

11216



# UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
E INVESTIGACION**

**SECRETARIA DE SALUD**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA**

**"ESTUDIO DE LA EDAD OSEA EN PACIENTES CON  
ACONDROPLASIA EN EL INSTITUTO NACIONAL  
DE PEDIATