan* **2007**, *48*, 317–322. [PubMed]
19. Serin, H.M.; Koc, Z.P.; Temelli, B.; Esen, I. The bone mineral content alterations in pediatric patients medicated with levetiracetam, valproic acid, and carbamazepine. *Epilepsy Behav.* **2015**, *51*, 221–224. [CrossRef] [PubMed]
20. Baroncelli, G.I.; Federico, G.; Bertelloni, S.; Sodini, F.; de, T.F.; Cadossi, R.; Saggese, G. Assessment of bone quality by quantitative ultrasound of proximal phalanges of the hand and fracture rate in children and adolescents with bone and mineral disorders. *Pediatr. Res.* **2003**, *54*, 125–136. [CrossRef] [PubMed]
21. Lopez-Rodriguez, M.J.; Lavado-Garcia, J.M.; Canal-Macias, M.L.; Calderon-Garcia, J.F.; Moran, J.M.; Pedrera-Zamorano, J.D. Quantitative ultrasound in Spanish children and young adults with cystic fibrosis. *Biol. Res. Nurs.* **2013**, *15*, 280–284. [CrossRef] [PubMed]
22. Song, X.Q.; Wang, Z.P.; Bao, K.R.; Zhang, J.M.; Wu, J.; Yan, C.H.; Shen, X.M. Effect of carbamazepine and valproate on bone metabolism in children with epilepsy. *Chin. J. Pediatr.* **2005**, *43*, 728–732.
23. Pack, A.M. The Association between Antiepileptic Drugs and Bone Disease. *Epilepsy Curr.* **2003**, *3*, 91–95. [CrossRef] [PubMed]
24. Pack, A.M.; Gidal, B.; Vazquez, B. Bone disease associated with antiepileptic drugs. *Cleve Clin. J. Med.* **2004**, *71*, S42–S48. [CrossRef] [PubMed]
25. Ali, I.I.; Schuh, L.; Barkley, G.L.; Gates, J.R. Antiepileptic drugs and reduced bone mineral density. *Epilepsy Behav.* **2004**, *5*, 296–300. [CrossRef] [PubMed]
26. Caksen, H.; Dulger, H.; Cesur, Y.; Odabas, D.; Tuncer, O.; Atas, B. No effect of long-term valproate therapy on thyroid and parathyroid functions in children. *Int. J. Neurosci.* **2002**, *112*, 1371–1374. [CrossRef] [PubMed]
27. Tsukahara, H.; Kimura, K.; Todoroki, Y.; Ohshima, Y.; Hiraoka, M.; Shigematsu, Y.; Tsukahara, Y.; Miura, M.; Mayumi, M. Bone mineral status in ambulatory pediatric patients on long-term anti-epileptic drug therapy. *Pediatr. Int.* **2002**, *44*, 247–253. [CrossRef] [PubMed]
28. Krishnamoorthy, G.; Karande, S.; Ahire, N.; Mathew, L.; Kulkarni, M. Bone metabolism alteration on antiepileptic drug therapy. *Indian J. Pediatr.* **2009**, *76*, 377–383. [CrossRef] [PubMed]
29. Baroncelli, G.I.; Battini, R.; Bertelloni, S.; Brunori, E.; de Terlizzi, F.; Vierucci, F.; Cipriani, P.; Cioni, G.; Saggese, G. Analysis of quantitative ultrasound graphic trace and derived variables assessed at proximal phalanges of the hand in healthy subjects and in patients with cerebral palsy or juvenile idiopathic arthritis. A pilot study. *Bone* **2010**, *46*, 182–189. [CrossRef] [PubMed]

Nutrients **2015**, *7*, 9908–9917

30. Guglielmi, G.; de Terlizzi, F.; Scalzo, G.; Battista, C.; Scillitani, A. Cortical thickness and medullary canal dimensions of the bone phalanx are predicted by quantitative ultrasound parameters. *J. Clin. Densitom.* **2010**, *13*, 219–227. [CrossRef] [PubMed]
31. Porta, F.; Spada, M.; Lala, R.; Mussa, A. Phalangeal quantitative ultrasound in children with phenylketonuria: A pilot study. *Ultrasound Med. Biol.* **2008**, *34*, 1049–1052. [CrossRef] [PubMed]
32. Mussa, A.; Repici, M.; Fiore, L.; Tuli, G.; Porta, F.; Matarazzo, P. Bone quantitative ultrasound in congenital and acquired childhood multiple pituitary failure. *Ultrasound Med. Biol.* **2010**, *36*, 726–732. [CrossRef] [PubMed]
33. Mussa, A.; Porta, F.; Gianoglio, B.; Gaido, M.; Nicolosi, M.G.; De Terlizzi, F.; de Sanctis, C.; Coppo, R. Bone alterations in children and young adults with renal transplant assessed by phalangeal quantitative ultrasound. *Am. J. Kidney Dis.* **2007**, *50*, 441–449. [CrossRef] [PubMed]
34. Pluskiewicz, W.; Adamczyk, P.; Drozdzowska, B.; Szprynger, K.; Szczepanska, M.; Halaba, Z.; Karasek, D. Skeletal status in children, adolescents and young adults with end-stage renal failure treated with hemo- or peritoneal dialysis. *Osteoporos Int.* **2002**, *13*, 353–357. [CrossRef] [PubMed]
35. Vestergaard, P. Effects of antiepileptic drugs on bone health and growth potential in children with epilepsy. *Paediatr. Drugs* **2015**, *17*, 141–150. [CrossRef] [PubMed]
36. Moran, J.M.; Lopez-Arza, L.G.; Lavado-Garcia, J.M.; Pedrera-Canal, M.; Rey-Sanchez, P.; Rodriguez-Velasco, F.J.; Fernandez, P.; Pedrera-Zamorano, J.D. Hormonal relationships to bone mass in elderly Spanish men as influenced by dietary calcium and vitamin D. *Nutrients* **2013**, *5*, 4924–4937. [CrossRef] [PubMed]

© 2015 by the authors; licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons by Attribution (CC-BY) license (http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).

PUBLICACIÓN Nº2

Presentación de la publicación:

- Título: Body composition and bioelectrical impedance vector analysis in children on valproate treatment: a pilot study

- Autores: Patricia Barros García; Jesús Mª Lavado-García; José Mª Morán García; Olga Leal-Hernández; Mª Luz Canal-Macías; Ignacio Aliaga; Juan Diego Pedrera Zamorano.

- Filiación: Grupo de investigación de enfermedades metabólicas óseas. Escuela de Enfermería y Terapia Ocupacional, Universidad de Extremadura, Cáceres.

- Revista: Investigación Clínica Vol. 60, No.2, junio de 2019.

- Volumen: 2019. **Número:** 60 (2).

- Año de publicación: 2019.

Informe

El trabajo titulado *"Body composition and bioelectrical impedance vector analysis in children on valproate treatment: a pilot study"* ha sido aceptado para su publicación en la revista *Investigación Clínica. Actualmente dicha revista se encuentra indexada en numerosas bases de datos de referencia, entre las que destacamos:*

- - Index Medicus
- - MEDLINE
- - Science Citation Index Expanded (USA)
- - EMBASE
- - Scopus
- - Tropical Diseases Bulletin y Global Health (UK)
- - Biblioteca Regional de Medicina
- - BIREME (Brasil)
- - Ulrich's Periodicals, Journal Citation Reports (USA)
- - Index Copernicus (Polonia)
- - SIIEC Data Bases
- - SciELO (www.Scielo.org.ve)

Respecto del.Journal Citation Report, los últimos datos indican que la revista ocupa la posición 19 en el área de Medicina (miscelánea), equivalente a un cuarto cuartil (Q4). El índice de impacto de la revista en el área es de 0.318. El índice de impacto a 5 años es de 0.406.

Contribución del doctorando:

El doctorando ha participado activamente en el diseño del estudio, la adquisición y procesamiento de los datos y en el análisis de los mismos. El doctorando redactó el manuscrito.

Contribución de los coautores:

José M. Morán y Juan D. Pedrera-Zamorano contribuyeron al diseño del estudio. Jesús Mª Lavado-García, Olga Leal-Hernández, Mª Luz Canal-Macías e

Ignacio Aliaga contribuyeron a la adquisición y procesamiento de los datos. José M. Morán y Juan D. Pedrera-Zamorano participaron en el análisis de los datos. Todos los coautores han leído y comentado activamente el manuscrito y aprobaron la versión final del mismo.

El trabajo presentado no será utilizado como contribución a ningún otro proyecto de Tesis Doctoral en este u otro programa de doctorado.

Fdo. El Director de la Tesis.

D. Juan D. Pedrera Zamorano.

Resumen en Castellano:

Composición corporal y análisis vectorial de bioimpedancia en niños en tratamiento con valproico: estudio piloto.

El tratamiento con ácido valproico (VPA) ha sido frecuentemente relacionado con un incremento significativo del peso corporal, así como con diversos trastornos metabólicos; sin embargo, existen pocos estudios publicados de evaluación de composición corporal en pacientes epilépticos. Nuestro objetivo fue valorar los cambios en la composición corporal en pacientes pediátricos epilépticos en tratamiento con VPA. Para ello se realizó un estudio observacional, transversal, incluyendo a veintiocho pacientes epilépticos con edades comprendidas entre 3 y 14 años, en tratamiento con VPA durante al menos 6 meses. Como controles sanos fueron incluidos 28 niños, reclutados en un patrón de 1:1 por edad, sexo e índice de masa corporal. El estudio de composición corporal se determinó por bioimpedancia (BIA). Se calcularon las ecuaciones de predicción de BIA, el ángulo de fase (PA) y el análisis vectorial de bioimpedancia (BIVA). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la composición corporal determinada por las ecuaciones de BIA, PA y BIVA entre los pacientes epilépticos tratados con VPA y los niños sanos. Aunque los resultados de este estudio no muestran diferencias significativas, se observó una tendencia hacia un mayor porcentaje de masa grasa en los niños tratados con VPA. Dado que BIA y BIVA pueden detectar alteraciones precoces en los compartimientos corporales, sería recomendable realizar una evaluación y seguimiento en los pacientes epilépticos en tratamiento con VPA, con el fin de detectar cambios antes de que pudieran aparecer potenciales complicaciones. Sería necesario aumentar el tamaño de la muestra en el futuro.

Copia de la Publicación:

Revista

Investigación Clínica

"Dr. Américo Negrette"

CONSTANCIA

Por la presente se hace constar que el Trabajo titulado

Body composition and bioelectrical impedance vector analysis in children on valproate treatment: a pilot study.

(Code 1875)

cuyos autores son

Patricia BARROS GARCÍA, Jesús Mª LAVADO-GARCÍA, José Mª MORÁN, Olga LEAL-HERNÁNDEZ, Maria L CANAL-MACÍAS, Ignacio ALIAGA y Juan D PEDRERA-ZAMORANO.

ha sido aceptado para su publicación en el Vol. 60, No.2, junio de 2019.

A los nueve días del mes de abril de dos mil diecinueve.

Dra. Elena Ryder

Editora, Investigación Clínica

Instituto de Investigaciones Clínicas "Dr. Américo Negrette" - Facultad de Medicina - Universidad del Zulia Maracaibo – Venezuela. Teléfono: (58) 414-630-5451.

Correo electrónico: riclinicas@gmail.com; elenaryder@gmail.com

Body composition and bioelectrical impedance vector analysis in children on valproate treatment: a pilot study.

Key words: epilepsy, pediatrics, valproic acid, body composition, bioimpedance, BIVA.

Abstract. Valproate treatment seems to be associated with significant weight gain and related metabolic disorders; however, body composition assessment among epileptic patients has not been frequently reported. We aimed to evaluate valproic acid-associated changes in body composition in pediatric epileptic patients. Twenty eight epileptic children aged from 3-14 years, receiving valproic acid (VPA) therapy for at least 6 months were included in this pilot cross sectional study. A control group was matched in a 1:1 pattern by age, sex, and BMI. Body composition was measured by bioimpedance (BIA). Prediction BIA-equations, Phase Angle (PA) and Bioimpedance Vector Analysis (BIVA) were calculated. We did not find statistically significant differences in body composition determined by BIA equations, PA and BIVA among pediatric epileptic patients treated with VPA and healthy children. Although the results of this study show no statistically significant differences, there was a trend toward higher body fat mass in VPA treated children. Since BIA and BIVA may detect early changes in body compartments, it would be advisable to assess it in pre-therapy and monitoring of patients with epilepsy, in order to detect changes before adverse consequences could happen. It would be necessary to increase the sample size in the future.

INTRODUCTION

Chronic epilepsy and long-term use of antiepileptic drugs may be associated with adverse metabolic consequences, such as weight changes. In the last years, a growing body of literature indicates an association between valproic acid (VPA) therapy and weight gain (1-3). However, evidence regarding effects on body composition in epileptic patients is deficient (4). The pathophysiology of the weight gain remains uncertain. Decreased blood glucose level, impairment of beta-oxidation of fatty acids, and increased insulin levels are some of the possible mechanisms (1-5). Few studies indicated that epilepsy itself could also lead to weight gain (5). It has been reported that long-term kindled seizures induced higher serum concentrations of leptin and significant weight gain. Furthermore, people with epilepsy tend to be less physically active, have poorer self-esteem, and higher levels of anxiety and depression than the general population, which can result in increased weight (5). Even, certain epilepsy genetic syndromes are related to obesity (6-7).

Body mass index (BMI) is commonly used to classify overweight and obesity. However, BMI cannot distinguish between weight change due to a variation in fat mass, lean mass or water (8). Estimation of body composition may detect early changes in body compartments. Body compartments can be predicted and analyzed using bioimpedance measurement techniques and equations. Bioelectrical impedance analysis (BIA) is a simple method of estimating body composition (9). Body composition measured by BIA has been reported both in Spanish adults (10) and children (11). Many BIA prediction equations have been proposed to estimate total body water (TBW), fat free mass (FFM) and fat mass (FM) as a function of impedance, weight, height, sex, and age (12, 13). Recommended equations are shown in table I (13-19). These equations

make predictions of body compartments in subjects with fixed and normal 73% hydration of soft tissues. In abnormal hydration conditions, these algorithms can produce biased estimates of body compartments. The use of raw bioelectrical impedance measurements may be useful in situations in which BIA assumptions are not valid. They can be expressed as a ratio (phase angle) or as a plot (bioelectrical impedance vector analysis) (20,21).

The aim of this study was to evaluate VPA-associated body composition changes in pediatric epileptic patients and to compare them with healthy children.

PATIENTS AND METHODS

The present cross-sectional study included ambulatory Caucasian children of both genders, aged, 3 to 14 years old. Participants were recruited from a clinical convenience sample. All of the subjects resided in the health district of the province of Cáceres, Spain. Parental consent and the child's assent were required from all subjects. The Office for Protection against Research Risks of the University of Extremadura approved the study.

Cases: Children clinically diagnosed with epilepsy, receiving VPA as monotherapy for at least 6 months. The participants were recruited from the Neuropediatric Department of San Pedro de Alcántara Hospital in Cáceres, Spain. The diagnosis of epilepsy was based on the International League Against Epilepsy criteria (22). A total of 60 patients with epilepsy were screened for enrolment. Those who were receiving another treatment, children diagnosed with cerebral palsy or feeding disorders were excluded from the study. Thirty-two subjects did not meet the eligibility criteria, and a total of 28 were finally enrolled in the study.

Control Group: 28 healthy children aged between 3–14 years were enrolled control group. They were age, gender and BMI matched (1:1). They were recruited from a previous study released in a total of 245 healthy children, aged 3-16 years, attending primary schools in the Health district of Cáceres, Spain.

A complete medical history and a physical examination were performed before each candidate was included in the study. Nutrient intake was quantified by using dietary scales, measuring cups and spoons, as previously described elsewhere, based on 7 days of dietary records (23-25). Physical activity status was assessed on the answer to the following question: "How much do you exercise or physically exert yourself in your leisure time?" The categories were: nonambulation; sedentary (reading, watching television); moderate (walking, cycling and exercising in other ways for at least 4 hours per week); active (fitness-improving sport at least three times per week); and competitive sport (26). None of the participants chose competitive sport.

A trained anthropometrist used standard techniques to take anthropometric measurements for all of the children. We calculated body mass index (weight/height^2) and used the World Health Organization reference to estimate age- and sex-specific BMI z-scores (27, 28).

Body composition was measured by bioelectrical impedance using a Holtain body composition analyzer (Holtain Ltd). It was determined by single and multiple-frequency BIA. BIA was made according to standard protocol. TBW, FFM and FM were calculated from BIA measurements and anthropometric variables with specific BIA recommended equations (table I) (13-19). TBW was also obtained from FFM using a hydration fraction of 0.732 ml/g (14, 29). Body fat content was determined from predicted FFM and body weight (FM=body weight-FFM; body fat %=FM/body weight) and also with recommended equations (table I) (13, 30).

TABLE I. BIA RECOMMENDED EQUATIONS.

	Reference	Equation
Total Body Water	Danford et al. (15) (5-10 y)	0.45 Ht^2/R50 + 0.11Wt + 1.84 R2 0.98 SEE 0.62 kg
	Kushner et al. (17) (0.02-67 y)	0.59 Ht^2/R50 + 0.065Wt + 0.04 R2 0.99 SEE 1.41 kg
	Bray et al. (14)	0.40x(Ht^2/R50)+ 0:148Wt - 3.32 *R*2 = 0.86
Fat Free Mass	Houtkooper et al. (13) (10-19 y)	0.61 (Ht^2/R50) + 0.25Wt + 1.31 R2 0.95 SEE 2.1 kg
	Easton et al. (30) (10-14 y)	0.52 (Ht^2/R50) + 0.28Wt + 3.25 R2 0.93 SEE 2.2 kg
	Deurenberg et al. (19) (7-15 y)	0.406 x10^4 (HT^2(m)/ R50) + 0.360Wt + 5.580HT (m) + +0.56 gender – 6.48 (Gender: female 0, male 1) R2 0.97 SEE 1.7 kg
	Ramírez et al. (29)	0.661 (Ht^2/R50) + 0.200Wt − 0.32
Percentage Body Fat Mass	Houtkooper et al. (13) (10-14 y)	-1.11 (Ht^2/R50) + 1.04Wt + 15.16 R2 0.74 SEE 4.2%
	Easton et al. (30) (11-17 y)	-1.00 (Ht^2/R50) + 1.03Wt + 12.04 R2 0.60 SEE 4.7%

Ht: height (cm); Wt: weight (kg); y: years; R50: resistance measured at 50 kHz (Ω); R2: correlation coefficient; SEE: standard estimation error.

Due to the possible lack of accuracy of BIA in clinical setting, phase angle (PA) and bioelectrical impedance vector analysis (BIVA) were also analyzed. PA was obtained from multiple-frequency BIA. Vector BIA was performed with BIVA software (31). We normalized resistance (R) and reactance (Xc) measurements to the height of the subjects and plotted individual vectors as a point on the RXc graph, according to the RXc graph method (32). The points were subsequently joined to form a tolerance ellipse, corresponding to the 95th percentile for the impedance vector distribution.

Normal distribution and homogeneity of variances were assessed using the Kolmogorov–Smirnov and Levene tests respectively. Variables were not normally distributed, thus, comparisons were performed with a non-parametric Mann-Whitney U test. Since the cases and control group were 1:1 matched, a Wilcoxon test was also performed. A minimum p-value of <0.05 was the necessary condition for statistical significance. All values were expressed as the median and interquartile range. These studies were performed using SPSS 21 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Hotelling's T2 test was performed for BIVA analysis. Separate 95% confidence ellipses correspond to statistically significant difference between mean vector displacements on the R-Xc plane ($p<0.05$), which is equivalent to a significant difference in R, Xc or both parameters. Mahalanobis D distance (D) among mean vectors was also calculated.

RESULTS

Twenty-eight epileptic children, 9 girls and 19 boys, aged from 3-14 years were enrolled in this study. All the patients were on treatment with VPA as monotherapy for at least 6 months, with a mean duration in treatment of 53 months. The 28 healthy children in the control group were matched by age, sex and BMI; therefore, there were

no significant differences in the demographics data between the epileptic children and the control group. There were also no statistical differences in the analysis by gender. Anthropometric characteristics are shown in table II.

Nutrient intake was quantified using a dietetic scale. There were no significant differences in kcal/kg/day and in macronutrients intakes between the groups studied (table III). Physical activity status assessment also showed no significance differences.

Body composition was determined by single and multiple-frequency BIA. Table IV shows the electrical bioimpedance data measured at 50 Hz frequency. There were no significant differences in body composition parameters between both groups ($p>0.05$). PA data did not either reflect statistically significant differences among epileptic children and control group (table IV). Body compartments were calculated by recommended prediction equations. Results are displayed on table V. No significant differences were found; neither in the whole sample nor in the analysis by gender.

Figure 1 shows the 95% confidence ellipses of the mean impedance vectors in cases and control group. The mean vector positions did not differ significantly among the studied groups. Statistical comparison of groups with Hotelling's T2 test, with the corresponding p value and Mahalanobis distance D was also analyzed. The 95% confidence ellipses did not differ significantly among epileptic patients and healthy children (Hotelling's T2 test= 3.9; $p =0.1558$) (Mahalanobis D=0.53).

TABLE II. ANTHROPOMETRIC CHARACTERISTICS

	Cases (n=28)	Controls (n=28)	
	Median (IQR)	**Median (IQR)**	**p**
Sex ratio (girls/boys)	9/19	9/19	0.61
Age (y)	8.15 (6.25-11)	7.50 (6.25-11)	0.80
Weight (kg)	31.25 (23.43-48.75)	32 (26.25-42.50)	0.96
Height (cm)	132.5 (118.08-148.75)	130 (125-147.25)	0.65
BMI (kg/m^2)	19.31 (16.08-22.85)	18.31 (16.12-21)	0.65
BMI z score	1.24 (0.17-2.58)	1.16 (0.31-1.79)	0.52

IQR: interquartile range. Y: years

TABLE III. NUTRIENTS INTAKE

	Cases (n=28)	Controls (n=28)	
	Median (IQR)	**Median (IQR)**	**p**
Kcal/day	2447.20 (1867.05-2930.53)	2220 (1795-2476.75)	0.12
Carbohydrates (g/d)	252.05 (193.52-305.80)	238 (193.42-291.30)	0.62
Fat (g/d)	116.17 (85.39-138.92)	98.58 (80.92-112.12)	0.08
Protein (g/d)	104.93 (78.15-131.80)	94.30 (80.28-112.57)	0.35

IQR: interquartile range; g/d: grams/day.

TABLE IV. BIOIMPEDANCE TOTAL DATA

	Cases (n=28)	Controls (n=28)	
	Median (IQR)	**Median (IQR)**	**p**
Impedance	716 (616- 794)	691 (655.75-722.25)	0.36
Reactance	90.5 (76.05-100.45)	92.2 (81.25-104.42)	0.50
Resistance	711 (619.25-787.75)	686 (649.00-717.00)	0.23
Phase Angle	7.60 (6-8.68)	7.75 (7-8.58)	0.43

IQR: interquartile range. Impedance, Reactance, Resistance and Phase Angle at 50Hz. Phase angle in degrees.

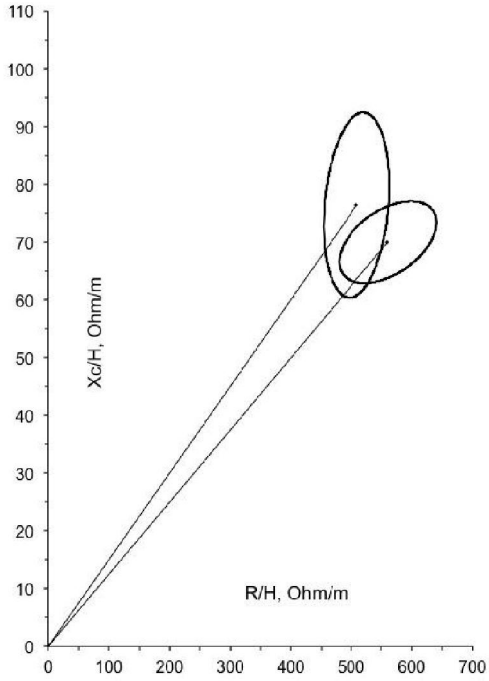
TABLE V. BODY COMPOSITION PARAMETERS DETERMINED BY BIA PREDICTION EQUATIONS.

		Cases (n=28)	Controls (n=28)	
	Reference	**Median (IQR)**	**Median (IQR.)**	**p-value**
Fat Free Mass (Kg)	Houtkooper (13)	26.15 (18.94-33.32)	24.93 (21.18-32.93)	0.60
	Easton (30)	26.68 (19.95-34.28)	25.69 (21.85-33.35)	0.66
	Deurenberg (19)	24.59(16.82-33.98)	23.87(19.10-31.68)	0.69
	Ramírez (29)	23.90 (17.01-30.50)	22.71 (19.46-30.52)	0.55
Fat Mass	Houtkooper (%) (13)	21.47 (18.31-26.21)	19.04 (16.34-23.84)	0.22
	Easton (%) (30)	21.60 (16.20-27.49)	18.44 (15.50-23.42)	0.32
	Deurenberg (Kg) (19)	9.95(5.79-14.60)	8.70(6.31-11.88)	0.51
	Ramírez (Kg) (29)	10.77 (5.19-16.95)	8.52 (6.06-12.68)	0.49

		Cases (n=28)	Controls (n=28)	
	Reference	**Median (IQR)**	**Median (IQR.)**	**p-value**
Total Body Water (Kg)	Houtkooper (13)	19.14 (13.87-24.39)	18.25 (15.50-24.10)	0.60
	Eston (30)	19.53 (14.61-25.09)	18.81 (15.99-24.41)	0.66
	Deurenberg (19)	17.95(12.28-24.80)	17.43(13.94-23.12)	0.69
	Ramírez (30)	17.50 (12.45-22.33)	16.62 (14.24-22.34)	0.61
	Kushner (17)	17.34 (12.64-21.36)	16.70 (14.84-22.29)	0.54
	Danford (15)	17.33 (12.98-21.40)	16,57 (14.66-21.57)	0.57
	Bray (14)	19.00 (14.48-23.44)	18.25 (15.96-23.28)	0.63

M: Median; IQR: interquartile range.

Figure 1: Z-score graph. 95% confidence intervals of mean vectors in the two groups of children and reference values.



DISCUSSION

Weight gain is a common side effect associated with the use of anticonvulsant drugs such as VPA, carbamazepine, vigabatrin or gabapentin (4,5,33,34). VPA therapy and weight gain association have been frequently reported; however, this fact is not always observed (35). The exact mechanisms of weight gain in patients taking VPA remain to be established, although several potential mechanisms have been suggested: dysregulation of the hypothalamic system, valproate-induced hyperinsulinemia, valproate-induced hyperleptinemia, interaction between valproate and adiponectin, and influence of genetic factors on body weight during VPA therapy (33,34).

Studies about body composition in epileptic patients are scarce (4). Body composition assessment can detect early body compartments changes (9). BIA is a simple method of estimating body composition. Compared to BMI, anthropometric and skin fold methods, BIA offers trustable results about fatness across human tissues estimation (36).

In this study, we have compared body composition estimated by BIA among epileptic pediatric patients on VPA treatment and healthy children. Although there was a trend toward higher body fat mass in VPA treated children, no statistical differences between both groups were found.

At the time of the study, 40% of the sample was obese. We compared cases with controls matched by age, sex and BMI; therefore, no anthropometrical differences could be detected. Several researchers have investigated VPA and weight gain association in the pediatric population (2,3,33-40). Most of them do not have a BMI-matched control group, so their reported differences cannot be properly considered.

VPA-effects on weight gain can be observed within the first 3 months of treatment (3,40). In our study, children were on VPA monotherapy for at least 6 months, with a

median time of 44.5 months (range 21.5-72); hence, weight gain should have been detected.

Grosso et al (2) observed an increase BMI z-score among pediatric patients on VPA treatment, but the percentage of overweight patients detected in their series at the end of the study overlapped with those found in epidemiologic studies of healthy Italian children. Consequently, they could not rule out the possibility that a group of patients would have shown weight increased independently of VPA treatment.

Information about tissue hydration and integrity can be obtained from raw BIA measurements using two indicators, PA and BIVA. They are independent of regression equations or weight, and can be carried out in situations in which BIA assumptions are not valid (20,21). PA has been reported to be a parameter reflecting the body cell mass and a general health indicator (41). PA has been used as an indicator of nutritional status, considering that all membrane electrical properties are influenced by changes in cell mass (42,43). It is possible to distinguish between weight gain caused by an increase in body cell mass and that caused by edema, through analysis of changes in body weight and PA (44). To our knowledge, there are no Spanish reports where PA has been studied in children; therefore, no cutoff-PA values are available. Data published by Bosy-Westphal et al (45), found in a German Pediatric group aged 6 to 17 years old a PA mean of 5.14-6.09º in girls and 4.79-6.35º in boys. De Palo et al (46) reported in a group of Italian children a PA value from 4º at the age of 2 till 6.2º in 15 years old boys. We have analyzed PA in both groups of our study. The mean value in our study was 7.6º, which is higher than the above-mentioned data reported by German and Italian populations. This result can be interpreted as better nutritional status. In our study, we did not find statistical differences between PA values of cases and controls.

Piccoli et al established BIVA method to estimate the hydration status using height indexed resistance and reactance data (R-Xc graph) from bioimpedance measurements. BIVA can give a semi-quantitative evaluation of body composition from BIA measurements, once it combines information from fluids and soft tissues. Part of its prognostic power is derived from PA, but the additional information about tissue hydration could increase its usefulness in clinical practice (31,32,47,48). BIVA allows individual and group comparisons. It has shown its utility in situations in which fluid imbalances are present and BIA equations are not valid. It has also been useful as a prognostic tool in other clinical situations (20,21). Because vector distribution patterns differ between sex, race, ethnicity and are dependent on BMI and age, national reference distributions have been stratified (49). Redondo del Río et al have recently reported BIVA reference values in children and adolescents from Castilla y León, Spain (50). In our pilot study, BIVA data differ from these Spanish values in both groups. Redondo del Río et al reported BMI data slightly lower than ours, which might partially explain BIVA differences.

Regarding the limitations of the present study, its cross-sectional nature precludes definite conclusions and requires larger prospective studies. Moreover, the limited sample size could influence the results. We are aware that we have probably not reached a minimum statistical power to detect subtle FM differences between groups, thus we could be under a type II error frame.

In conclusion, since estimation of body composition may detect early changes in body compartments, it would be advisable to assess it in pre-therapy and monitoring of patients with epilepsy, in order to detect changes before adverse consequences could happen. The results of this study show no significant statistical differences in body composition among pediatric epileptic patients on VPA-treatment and healthy children,

although there was a trend toward higher body fat mass in VPA treated group. It would be necessary to increase the sample size in future studies to be able to detect more subtle differences, if present.

REFERENCES

1. **El-Khatib F, Rauchenzauner M, Lechleitner M, Hoppichler F, Naser A, Waldmann M, Trinka E, Unterberger I, Bauer G, Luef GJ**. Valproate, weight gain and carbohydrate craving: a gender study. Seizure 2007;16:226-232.

2. **Grosso S, Mostardini R, Piccini B, Balestri P.** Body mass index and serum lipid changes during treatment with valproic acid in children with epilepsy. Ann Pharmacother 2009;43:45-50.

3. **Verrotti A, D'Egidio C, Mohn A, Coppola G, Chiarelli F.** Weight gain following treatment with valproic acid: pathogenetic mechanisms and clinical implications. Obes Rev 2011;12:32-43.

4. **Sarangi SC, Tripathi M, Kakkar AK, Gupta YK.** Comparison of body composition in persons with epilepsy on conventional & new antiepileptic drugs. Indian J Med Res 2016;143:323-330.

5. **Hamed SA.** Antiepileptic drugs influences on body weight in people with epilepsy. Expert Rev Clin Pharmacol 2015;8:103-114.

6. **Howard GM, Radloff M, Sevier TL**. Epilepsy and sports participation. Curr Sports Med Rep 2004; 3:15-19.

7. **Ben-Menachem.** Weight issues for people with epilepsy. A review. Epilepsia 2007;48:42-45.

8. **Guida B., Pietrobelli A., Trio R., Laccetti R., Falconi C., Perrino N.R. et al.** Body mass index and bioelectrical vector distribution in 8-year-old children. Nutr Metab Cardiovasc Dis. 2008; 18: 133–141

9. **Khalil SF, Mohktar MS, Ibrahim F.** The theory and fundamentals of bioimpedance analysis in clinical status monitoring and diagnosis of diseases. Sensors (Basel) 2014;14:10895-10928.

10. **Pedrera-Zamorano JD, Roncero-Martin R, Lavado-Garcia JM, Calderon-Garcia JF, Rey-Sanchez P, Vera V, Martinez M, Moran JM**. Segmental fat-free and fat mass measurements by bioelectrical impedance analysis in 2,224 healthy Spanish women aged 18-85 years. Am J Hum Biol 2015;27:468-474.

11. **Lavado-Garcia JM, Calderon-Garcia JF, Moran JM, Canal-Macias ML, Rodriguez-Dominguez T, Pedrera-Zamorano JD.** Bone mass of Spanish school children: impact of anthropometric, dietary and body composition factors. J Bone Miner Metab 2012;30:193-201.

12. **Guo SS, Chumlea WC, Cockram DB.** Use of statistical methods to estimate body composition. Am J Clin Nutr 1996;64:428S-435.

13. **Houtkooper LB, Lohman TG, Going SB, Howell WH**. Why bioelectrical impedance analysis should be used for estimating adiposity. Am J Clin Nutr 1996;64:436-448.

14. **Bray GA, DeLany JP, Harsha DW, Volaufova J, Champagne CC**. Evaluation of body fat in fatter and leaner 10-y-old African American and white children: the Baton Rouge Children's Study. Am J Clin Nutr 2001;73:687-702.

15. **Danford LC, Schoeller DA, Kushner RF**. Comparison of two bioelectrical impedance analysis models for total body water measurement in children. Ann Hum Biol 1992;19:603-607.

16. **Hofsteenge GH, Chinapaw MJ, Weijs PJ.** Fat-free mass prediction equations for bioelectric impedance analysis compared to dual energy X-ray absorptiometry in obese adolescents: a validation study. BMC Pediatr 2015;15:158.

17. **Kushner RF, Schoeller DA, Fjeld CR, Danford L**. Is the impedance index (ht2/R) significant in predicting total body water? Am J Clin Nutr 1992;56:835-839.

18. **Marugan JM**. Valoración del estado nutricional. Pediatría Integral 2015;19:289.e1-289.e6.

19. **Weststrate JA, Deurenberg P.** Body composition in children: proposal for a method for calculating body fat percentage from total body density or skinfold-thickness measurements. Am J Clin Nutr 1989;50:1104-1115.

20. **Barbosa-Silva MC, Barros AJ**. Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: a new perspective on its use beyond body composition equations. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2005;8:311-317.

21. **Barbosa-Silva MC, Barros AJ, Wang J, Heymsfield SB, Pierson RN Jr**. Bioelectrical impedance analysis: population reference values for phase angle by age and sex. Am J Clin Nutr 2005;82:49-52.

22. **Engel J Jr, International League Against Epilepsy (ILAE)**. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. Epilepsia 2001;42:796-803.

23. **Calderon-Garcia JF, Moran JM, Roncero-Martin R, Rey-Sanchez P, Rodriguez-Velasco FJ, Pedrera-Zamorano JD**. Dietary habits, nutrients and bone mass in Spanish premenopausal women: the contribution of fish to better bone health. Nutrients 2012;5:10-22.

24. **Canal-Macias ML, Roncero-Martin R, Moran JM, Lavado-Garcia JM, Costa-Fernandez MdelC, Pedrera-Zamorano JD**. Increased bone mineral density is associated with breastfeeding history in premenopausal Spanish women. Arch Med Sci 2013;9:703-708.

25. **Pedrera-Zamorano JD, Lavado-Garcia JM, Roncero-Martin R, Calderon-Garcia JF, Rodriguez-Dominguez T, Canal-Macias ML**. Effect of beer drinking on ultrasound bone mass in women. Nutrition 2009;25:1057-1063.

26. **Calderon-Garcia JF, Lavado-Garcia JM, Martin RR, Moran JM, Canal-Macias ML, Pedrera-Zamorano JD**. Bone ultrasound and physical activity in postmenopausal Spanish women. Biol Res Nurs 2013;15:416-421.

27. **de Onis M, Garza C, Onyango AW, Martorell R.** WHO Child Growth Standards. Acta Paediatr Suppl 2006;450:1-101.

28. **de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J**. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. Bull World Health Organ 2007;85:660-667.

29. **Ramirez E, Valencia ME, Bourges H, Espinosa T, Moya-Camarena SY, Salazar G, Alemán-Mateo H.** Body composition prediction equations based on deuterium oxide dilution method in Mexican children: a national study. Eur J Clin Nutr 2012;66:1099-1103.

30. **Eston RG, Cruz A, Fu F, Fung LM**. Fat-free mass estimation by bioelectrical impedance and anthropometric techniques in Chinese children. J Sports Sci 1993;11:241-247.

31. **Piccoli A, Nescolarde LD, Rosell J**. Conventional and vectorial analysis of bioimpedance in clinical practice. Nefrologia 2002;22:228-238.

32. **Piccoli A, Rossi B, Pillon L, Bucciante G**. A new method for monitoring body fluid variation by bioimpedance analysis: the RXc graph. Kidney Int 1994;46:534-539.

33. **Rauchenzauner M, Haberlandt E, Scholl-Burgi S, Karall D, Schoenherr E, Tatarczyk T, Engl J, Laimer M, Luef G, Ebenbichler CF.** Effect of valproic acid treatment on body composition, leptin and the soluble leptin receptor in epileptic children. Epilepsy Res 2008;80:142-149.

34. **Rauchenzauner M, Griesmacher A, Tatarczyk T, Haberlandt E, Strasak A, Zimmerhackl LB, Falkensammer G, Luef G, Högler W.** Chronic antiepileptic monotherapy, bone metabolism, and body composition in non-institutionalized children. Dev Med Child Neurol 2010;52:283-288.

35. **Verrotti A, la Torre R, Trotta D, Mohn A, Chiarelli F**. Valproate-induced insulin resistance and obesity in children. Horm Res 2009;71:125-131.

36. **Heitmann BL**. Impedance: a valid method in assessment of body composition? Eur J Clin Nutr 1994;48:228-240.

37. **Aydin K, Serdaroglu A, Okuyaz C, Bideci A, Gucuyener K**. Serum insulin, leptin, and neuropeptide y levels in epileptic children treated with valproate. J Child Neurol 2005;20:848-851.

38. **Kanemura H, Sano F, Maeda Y, Sugita K, Aihara M**. Valproate sodium enhances body weight gain in patients with childhood epilepsy: a pathogenic mechanisms and open-label clinical trial of behavior therapy. Seizure 2012;21:496-500.

39. **Petty SJ, Kantor S, Lawrence KM, Berkovic SF, Collins M, Hill KD, Makovey J, Sambrook PN, O'Brien TJ, Wark JD.** Weight and fat distribution in patients taking valproate: a valproate-discordant gender-matched twin and sibling pair study. Epilepsia 2014;55:1551-1557.

40. **Biton V, Mirza W, Montouris G, Vuong A, Hammer AE, Barrett PS**. Weight change associated with valproate and lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy. Neurology 2001 23;56:172-177.

41. **Baumgartner RN, Chumlea WC, Roche AF**. Bioelectric impedance phase angle and body composition. Am J Clin Nutr 1988;48:16-23.

42. **Reis de Lima e Silva R, Porto Sabino Pinho C, Galvao Rodrigues I, Gildo de Moura Monteiro Junior J**. Phase angle as an indicator of nutritional status and prognosis in critically ill patients. Nutr Hosp 2014;31:1278-1285.

43. **Dauchet L, Amouyel P, Dallongeville J**. Fruit and vegetable consumption and risk of stroke: a meta-analysis of cohort studies. Neurology 2005;65:1193-1197.

44. **Nagano M, Suita S, Yamanouchi T**. The validity of bioelectrical impedance phase angle for nutritional assessment in children. J Pediatr Surg 2000;35:1035-1039.

45. **Bosy-Westphal A, Danielzik S, Dorhofer RP, Later W, Wiese S, Muller MJ**. Phase angle from bioelectrical impedance analysis: population reference values by age, sex, and body mass index. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2006;30:309-316.

46. **De Palo T, Messina G, Edefonti A, Perfumo F, Pisanello L, Peruzzi L, Di lorio B, Mignozzi M, Vienna A, Conti G, Penza R, Piccoli A.** Normal values of the bioelectrical impedance vector in childhood and puberty. Nutrition 2000;16:417-424.

47. **Piccoli A, Pillon L, Dumler F**. Impedance vector distribution by sex, race, body mass index, and age in the United States: standard reference intervals as bivariate Z scores. Nutrition 2002;18:153-167.

48. **Piccoli A, Fanos V, Peruzzi L, Schena S, Pizzini C, Borgione S, Bertino E, Chiaffoni G, Coppo R, Tatò L.** Reference values of the bioelectrical impedance vector in neonates in the first week after birth. Nutrition 2002;18:383-387.

49. **Bosy-Westphal A, Danielzik S, Dorhofer RP, Piccoli A, Muller MJ**. Patterns of bioelectrical impedance vector distribution by body mass index and age: implications for body-composition analysis. Am J Clin Nutr 2005;82:60-68.

50. **Redondo-Del-Rio MP, Camina-Martin MA, Marugan-de-Miguelsanz JM, de-Mateo-Silleras B**. Bioelectrical impedance vector reference values for assessing body composition in a Spanish child and adolescent population. Am J Hum Biol 2017;00:e22978.

NOTES

Ethics approval and consent to participate: this study has been performed in accordance with the Declaration of Helsinki. It was approved by the Office for Protection against Research Risks and ethics committee of the University of Extremadura reference number 106/2014 Parental written consent and the child's assent were obtained from all subjects.

Conflict of interest: The authors certify that there is no conflict of interest with any financial organization regarding the material discussed in the manuscript

VI.- DISCUSIÓN

El presente trabajo de tesis doctoral ha tenido como objetivo estudiar el efecto del tratamiento con fármacos antiepilépticos sobre la composición corporal y densidad de masa ósea en pacientes pediátricos. Para ello se han desarrollado dos estudios transversales de casos y controles analizando datos de pacientes pediátricos diagnosticados de epilepsia en tratamiento con FAEs, comparándolos con los obtenidos de niños sanos.

El objetivo del primer trabajo fue conocer el impacto del tratamiento con FAEs sobre la densidad de masa ósea en una población pediátrica. La infancia y la adolescencia son periodos cruciales para la adquisición de masa ósea, por lo que cualquier circunstancia que interfiera en este proceso determinará una disminución en el pico de masa ósea y una predisposición al desarrollo de osteoporosis en el adulto (Bustabad, 2014). Se han descrito numerosos factores que pueden influir negativamente en la mineralización ósea, entre los que se encuentra el consumo de FAEs.

En el primer estudio se seleccionaron 33 pacientes diagnosticados de epilepsia, 20 de sexo masculino y 13 femenino, con una edad media de 6.3±3.1 años. El tiempo medio de tratamiento con FAEs fue de 45 ± 29 meses. Un 72.7% recibían VPA en monoterapia y un 27.3% politerapia con dos o más FAEs. Los datos fueron comparados con los analizados en 32 niños sanos procedentes del mismo área de salud, 14 de sexo femenino y 18 masculino, con una edad media de 6.3±1.1 años. Se realizó antropometría y cálculo del índice de masa corporal a todos los participantes en el estudio. No existieron diferencias estadísticamente significativas en los datos antropométricos. Se formuló encuesta dietética y de actividad física, sin observarse diferencias en el aporte calórico diario ni en el nivel de actividad. Analizando la ingesta dietética por macronutrientes y micronutrientes, se observó un discreto mayor consumo de proteínas en el grupo control (p 0.045).

Se realizó hemograma y bioquímica sanguínea para la determinación plasmática de calcio, fósforo, PTH, vitamina D, fosfatasa alcalina total y ósea. No se detectó déficit de vitamina D en ninguno de los participantes en el estudio. Tampoco se encontraron diferencias estadísticamente significativas en los parámetros analíticos estudiados entre ambos grupos.

La densidad de masa ósea fue determinada mediante ultrasonido (QUS) medido en la falange proximal del segundo al quinto dedo de la mano no dominante. El

dispositivo de ultrasonido permitía la medición de la velocidad de transmisión de ultrasonidos amplitud-dependiente (Ad-Sos) en metros por segundo a través de la falange. Se detectaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos estudiados, siendo la densidad de masa ósea mayor en el grupo de control (p=0,003). Tras realizar el ajuste para despejar potenciales factores de confusión, tales como la edad, talla, peso, ingesta de calcio, ingesta de vitamina D, actividad física y género, las diferencias continuaron siendo estadísticamente significativas (p <0,0001).

Los participantes en el estudio fueron clasificados en función del tercil de ingesta de calcio. Los valores del QUS fueron significativamente superiores en el grupo con mayor consumo de calcio (p<0,001). No se encontraron diferencias entre los grupos de consumo medio y bajo de calcio (p>0,005). Comparando los terciles de ingesta de calcio entre los pacientes en tratamiento con FAEs y los controles, continuaron detectándose diferencias significativas entre aquellos situados en los terciles inferior y medio de ingesta de calcio (p <0,0001 y p = 0,009, respectivamente). Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre los grupos situados en el tercil superior de ingesta de calcio (p=0,181). Tras el ajuste adicional para posibles factores de confusión (edad, talla, peso, ingesta de vitamina D, actividad física y sexo), las diferencias persistieron significativas entre los terciles inferiores y medios (p=0,001 y p<0,0001, respectivamente), sin detectarse significación estadística entre los pacientes en tratamiento con FAEs y los controles situados en el tercil superior de ingesta de calcio (p=0,217). Del mismo modo, los participantes se clasificaron en función del tercil de la ingesta de vitamina D. Se encontró significación estadística en los 3 casos, siendo los valores del QUS siempre superiores en el grupo control (p=0,037 en el tercil de menor ingesta de vitamina D, p=0,029 en el medio y p=0,019 en el tercil superior). Las diferencias entre los grupos persistieron tras ajustar por edad, altura, peso, calcio, actividad física y género.

La duración del tratamiento con FAEs no se correlacionó con los valores de Ad-SoS (p=0.346) ni con el tiempo de transmisión ósea (BTT) (p=0.920).

Así pues, en nuestro estudio se detectó una disminución estadísticamente significativa en los valores de QUS por medio de Ad-SoS en los pacientes tratados con FAEs. Sin embargo, no se encontraron diferencias en los distintos marcadores séricos del metabolismo óseo analizados. Estos resultados son similares a los reportados en trabajos previos publicados en la literatura (Kafali, 1999; Sheth, 2004; Chou, 2007).

El QUS de falange es un método útil para evaluar la densidad de masa ósea y el riesgo de fracturas en niños y adolescentes (Pedrera, 2001; Baroncelli, 2005; López-Rodríguez, 2013). Los resultados obtenido con esta técnica son equivalentes a los descritos utilizando DXA (Pedrera, 2000). El QUS ha sido propuesto para la monitorización de la posible pérdida de masa ósea en pacientes epilépticos (Pluskiewicz, 1997); sin embargo, existen pocos trabajos sobre el uso del QUS en pacientes pediátricos en tratamiento anticomicial (Song, 2005).

La etiopatogenia de la pérdida de masa ósea en los pacientes en tratamiento con FAEs no está claramente establecida. Algunos FAEs pueden interferir en la absorción intestinal de calcio (Pack 2003, Ali 2004), condicionando una hipocalcemia e hipersecreción de PTH secundarias que podrían ser la causa de la osteopenia. En nuestro trabajo no hemos observado diferencias en los niveles plasmáticos de calcio y PTH entre los pacientes en tratamiento con FAEs y los controles.

Los resultados obtenidos en nuestro estudio apoyan las observaciones previas de Tsukahara y colaboradores, quienes describieron que la ingesta dietética de calcio en los pacientes osteopénicos era significativamente inferior que en los no osteopénicos (Tsukahara et al, 2002). Estos datos indican que la suplementación oral con calcio y vitamina D es eficaz para prevenir los cambios bioquímicos que conducen al desarrollo de osteomalacia o raquitismo en los niños.

Recientemente ha sido descrito que en niños en tratamiento con FAEs, uno de los principales determinantes para una DMO normal es la ausencia de deficiencia de vitamina D (Vestergaard, 2015). En nuestro estudio no se detectó déficit de vitamina D en ninguno de los participantes.

En conclusión, nuestro estudio muestra que la terapia anticonvulsiva puede producir una disminución en la DMO en los niños; no obstante, una adecuada ingesta de calcio permitiría evitar este efecto. Se necesitan más investigaciones para aclarar los efectos del calcio y/o productos lácteos sobre la baja masa ósea detectada en pacientes pediátricos bajo tratamiento con FAEs y elucidar los posibles mecanismos fisiopatológicos. Los cambios en la salud ósea pueden ser adecuadamente abordados mediante el uso del QUS de falange, técnica sencilla, portátil y libre de radiación ionizante.

El segundo trabajo se dirigió al estudio de la composición corporal analizada por BIA. El tratamiento con FAEs se ha relacionado con modificaciones en el peso corporal. El aumento de peso implica un riesgo de desarrollo de obesidad (Hamed, 2015; Aminzadeh, 2016), comorbilidad frecuentemente observada en niños epilépticos. Algunos estudios indican que la epilepsia en sí misma es causa de aumento de peso (Hafizi et al., 2017). La obesidad en pacientes epilépticos tiene aún mayor trascendencia debido a los cambios endocrinológicos asociados al consumo de algunos FAEs.

El IMC es el parámetro más utilizado para definir el sobrepeso y la obesidad; no obstante, es insuficiente para una correcta valoración del estado nutricional, ya que no determina la cantidad ni la distribución de la grasa corporal (Liu, et al. 2013). Diferentes trabajos han evaluado la utilidad del IMC, concluyendo en la necesidad del análisis de la composición corporal como instrumento imprescindible para la valoración nutricional y, en particular, de la obesidad. Sin embargo, existen pocos trabajos publicados sobre composición corporal en pacientes epilépticos.

El objetivo del segundo trabajo fue analizar el efecto del tratamiento con VPA sobre la composición corporal en un grupo de pacientes pediátricos. Para ello se seleccionaron 28 pacientes epilépticos, con edades comprendidas entre los 3 y los 14 años, sin otras comorbilidades asociadas, procedentes de la consulta de neuropediatría del Hospital San Pedro de Alcántara de Cáceres. Todos los pacientes recibían VPA en monoterapia por un periodo mínimo de 6 meses. Como grupo control se reclutaron niños sanos pareados por edad, sexo e IMC, por lo que no hubo diferencias antropométricas entre ambos grupos.

Se solicitó consentimiento informado y aceptación por parte de los participantes al estudio antes de su inclusión. Se realizó una detallada historia clínica y exploración física, incluyendo encuesta dietética de 7 días. El grado de actividad física se evaluó mediante una escala sencilla. No se detectaron diferencias significativas en el aporte calórico diario ni en el nivel de actividad entre los pacientes en tratamiento con VPA y los controles sanos.

El estudio de composición corporal fue analizado mediante BIA convencional en multifrecuencia (Holtain Ltd). La BIA convencional es un método sencillo de análisis de la composición corporal. Emplea ecuaciones validadas en individuos sanos (Kyle, 2004). Dado que con frecuencia se dan situaciones donde la validez de dichas

ecuaciones puede estar comprometida, existe una tendencia a emplear parámetros directos de la BIA, expresados como una relación, mediante el ángulo de fase, o como una gráfica con el BIVA (Piccoli, A. 2002; Barbosa-Silva, 2005). Ambos parámetros fueron analizados en nuestro trabajo.

El cálculo del ACT, MLG y MG se realizó empleando las ecuaciones de BIA recomendadas para la edad pediátrica (Bray, 2001; Danford, 1992; Hofsteenge, 2015; Houtkooper, 1996; Kushner, 1992; Marugan, 2015; Weststrate, 1989). Se determinó el ángulo de fase a 50 Hz. El análisis del vector de BIA se realizó con el software de BIVA (Piccoli, 1994). Los datos obtenidos fueron comparados con nuestra población de referencia.

No se encontraron diferencias significativas en la composición corporal determinada por las ecuaciones recomendadas de BIA. El análisis del PA y el BIVA tampoco detectó diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes tratados con VPA y los controles sanos. No obstante, se observó que los niños en tratamiento con VPA tenían un mayor porcentaje de masa grasa corporal que los controles sanos, aunque no alcanzó significación estadística.

En el momento del estudio, el 40% de nuestra muestra presentaba obesidad. Dado que el grupo control fue emparejado por edad, sexo e IMC, no existían diferencias antropométricas entre ambos grupos. Varios estudios han investigado el aumento de peso asociado al tratamiento con VPA en población pediátrica (Aydin, 2005; Grosso, 2009; Kanemura, 2012; Rauchenzauner, 2010; Verrotti, 2009). Sin embargo, en la mayoría de ellos el grupo control no había sido pareado por IMC, por lo que las diferencias encontradas podrían no estar evaluadas correctamente. Grosso et al observaron un incremento del z-score del IMC en los pacientes pediátricos en tratamiento con VPA, pero el porcentaje de sobrepeso observado en su serie al final del estudio se superpuso al encontrado en estudios epidemiológicos de niños sanos. Por tanto, no pudieron descartar la posibilidad de que un grupo de pacientes hubiera demostrado aumento de peso independientemente del tratamiento con VPA (Grosso et al., 2009).

Se ha descrito que el efecto del VPA sobre la ganancia de peso corporal en niños puede ser detectado a partir de las 12 semanas de tratamiento (Biton, 2001; Verrotti, 2011). Un criterio de inclusión del estudio era estar en tratamiento con VPA durante mínimo 6 meses, por lo que dicho efecto debería haberse observado.

Existen pocas publicaciones sobre el estudio de la composición corporal en pacientes epilépticos (Sarangi, S.C. 2016). Dado que la valoración de la composición corporal permite detectar cambios precoces en los distintos compartimentos corporales, sería recomendable su determinación tanto en la evaluación inicial como en el seguimiento de estos pacientes. Así pues, la valoración nutricional y la medición del peso corporal deben incluirse en la evaluación previa al inicio la terapia y durante el seguimiento de los pacientes con epilepsia, a fin de detectar cambios antes de que puedan ocurrir consecuencias graves. Un aumento o descenso de peso después de un mes de tratamiento debería condicionar el cambio de terapia.

VII.- CONCLUSIONES

Conclusiones:

1. La terapia anticonvulsiva puede provocar una pérdida de la DMO en los pacientes pediátricos; no obstante, una adecuada ingesta de calcio atenuaría este efecto.

2. La prevención y detección temprana de la enfermedad ósea relacionada con el consumo de FAEs permitirá disminuir su incidencia y realizar un tratamiento correcto, mejorando la calidad de vida de nuestros pacientes.

3. El QUS de falange, técnica sencilla, portátil y libre de radiación ionizante, permite evaluar cambios en la densidad de masa ósea.

4. La BIA permite detectar cambios precoces en la composición de los distintos compartimentos corporales.

5. Dada la tendencia al incremento de peso corporal descrita durante el tratamiento con determinados FAEs, aquellos fármacos que se hayan asociado a un aumento del mismo deberían evitarse en personas con sobrepeso, obesidad o riesgo para su desarrollo.

6. Se recomienda realizar una cuidadosa monitorización de la situación nutricional de los pacientes epilépticos, incluyendo el análisis de la composición corporal, junto con un correcto asesoramiento sobre la adaptación de un estilo de vida saludable, a fin de evitar o minimizar los posibles efectos deletéreos de los FAEs sobre la composición corporal.

VIII.-BIBLIOGRAFÍA

BIBLIOGRAFÍA:

Adachi JD, Adami S, Gehlbach S, Anderson FA, Boonen S, Chapurlat RD, et al. (2010). Impact of prevalent fractures on quality of life: baseline results from the global longitudinal study of osteoporosis in women. Mayo Clin Proc, 85(9), 806-15.

Alvero Cruz, J., & et al. (2009). Composición corporal en niños y adolescentes. Archivos De Medicina Del Deporte, XXVI (131), 228-237.

Aminzadeh, V.; Dalili,S.; Ashoorian,Y.; Kohmanaee,S.; Hassanzadeh Rad,A. (2016). Anthropometric Indices in Children With Refractory Epilepsy. Iran.J.Child.Neurol.

Andress DL, Ozuna J, Trischwell A. (2002). Antiepileptic drug induced bone loss in young male patients who have seizures. Arch Neurol, 59,781-786.

Ángela María Gutiérrez-Álvarez et al. (2008). Enfermedad ósea asociada al uso de antiepilépticos: la buscan los neurólogos? Acta Neurol Colomb, 24, 174-182.

Armijo JA, Herranz JL (2003). Fármacos antiepilépticos y anticonvulsivos. Farmacología Clínica, cuarta edición, pág. 517-542.

Arya, R., Gillespie, C. W., Cnaan, A., Devarajan, M., Clark, P., Shinnar, S., Childhood Absence Epilepsy Study Group. (2016). Obesity and overweight as CAE comorbidities and differential drug response modifiers. Neurology, 86(17), 1613-1621. doi:10.1212/WNL.0000000000002611 [doi]

Atilano-Carsi, X., Bajo, M. A., Del Peso, G., Sanchez, R., & Selgas, R. (2014). Normal values of bioimpedance vector in spanish population. [Vectores de impedancia bioelectrica de referencia para la poblacion espanola] Nutricion Hospitalaria, 31(3), 1336-1344. doi:10.3305/nh.2015.31.3.8128 [doi]

Aydin, K., Serdaroglu, A., Okuyaz, C., Bideci, A., & Gucuyener, K. (2005). Serum insulin, leptin, and neuropeptide y levels in epileptic children treated with valproate. Journal of Child Neurology, 20, (10), 848-851.

Babayigit A, Dirik E, Bober E. (2006). Adverse effects of antiepileptic drugs on bone mineral density. Pediatr Neurol;35, (3), 177-181.

Bachrach LK. Bone mineralization in childhood and adolescencen (1993). Curr Opin Pediatr; 5, 467-473.

Barbara Miziak et al. (2014). The problem of osteoporosis in epileptic patients taking antiepileptic drugs. Expert Opin. Drug Saf,13(7),935-946

Barbosa-Silva, M. C., & Barros, A. J. (2005). Bioelectrical impedance analysis in clinical practice: A new perspective on its use beyond body composition equations. Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care, 8(3), 311-317. doi:00075197-200505000-00012 [pii]

Barbosa-Silva, M. C., Barros, A. J., Wang, J., Heymsfield, S. B., & Pierson, R. N.,Jr. (2005). Bioelectrical impedance analysis: Population reference values for phase angle by age and sex. The American Journal of Clinical Nutrition, 82(1), 49-52. doi:82/1/49 [pii]

Barkmann R, Rohrschneider W, Vierling M, Tröger J, de TF, Cadossi R, et al. (2002). German pediatric reference data for quantitative transverse transmission ultrasound of finger phalanges. Osteoporos Int.,13, 55-61.

Baroncelli G, Bertelloni S, Sodini F, Saggese G. (2005) Osteoporosis in children and adolescents: etiology and management. Paediatr Drugs,7, 295-323.

Baroncelli GI, Federico G, Bertelloni S, de Terlizzi F, Cadossi R, Saggese G. (2001) Bone quality assessment by quantitative ultrasound of proximal phalanxes of the hand in healthy subjects aged 3—21 years. Pediatric Research, 49, 713—8.

Bauer S, Hofbauer LC, Rauner M, et al. (2013). Early detection of bone metabolism changes under different antiepileptic drugs (ED-BoM-AED)-- A prospective multicenter study. Epilepsy Res,106,417-22.

Baumgartner, R. N., Chumlea, W. C., & Roche, A. F. (1988). Bioelectric impedance phase angle and body composition. The American Journal of Clinical Nutrition, 48(1), 16-23.

Beerhorst K, Tan IY, De Krom M, et al. (2013). Antiepileptic drugs and high prevalence of low bone mineral density in a group of inpatients with chronic epilepsy. Acta Neurol Scand,128, 273-80.

Begley, C. E., Famulari, M., Annegers, J. F., Lairson, D. R., Reynolds, T. F., Coan, S., Rocca, W. A. (2000). The cost of epilepsy in the united states: An estimate from population-based clinical and survey data. Epilepsia, 41(3), 342-351.

Beniczky SA, Viken J, Jensen LT, Andersen NB. (2012). Bone mineral density in adult patients treated with various antiepileptic drugs. Seizure, 21,471-2.

Bianchi ML, Cimaz R, Bardare M, Zulian F, Lepore L, Boncompagni A, et al. (2000). Efficacy and safety of alendronate for the treatment of osteoporosis in diffuse connective tissue diseases in children: a prospective multicenter study. Arthritis Rheum.;43,1960-6.

Biton, V., Levisohn, P., Hoyler, S., Vuong, A., & Hammer, A. E. (2003). Lamotrigine versus valproate monotherapy-associated weight change in adolescents with

epilepsy: Results from a post hoc analysis of a randomized, double-blind clinical trial. Journal of Child Neurology, 18(2), 133-139.

Biton, V., Mirza, W., Montouris, G., Vuong, A., Hammer, A. E., & Barrett, P. S. (2001). Weight change associated with valproate and lamotrigine monotherapy in patients with epilepsy. Neurology, 56(2), 172-177.

Boluk A, Guzelipek M, Savli H, et al. (2004). The effect of valproate on bone mineral density in adult epileptic patienrs. Pharmacol Res; 50, 93-97.

Bonjour JP, Chevalley T, Ammann P, Slosman D, Rizzoli R. (2001) Gain in bone mineral mass in prepubertal girls 3.5 years after discontinuation of calcium supplementation: a follow-up study. Lancet, 358,1208-12

Bosy-Westphal, A., Danielzik, S., Dorhofer, R. P., Later, W., Wiese, S., & Muller, M. J. (2006). Phase angle from bioelectrical impedance analysis: Population reference values by age, sex, and body mass index. JPEN.Journal of Parenteral and Enteral Nutrition, 30(4), 309-316. doi:30/4/309 [pii]

Bosy-Westphal, A., Danielzik, S., Dorhofer, R. P., Piccoli, A., & Muller, M. J. (2005). Patterns of bioelectrical impedance vector distribution by body mass index and age: Implications for body-composition analysis. The American Journal of Clinical Nutrition, 82(1), 60-68. doi:82/1/60 [pii]

Bray, G. A., DeLany, J. P., Harsha, D. W., Volaufova, J., & Champagne, C. C. (2001). Evaluation of body fat in fatter and leaner 10-y-old african american and white children: The baton rouge children's study. The American Journal of Clinical Nutrition, 73(4), 687-702.

Brazier JE, Green C & Kanis JA. (2002). A systematic review of health state utility values for osteoporosis-related conditions. Osteoporos Int, 13(10), 768-776.

Bustabad S. (2014) Osteoporosis infantil. Protoc diagn ter pediatr,1, 197-201

Calderon-Garcia, J. F., Lavado-Garcia, J. M., Martin, R. R., Moran, J. M., Canal-Macias, M. L., & Pedrera-Zamorano, J. D. (2013). Bone ultrasound and physical activity in postmenopausal spanish women. Biological Research for Nursing, 15(4), 416-421. doi:10.1177/1099800412459800 [doi]

Calvo MS, Eyre DR, Gundberg CM. (1996) Molecular basis and clinical application of biological markers of bone turnover. Endocr Rev; 17, 333-68.

Carmona-Vazquez, C. R., Ruiz-Garcia, M., Pena-Landin, D. M., Diaz-Garcia, L., & Greenawalt, S. R. (2015). The prevalence of obesity and metabolic syndrome in paediatric patients with epilepsy treated in monotherapy with valproic acid. [Prevalencia de obesidad y sindrome metabolico en pacientes pediatricos con epilepsia tratados en monoterapia con acido valproico] *Revista De Neurologia, 61*(5), 193-201. doi:rn2015134 [pii]

Carrascosa A, Gussinyé M, Yeste D, del Rio L, Audi L. (1995). Bone mass acquisition during infancy, childhood and adolescence. Acta Paediatr; 41, 18-23.

Carrascosa A, Gussinyé M, Yeste D, del Río L, Audi L, Vargas D. (1996). Skeletal mineralization during infancy, chilhood and adolescence in the normal population and in populations with nutritional and hormonal disorders. Dual X- ray absorptiometry (DEXA) evaluation. Paediatric Osteology. Ed: E. Schonau, pp 93-102. Elsevier, Amsterdam.

Carrascosa A, Silber ThJ. (1996) Osteoporosis: a pediatric concern?. Int Pediatr, 11,84-94.

Carrizosa Martínez et al.(2010). Repercusión en la densidad mineral ósea del tratamiento prolongado con monoterapia de valproato en niños con epilepsia. Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas,15(1),18-26

Castel H, Bonneh DY, Sherf M & Liel Y. (2001). Awareness of osteoporosis and compliance with management guidelines in patients with newly diagnosed low-impact fractures. Osteoporos Int, 12(7), 559-564.

Chan GM. (1991) Dietary calcium and bone mineral status of children and adolescents. Am J Dis Child, 145,631-634.

Chen Y et al. Choice of study phenotype in osteoporosis genetic research (2009). J Bone Miner Metab,27,121-6.

Chou, I.J.;Lin, K.L.;Wang, H.S.;Wang, C.J. (2007). Evaluation of bone mineral density in children receiving carbamazepine or valproate monotherapy. Acta Paediatr Taiwan, 48, 317-322.

Christian Meier et al. Antiepileptics and Bone Health (2011). Ther Adv Musculoskelet Dis, 3(5), 235–243.

Chung, S. (2015). Body mass index and body composition scaling to height in children and adolescent. Annals of Pediatric Endocrinology & Metabolism, 20(3), 125-129. doi:10.6065/apem.2015.20.3.125 [doi]

Cimaz R, Gattorno M, Sormani MP, Falcini F, Zulian F, Lepore L, et al. (2002). Changes in markers of bone turnover and inflammatory variables during alendronate therapy in pediatric patients with rheumatic diseases. J Rheumatol, 29,1786- 92.

Clemens JD, Herrick MV, Singer FR, Eyre DR. (1997). Evidence that serum NTx(collagen-type I N-telopeptides) can act as an inmunochemical marker of bone resorption. Clin Chem; 43, 2058-63.

Consensus development conference: Diagnosis, prophylaxis, and treatment of osteoporosis (1991). Am J Med,90, 170-210.

Cook DJ, Guyatt GH, Adachi JD, Clifton J, Griffith LE, Epstein RS & Juniper EF. (1993). Quality of life issues in women with vertebral fractures due to osteoporosis. Arthritis Rheum, 36(6), 750-756.

Cuéllar R, Molinera M. (2003). Tratamiento de los niños con epilepsia de difícil control. Rev Neurol, 37(4), 371-75.

Curilem-Gatica, C. e. al. (2016). Ecuaciones para la evaluación de la composición corporal en niños y adolescentes. Cad. Saúde Pública, Rio De Janeiro, 32(7):E00195314, Jul, 2016,

Danford, L. C., Schoeller, D. A., & Kushner, R. F. (1992). Comparison of two bioelectrical impedance analysis models for total body water measurement in children. Annals of Human Biology, 19(6), 603-607.

Daniels, Z. S., Nick, T. G., Liu, C., Cassedy, A., & Glauser, T. A. (2009). Obesity is a common comorbidity for pediatric patients with untreated, newly diagnosed epilepsy. *Neurology, 73*(9), 658-664. doi:10.1212/WNL.0b013e3181ab2b11 [doi]

Davis, R., Peters, D. H., & McTavish, D. (1994). Valproic acid. A reappraisal of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. Drugs, 47(2), 332-372.

de Onis, M., & et al. (2006). WHO child growth standards. Acta Paediatr Suppl 2006;450:1-101.

de Onis, M., Onyango, A. W., Borghi, E., Siyam, A., Nishida, C., & Siekmann, J. (2007). Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. Bulletin of the World Health Organization, 85(9), 660-667. doi:S0042-96862007000900010 [pii]

De Palo, T., Messina, G., Edefonti, A., Perfumo, F., Pisanello, L., Peruzzi, L. Piccoli, A. (2000). Normal values of the bioelectrical impedance vector in childhood and puberty. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.), 16(6), 417-424. doi:S0899-9007(00)00269-0 [pii]

Del Río L, Carrascosa A, Pons F, Gussinyé M, Yeste D, Doménech FM. (1994) Bone mineral density of the lumbar spine in Caucasian Mediterranean Spanish children and adolescents. Changes related to age, sex and puberty. Pediatr Res, 35,362-366.

Dent CE, Richens A, Rowe DJ, et al. (1970) Osteomalacia with long-term anticonvulsant therapy in epilepsy. Br Med J

Drezner MK. (2004);Treatment of anticonvulsant druginduced bone disease. Epilepsy Behav, 5, 41-47.

Durá Travé T et al. (2007). Incidencia de la epilepsia infantil. An Pediatr Barc,67(1), 37-43.

E. González Pascual. Osteoporosis infantil. Generalidades. Protocolos diagnósticos y terapéuticos en pediatría. 71-74

Ecevit C, Aydogan A (2004). Effect of carbamazepine and valproate on bone mineral density. Pediatr Neurol;31(4), 279-282.

Ecevit C, Aydogan A (2004). Effect of carbamazepine and valproate on bone mineral density. Pediatr Neurol, 31(4), 279-282.

El-Hajj Fuleihan G, Dib L, Yamout B, et a (2008). Predictors of bone density in ambulatory patients on antiepileptic drugs. Bone, 43, 149-55.

El-Khatib, F., Rauchenzauner, M., Lechleitner, M., Hoppichler, F., Naser, A., Waldmann, M. Luef, G. J. (2007). Valproate, weight gain and carbohydrate craving: A gender study. Seizure, 16(3), 226-232. doi:S1059-1311(06)00243-3 [pii]

Ellis, K. J., Abrams, S. A., & Wong, W. W. (1999). Monitoring childhood obesity: Assessment of the weight/height index. American Journal of Epidemiology, 150(9), 939-946.

Engel, J.,Jr, & International League Against Epilepsy (ILAE). (2001). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE task force on classification and terminology. Epilepsia, 42(6), 796-803. doi:epi10401 [pii]

Ensrud KE, Walczak TS, Blackwell T, et al (2004). Antiepileptic drug use increases rates of bone loss in older women: a prospective study. Neurology; 6, 2051-2057.

Epstein S. Serum and urinary markers of bone remodeling:assesment of bone turnover (1988). Endocr Rev; 9, 437-45.

Espinosa PS, Perez DL, Abner E,Ryan M (2011). Association of antiepileptic drugs, vitamin D, and calcium supplementation with bone fracture occurrence in epilepsy patients.Clin Neurol Neurosurg,113, 548-51.

Eston, R. G., Cruz, A., Fu, F., & Fung, L. M. (1993). Fat-free mass estimation by bioelectrical impedance and anthropometric techniques in chinese children. Journal of Sports Sciences, 11(3), 241-247. doi:10.1080/02640419308729991 [doi]

EUCARE. European White Paper on Epilepsy (2003). Epilepsia, 44 (6), 1-88.

Falcini F, Bindi G, Simonini G, Stagi S, Galluzi F, Masi L, et al (2003). Bone status evaluation with calcaneal ultrasound in children with chronic rheumatic diseases. A one year followup study. J Rheumatol, 30,179-84.

Farhat G, Yamout B, Mikati MA, et al (2002). Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. Neurology; 58,1348-53.

Farhat G, Yamout B. (2002). Effect of antiepileptic drugs one bone density in ambulatory patients. Neurol, 58(9),1348- 1353.

Farias, C. L., Campos, D. J., Bonfin, C. M., & Vilela, R. M. (2013). Phase angle from BIA as a prognostic and nutritional status tool for children and adolescents undergoing hematopoietic stem cell transplantation. Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland), 32(3), 420-425. doi:10.1016/j.clnu.2012.09.003 [doi]

Feldkamp J, Becker A, Witte OW, et al (2000).Long-term anticonvulsant therapy leadsto low bone mineral density–evidence for direct drug effects of phenytoin and carbamazepine on human osteoblast-like cells. Exp Clin Endocrinol Diabetes, 108, 37-43.

Fisher, R. (2014). Definición clínica práctica de la epilepsia. Epilepsia, 55(4),475–482, doi: 10.1111/epi.12550.

Fitzpatrick, L.A. (2004). Pathophysiology of bone loss in patients receiving anticonvulsant therapy. Epilepsy & Behavior, 5, 3–15.

French JA. (2004). Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II. Treatment of refractory epilepsy. Neurology, 62, 1261-73.

Frigola, Crespo, Braga y cols. (1996). Efectos del fenobarbital, ácido valproico y carbamazepina sobre lípidos y lipoproteínas séricas en población infanto-juvenil. Anales Españoles de Pediatría; 44 (2), 133-138.

Gafni RI, Jeffrey B (2004). Overdiagnosis of osteoporosis in children due to misinterpretation of dualenergy x-ray absorptiometry (DEXA). J Pediatr, 144, 253-7.

Garaizar C, Vi llaverde Bello A, Pérez Concha T, Herrera Isasi M, Alvarez Ruiz A. (2003). Antiepileptic drugs used in childhood. New products and new concepts. An Pediatr, 58(2), 136-45.

Gargallo Fernandez, M., Marset, J. B., Lesmes, I. B., Izquierdo, J. Q., Sala, X. F., Salas-Salvado, J., & Grupo de Consenso FESNAD-SEEDO. (2012). FESNAD-SEEDO consensus summary: Evidence-based nutritional recommendations for the prevention and treatment of overweight and obesity in adults. Endocrinologia y Nutricion: Organo De La Sociedad Espanola De Endocrinologia y Nutricion, 59(7), 429-437. doi:S1575-0922(12)00172-6 [pii]

Garoufi, A., Vartzelis, G., Tsentidis, C., Attilakos, A., Koemtzidou, E., Kossiva, L., Soldatou, A. (2016). Weight gain in children on oxcarbazepine monotherapy. *Epilepsy Research, 122*, 110-113. doi:10.1016/j.eplepsyres.2016.03.004 [doi]

Giangennaro Coppola et al. Repercusión en la densidad mineral ósea del tratamiento prolongado con monoterapia de valproato en niños con epilepsia (2010). Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas, 15(1), 18-26.

GIBI brazilian group for bioimpedance study. total body bioelectrical impedance measurement as a progressive outcome prediction and therapeutic index in the comparison between septic and non septic patients: A multicenter brazilian study. . (1995). R Metab Nutr, 2:159-170.

Gold, DT. (1996). The clinical impact of vertebral fractures: quality of life in women with osteoporosis. Bone, 18(3),185-189.

Greendale GA, Silverman SL, Hays RD, Cooper C, Spector T, Kiel D & Reuben DB. (1993). Health-related quality of life in osteoporosis clinical trials. The Osteoporosis Quality of Life Study Group. Calcif Tissue Int, 53(2), 75-77.

Greenfield EM, Goldberg VM (1998). Genetic determination of bone density. Lancet,350,1263-4.

Grosso, S., Mostardini, R., Piccini, B., & Balestri, P. (2009). Body mass index and serum lipid changes during treatment with valproic acid in children with epilepsy. The Annals of Pharmacotherapy, 43(1), 45-50. doi:10.1345/aph.1L414 [doi]

Güemes-Hidalgo, e. a. (2015). Obesidad en la infancia y adolescencia. Pediatr Integral; XIX (6): 412 – 427.

Guía oficial de práctica clínica en epilepsia. SEN 2012

Guida, B., Pietrobelli, A., Trio, R., Laccetti, R., Falconi, C., Perrino, N. R. Pecoraro, P. (2008). Body mass index and bioelectrical vector distribution in 8-year-old children. Nutrition, Metabolism, and Cardiovascular Diseases : NMCD, 18(2), 133-141. doi:S0939-4753(06)00178-5 [pii]

Gülden K, Taner E. (1999). Effect of antiepileptic drugs on bone mineral density in children between ages 6 and 12 years. Clinic Pediatr, 38(2), 93-98.

Guo C, Ronen G, Atkinson S.(2001) Long-term valproate and lamotrigine treatment may be a marker for reduced growth and bone mass in children with epilepsy. Epilepsia, 42(9), 1141-1147.

Guo, S. S., Chumlea, W. C., & Cockram, D. B. (1996). Use of statistical methods to estimate body composition. The American Journal of Clinical Nutrition, 64(3 Suppl), 428S-435S.

Hafizi, N., Alipoor, E., & Hosseinzadeh-Attar, M. J. (2017). Obesity and epilepsy: The first step of a long road. Epilepsy & Behavior : E&B, 67, 135-136. doi:S1525-5050(16)30747-8 [pii]

Halaba Z, Pluskiewicz W. (1997). The assessment of development of bone mass in children by quantitative ultrasound through the proximal phalanxes of the hand. Ultrasound Med Biol, 23, 1331—34.

Halaba ZP, Pluskiewicz W. (2004). Quantitative ultrasound in the assessment of skeletal status in children and adolescents. Ultrasound Med Biol, 30, 239-43.

Hallberg I, Ek AC, Toss G & Bachrach-Lindstrom M. (2010). A striving for independence: a qualitative study of women living with vertebral fracture. BMC Nurs, 9, 7.

Hamed, S. A. (2015). Antiepileptic drugs influences on body weight in people with epilepsy. Expert Review of Clinical Pharmacology,8(1),103-114.doi:10.1586/17512433.2015.991716 [doi]

Hernández, MI et al (2003). Enfrentamiento clínico de la osteoporosis en el niño .Rev Chil Pediatr, 74 (6), 568-577.

Herranz. Farmacología en epilepsia. ¿Hacia dónde vamos?. Rev Neurol 2004; 38 (2): 167-172

Hofsteenge, G. H., Chinapaw, M. J., & Weijs, P. J. (2015). Fat-free mass prediction equations for bioelectric impedance analysis compared to dual energy X-ray absorptiometry in obese adolescents: A validation study. BMC Pediatrics, 15, 158-015-0476-7. doi:10.1186/s12887-015-0476-7 [doi]

Horlick M, Wang J. (2004). Prediction models for evaluation of totalbody bone mass with dual-energy X-ray absorptiometry among children and adolescents. Pediatr, 114, e337- e345.

Houtkooper, L. B., Lohman, T. G., Going, S. B., & Howell, W. H. (1996). Why bioelectrical impedance analysis should be used for estimating adiposity. The American Journal of Clinical Nutrition, 64(3 Suppl), 436S-448S.

Huber AM, Gaboury I, Cabral DA, Lang B, Ni A, Stephure D, et al. (2010). Prevalent vertebral fractures among children initiating glucocorticoid therapy for the treatment of rheumatic disorders. Arthritis Care Res,62, 516-26.

Ileana Valdivia. (2005). Epilepsia de difícil control en Pediatría. Nuevas drogas antiepilépticas. Rev Cubana Pediatr, 77, 3-4.

Jallon, P., & Picard, F. (2001). Bodyweight gain and anticonvulsants: A comparative review. Drug Safety, 24(13), 969-978. doi:241304 [pii]

Javed, A., Jumean, M., Murad, M. H., Okorodudu, D., Kumar, S., Somers, V. K., Lopez-Jimenez, F. (2015). Diagnostic performance of body mass index to identify obesity as defined by body adiposity in children and adolescents: A systematic review and meta-analysis. *Pediatric Obesity, 10*(3), 234-244. doi:10.1111/ijpo.242 [doi]

Johnston Jr CC, Miler JZ, Slemenda CW. (1989). Calcium supplementation and increases in bone mineral density. N Engl J Med, 327, 82-87.

Kafali G, Erselcan T, Tanzer F. (1999). Effect of antiepileptic drugs on bone mineral density in children between ages 6 and 12 years. Clin Pediatr (Phila), 38, 93-8.

Kalkwarf H, Zemel B, Gilsanz V, et. Al. (2007). Pediatric bone mineral reference values. J Clinic Endocrinol Metab, 92(6), 2087-2099.

Kanemura, H., Sano, F., Maeda, Y., Sugita, K., & Aihara, M. (2012). Valproate sodium enhances body weight gain in patients with childhood epilepsy: A pathogenic mechanisms and open-label clinical trial of behavior therapy. Seizure, 21(7), 496-500. doi:10.1016/j.seizure.2012.05.001 [doi]

Kanis JA, Minne WH, Meunier PJ, Ziegler R & Allender E. (1992). Quality of life and vertebral osteoporosis. Osteoporos Int, 2(4), 161-163.

Karceski SC. (2008). Bone health. Neurology, 70:e71.

Khalil, S. F., Mohktar, M. S., & Ibrahim, F. (2014). The theory and fundamentals of bioimpedance analysis in clinical status monitoring and diagnosis of diseases. Sensors (Basel, Switzerland), 14(6), 10895-10928. doi:10.3390/s140610895 [doi]

Khosla S, Kleerekoper M. (1999).Biochemical markers of bone turnover. En: Favus MJ. Primer on the metabolic bone diseases and disorders of mineral metabolism. 4th Ed. 128-34.

Kushner, R. F., Schoeller, D. A., Fjeld, C. R., & Danford, L. (1992). Is the impedance index (ht2/R) significant in predicting total body water? The American Journal of Clinical Nutrition, 56(5), 835-839.

Kwan P, Sills GJ, Brodie MJ.(2001). The mechanisms of action of commonly used antiepileptic drugs. Pharmacol Ther, 90, 21-34.

Kyle, U. G., Bosaeus, I., De Lorenzo, A. D., Deurenberg, P., Elia, M., Manuel Gomez, J. ESPEN. (2004). Bioelectrical impedance analysis-part II: Utilization in clinical practice. Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland), 23(6), 1430-1453. doi:S0261-5614(04)00163-3 [pii]

Kyle, U. G., Genton, L., & Pichard, C. (2013). Low phase angle determined by bioelectrical impedance analysis is associated with malnutrition and nutritional risk at hospital admission. Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland), 32(2), 294-299. doi:10.1016/j.clnu.2012.08.001 [doi]

Kyle, U. G., Genton, L., Slosman, D. O., & Pichard, C. (2001). Fat-free and fat mass percentiles in 5225 healthy subjects aged 15 to 98 years. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.), 17(7-8), 534-541. doi:S0899-9007(01)00555-X [pii]

Lavado-Garcia, J. M., Calderon-Garcia, J. F., Moran, J. M., Canal-Macias, M. L., Rodriguez-Dominguez, T., & Pedrera-Zamorano, J. D. (2012). Bone mass of spanish school children: Impact of anthropometric, dietary and body composition factors. Journal of Bone and Mineral Metabolism, 30(2), 193-201. doi:10.1007/s00774-011-0301-9 [doi]

Liu, P., Ma, F., Lou, H., & Liu, Y. (2013). The utility of fat mass index vs. body mass index and percentage of body fat in the screening of metabolic syndrome. BMC Public Health, 13, 629-2458-13-629. doi:10.1186/1471-2458-13-629 [doi]

López González M, Sosa Hernández JM (1996). Nuevos fármacos contra la epilepsia. Rev. Med IMSS, 34 (1), 75-79.

Lopez JM (1999). Utilidad de los marcadores bioquímicos del recambio óseo en osteoporosis. Boletín Esc. De Medicina P. Universidad Católica de Chile, 28, 19-23.

Loscher, W. (2002). Basic pharmacology of valproate: A review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy. CNS Drugs, 16(10), 669-694. doi:161003 [pii]

Marra, M., Pasanisi, F., Scalfi, L., Colicchio, P., Chelucci, M., & Contaldo, F. (2003). The prediction of basal metabolic rate in young adult, severely obese patients using single-frequency bioimpedance analysis. Acta Diabetologica, 40 Suppl 1, S139-41. doi:10.1007/s00592-003-0047-5 [doi] .

Martínez Suárez, V. et al. (2012). Recomendaciones de ingesta de calcio y vitamina D: posicionamiento del Comité de Nutrición de la Asociación Española de Pediatría. An Pediatr (Barc), 77(1), 57.e1-57.e8.

Marugan JM, e. a. (2015). Valoración del estado nutricional. Pediatría Integral, XIX (4), 289.e1-289.e6.

Matkovic V, Chesnat C (1987). Genetic factors and acquisition of bone mass. J Bone Miner Res; 2, 329.

McKay HA, Petit MA, Schutz RW, Prior JC, Barr SI, Khan KM. (2000). Augmented trochanteric bone mineral density after modified physical education classes: a randomized school-based exercise intervention study in prepubescent and early pubescent children. J Pediatr,136,156-62.

Miller JZ, Johnston CC. (1990). Relationship of dietary calcium and bone mass in twin children. J Bone Miner Res; 5, 275.

Miziak B, et al. (2014). The problem of osteoporosis in epileptic patients taking antiepileptic drugs.Expert Opin Drug Saf,13(7), 935-46.

Molgaard C, Thomsen B. (1997). Whole body bone mineral content in healthy children and adolescents. Arch Dis Child, 76, 9-15.

Mushtaq T, Aluned SF. (2002). The impact of corticosteroids on growth and bone health. Arch Dis Child, 87, 93-6.

Nagano, M., Suita, S., & Yamanouchi, T. (2000). The validity of bioelectrical impedance phase angle for nutritional assessment in children. Journal of Pediatric Surgery, 35(7), 1035-1039. doi:S0022-3468(00)87245-0 [pii]

Nancy Carrizosa Martínez et al. (2009). Bone Mineral Density in Pediatric Epilepsy Patients. Epilepsia, 50(9), 2140–2146.

Nathalie Jette´ et al. (2011). Association of antiepileptic drugs with non traumatic fractures. A Population-Based Analysis. Arch Neurol, 68(1), 107-112.

Nieto Barrera (2008). Epilepsias y síndromes epilépticos del preescolar y del escolar Protocolos Diagnóstico Terapeúticos de la AEP, Neuropediatría, 28-38.

Noguera A, Ros JB, et al. (2003) Bisphosphonates, a new treatment for glucocorticoid-induced osteoporosis in children. J Pediatr Endocrinol Metab., 16, 529-36.

Norman, K., Stobaus, N., Pirlich, M., & Bosy-Westphal, A. (2012). Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis--clinical relevance and applicability of impedance parameters. Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland), 31(6), 854-861. doi:10.1016/j.clnu.2012.05.008 [doi]

Omid Yaghini et al. (2015) Bone Mineral Density in Ambulatory Children with Epilepsy. J Pediatr, 82(3), 225–229.

Öner N, Kaya M, Karasalihoglu S, et al. (2004). Bone mineral metabolism changes in epileptic children receiving valproic acid. J Paediatr Child Health, 40, 470-473.

Ott, M., Fischer, H., et al. (1995). Bioelectrical impedance analysis as a predictor of survival in patients with human immunodeficiency virus infection. Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes and Human Retrovirology: Official Publication of the International Retrovirology Association, 9(1), 20-25.

Pack A. (2008). Bone health in people with epilepsy: is it impaired and what are the risk factors? Seizure,17,181-186.

Pack AM, Morrell MJ, Randall A, et al. (2008). Bone health in young women with epilepsy after one year of antiepileptic drug monotherapy. Neurology, 70,1586-1593.

Pack AM, Morrell MJ. (2001). Adverse effects of antiepileptic drugs on bone structure: epidemiology, mechanisms and therapeutic implications. CNS Drugs, 15, 633-642.

Palencia R. (2000). Prevalencia e incidencia de la epilepsia en la infancia. Rev Neurol, 30 (1), 1-4.

Pedrera, J. D., Canal, M. L., Postigo, S., Lavado, J., Hernandez, E. R., & Rico, H. (2001). Phalangeal bone ultrasound and its possible correlation with nutrient in an area of high protein intake. Annals of Nutrition & Metabolism, 45(2), 86-90. doi:46712 [pii]

Perucca, E. (2002). Pharmacological and therapeutic properties of valproate: A summary after 35 years of clinical experience. CNS Drugs, 16(10), 695-714. doi:161004 [pii]

Petty S. J, Paton LM, O´Brien TJ, et al. (2005). Effect of antiepileptic medication on bone mineral measures. Neurology, 65, 1358-1365.

Petty, S. J., Kantor, S., Lawrence, K. M., Berkovic, S. F., Collins, M., Hill, K. D., Wark, J. D. (2014). Weight and fat distribution in patients taking valproate: A valproate-discordant gender-matched twin and sibling pair study. Epilepsia, 55(10), 1551-1557. doi:10.1111/epi.12745 [doi]

Piccoli, A., Fanos, V., Peruzzi, L., Schena, S., Pizzini, C., Borgione, S. Tato, L. (2002). Reference values of the bioelectrical impedance vector in neonates in the first week after birth. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.), 18(5), 383-387. doi:S0899900702007955 [pii]

Piccoli, A., Nescolarde, L. D., & Rosell, J. (2002). Conventional and vectorial analysis of bioimpedance in clinical practice. Nefrologia: Publicacion Oficial De La Sociedad Espanola Nefrologia, 22(3), 228-238.

Piccoli, A., Piazza, P., Noventa, D., Pillon, L., & Zaccaria, M. (1996). A new method for monitoring hydration at high altitude by bioimpedance analysis. Medicine and Science in Sports and Exercise, 28(12), 1517-1522.

Piccoli, A., Pillon, L., & Dumler, F. (2002). Impedance vector distribution by sex, race, body mass index, and age in the united states: Standard reference intervals as bivariate Z scores. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.), 18(2), 153-167. doi:S0899900701006657 [pii]

Piccoli, A., Rossi, B., Pillon, L., & Bucciante, G. (1994). A new method for monitoring body fluid variation by bioimpedance analysis: The RXc graph. Kidney International, 46(2), 534-539. doi:S0085-2538(15)58586-4 [pii]

Protocolos diagnóstico-terapéuticos de gastroenterología, hepatología y nutrición pediátrica SEGHNP-AEP (2012).

R. García-Ramos. (2011). FEEN: Informe sociosantario FEEN sobre la epilepsia en Espana. Neurología, 26(9), 548-555.

Ramirez, E., Valencia, M. E., Bourges, H., Espinosa, T., Moya-Camarena, S. Y., Salazar, G., & Aleman-Mateo, H. (2012). Body composition prediction equations based on deuterium oxide dilution method in mexican children: A national study. European Journal of Clinical Nutrition, 66(10), 1099-1103. doi:10.1038/ejcn.2012.89 [doi]

Rauchenzauner, M., Griesmacher, A., Tatarczyk, T., Haberlandt, E., Strasak, A., Zimmerhackl, L. B., Hogler, W. (2010). Chronic antiepileptic monotherapy, bone metabolism, and body composition in non-institutionalized children. Developmental Medicine and Child Neurology, 52(3), 283-288. doi:10.1111/j.1469-8749.2009.03402.x [doi]

Rauchenzauner, M., Haberlandt, E., Scholl-Burgi, S., Karall, D., Schoenherr, E., Tatarczyk, T. Ebenbichler, C. F. (2008). Effect of valproic acid treatment on body composition, leptin and the soluble leptin receptor in epileptic children. Epilepsy Research, 80(2-3), 142-149. doi:10.1016/j.eplepsyres.2008.03.017 [doi]

Redondo-Del-Rio, M. P., Camina-Martin, M. A., Marugan-de-Miguelsanz, J. M., & de-Mateo-Silleras, B. (2017). Bioelectrical impedance vector reference values for assessing body composition in a spanish child and adolescent population. American Journal of Human Biology : The Official Journal of the Human Biology Council, doi:10.1002/ajhb.22978 [doi]

Reis de Lima e Silva,R., Porto Sabino Pinho, C., Galvao Rodrigues, I., & Gildo de Moura Monteiro Junior,J. (2014). Phase angle as an indicator of nutritional status and prognosis in critically ill patients. [Angulo de fase como indicador del estado nutricional y pronostico en pacientes criticos] Nutricion Hospitalaria, 31(3), 1278-1285. doi:10.3305/nh.2015.31.3.8014 [doi]

Rico, H., Canal, M. L., Manas, P., Lavado, J. M., Costa, C., & Pedrera, J. D. (2002). Effects of caffeine, vitamin D, and other nutrients on quantitative phalangeal bone ultrasound in postmenopausal women. Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.), 18(2), 189-193. doi:S0899900701007183 [pii]

Rosa Arteaga Manjón-Cabeza. (2008). Primera crisis epiléptica. Protocolos Diagnóstico Terapeúticos de la AEP. Neuropediatría, 14-17.

Roussó T, Cordero A, Rodríguez Y, Suárez I, Alonso E. (2003). Aspectos históricos del tratamiento farmacológico de la epilepsia. Rev Ecuat Neurol, 12, 1-2.

Samaniego E, Raj D, Sheth R. (2007). Bone consequences of epilepsy and antiepileptic medications. Semin Pediatr Neurol, 14, 196-200.

Sarangi, S. C., Tripathi, M., Kakkar, A. K., & Gupta, Y. K. (2016). Comparison of body composition in persons with epilepsy on conventional & new antiepileptic drugs. The Indian Journal of Medical Research, 143(3), 323-330. doi:10.4103/0971-5916.182623 [doi]

Sato Y, Kondo I, Ishida S, et al. (2001) Decreased bone mass and increased bone turnover with valproate therapy in adults with epilepsy. Neurology, 57, 445-449.

Savegnago, M.; Faccioli, JM.; Jordao, AA. (2014). Analysis of Body Composition: A Critical Review of the Use of Bioelectrical Impedance Analysis. International Journal of Clinical Nutrition 2 (1), 1-10.

Savino, F., Cresi, F., Grasso, G., Oggero, R., & Silvestro, L. (2004). The biagram vector: A graphical relation between reactance and phase angle measured by bioelectrical analysis in infants. Annals of Nutrition & Metabolism, 48(2), 84-89. doi:10.1159/000077042 [doi]

Schwenk, A., Beisenherz, A., Romer, K., Kremer, G., Salzberger, B., & Elia, M. (2000). Phase angle from bioelectrical impedance analysis remains an independent predictive marker in HIV-infected patients in the era of highly active antiretroviral treatment. The American Journal of Clinical Nutrition, 72(2), 496-501.

Seeman E, Hopper JL, Bach L, Cooper ME, Parkinson E, McKay J, Jerums G. (1989) Reduced bone mass in daughters of women with osteoporosis. N Engl J Med, 320, 554-558.

Sempere AP, Mola S, Medrano V, Esguevillas T, Costa C, Salazar V, et al. (2002). Epidemiología descriptiva de la asistencia neurológica ambulatoria en el área Vega Baja (Alicante). Rev Neurol, 35, 822-6.

Serin, H.M.;Koc, Z.P.;Temelli, B.;Esen, I. (2015). The bone mineral content alterations in pediatric patients medicated with levetiracetam, valproic acid, and carbamazepine. Epilepsy Behav, 51, 221-224.

Sheth D, Binkley N, Bruce P, Hermann A. (2008). Progressive bone deficit in epilepsy. Neurol, 70, 170-176.

Sheth RD, Hermann BP. (2008). Bone in idiopathic and symptomatic epilepsy. Epilepsy Res 78(1), 71-6.

Sheth RD, Hermann BP (2007). Bone mineral density with lamotrigine monotherapy for epilepsy. Pediatr Neurol, 37, 250-4.

Sheth RD, Wesolowski CA, Jacob JC, et al. (1995). Effect of carbamazepine and valproate on bone mineral density. J Pediatr,127 (2), 256-62.

Sheth, R.D. (2004). Metabolic concerns associated with antiepileptic medications. Neurology, 63, 24-29.

Shorvorn S, Dreifuss F, Fish D, Thomas D. (1996). The treatment of epilepsy. Oxford: Blackwell Science.

Shufang Wu et al. (2004). Effects of Valproic Acid on Longitudinal Bone GrowthJ Child Neurol, 19, 26-30.

Sidhu, H. S., Srinivas, R., & Sadhotra, A. (2017). Evaluate the effects of long-term valproic acid treatment on metabolic profiles in newly diagnosed or untreated female epileptic patients: A prospective study. Seizure, 48, 15-21. doi:S1059-1311(17)30181-4 [pii]

Sonmez, F. M., Zaman, D., Aksoy, A., Deger, O., Aliyazicioglu, R., Karaguzel, G., & Fazlioglu, K. (2013). The effects of topiramate and valproate therapy on insulin, c-peptide, leptin, neuropeptide Y, adiponectin, visfatin, and resistin levels in children with epilepsy. Seizure, 22(10), 856-861. doi:10.1016/j.seizure.2013.07.007 [doi]

Souverein P, Webb D, Weil J, et al. (2006). Use of antiepileptic drugs and risk of fractures. Neurol, 66, 1318-1324.

Spencer DC, Karceski S. (2008). About bone health. Neurology; 70, 72-73.

Steelman J, Zeitler P. (2003). Treatment of symptomatic pediatric osteoporosis with cyclic single-day intravenous pamidronate infusions. J Pediatr,142, 417-23.

Stephen LJ, McLellan AR, Harrison JH, et al. (1999) Bone density and antiepileptic drugs: a case-controlled study. Seizure, 8, 339-42.

Suarez et al. (2011). Ingesta de calcio y densidad mineral ósea en una población de escolares españoles (estudio CADO). An Pediatr (Barc), 74(1), 3-9.

Sutcliffe A. (1998). Impact of osteoporosis on quality of life. Community Nurse, 4(7), 11-12.

Takahashi A, Onodera K, Shinoda H, et al. (2000). Phenytoin and its metabolite, 5-(4-hydroxyphenyl)-5-phenylhydantoin, show bone resorption in cultured neonatal mouse calvaria. Jpn J Pharmacol, 82, 82–4.

Tanamas, S. K., Lean, M. E., et al. (2016). Changing guards: Time to move beyond body mass index for population monitoring of excess adiposity. QJM : Monthly Journal of the Association of Physicians, 109(7), 443-446. doi:10.1093/qjmed/hcv201 [doi]

The Writing Group for the ISCD Position Development Conference. (2004). Diagnosis of osteoporosis in men, premenopausal women, and children. J Clin Densitom, 7, 17-26.

Tomita S, Ohnishi JI, Nakano M, et al. (1991). The effects of anticonvulsant drugs on vitamin D3-activating cytochrome p-450-linked monooxygenase systems. J Steroid Biochem Mol Biol, 39, 479-85.

Tsiropoulos I, Andersen M, Nymark T,et al. (2008). Exposure to antiepileptic drugs and the risk of hip fracture: a case-control study. Epilepsia, 49, 2092-9.

Tsukahara H, Kimura K, Todoroki Y, et al. (2002). Bone mineral status in ambulatory pediatric patients on long-term antiepileptic drugs. Pediatr Int, 44, 247-253.

Valerio G, et al. (2004). Quantitative ultrasound of proximal phalanxes in patients with type 1 diabetes mellitus. Diabetes Res Clin Pract, 64, 161-6.

Valmadrid C, Voorhees C, Litt B, et al. (2001). Practice patterns of neurologists regarding bone and mineral effects of antiepileptic drug therapy. Arch Neurol, 58, 1369-74.

Varela et al. (2002). Osteomalacia asociada a tratamiento antiepiléptico. A propósito de un caso. MEDIFAM, 12 (9), 585-588.

Vera, V., Moran, J. M., Barros, P., Canal-Macias, M. L., Guerrero-Bonmatty, R., Costa-Fernandez, C, Pedrera-Zamorano, J. D. (2015). Greater calcium intake is associated with better bone health measured by quantitative ultrasound of the phalanges in pediatric patients treated with anticonvulsant drugs. Nutrients, 7(12), 9908-9917. doi:10.3390/nu7125517 [doi]

Verrotti A, Coppola G, Parisi P, et al. (2010). Bone and calcium metabolism and antiepileptic drugs. Clin Neurol Neurosurg, 112, 1-10.

Verrotti, A., D'Egidio, C., Mohn, A., Coppola, G., & Chiarelli, F. (2011). Weight gain following treatment with valproic acid: Pathogenetic mechanisms and clinical implications. Obesity Reviews: An Official Journal of the International Association for the Study of Obesity, 12(5), e32-43. doi:10.1111/j.1467-789X.2010.00800.x [doi]

Verrotti, A., la Torre, R., Trotta, D., Mohn, A., & Chiarelli, F. (2009). Valproate-induced insulin resistance and obesity in children. Hormone Research, 71(3), 125-131. doi:10.1159/000197868 [doi]

Vestergaard, P. (2015). Antiepileptic Drugs and Bone Health in Children. Pediatr Drugs 17, 141–150.

Vignolo M, Brignone A, Mascagni A, Ravera G, Biasotti B, Aicardi G. (2003).Influence of age, sex, and growth variables on phalangeal quantitative ultrasound measures: a study in healthy children and adolescents. Calcif Tissue Int, 72, 681—83.

Wagner CL, Green FR. (2008). Prevention of rickets and vitamin D deficiency in infants, children and adolescents. Pediatrics, 122, 1142-52.

Weststrate, J. A. et al. (1989). Body composition in children: Proposal for a method for calculating body fat percentage from total body density or skinfold-thickness measurements. The American Journal of Clinical Nutrition, 50(5), 1104-1115.

Wirrell, E. C. (2003). Valproic acid-associated weight gain in older children and teens with epilepsy. Pediatric Neurology, 28(2), 126-129. doi:S0887899402005052 [pii]

Yeste, D; Carrascosa, A. (2015). Valoración e interpretación de la masa ósea en la infancia y adolescencia. Pediatr Integral; XIX (6): 436.e1 – 436.e9.

Yeste, D. et al. (1998). Densidad mineral ósea en lactantes y niños (0-4 años) a nivel de columna lumbar. Patrones de normalidad. Anales Españoles de Pediatría, 49 (3), 248-252.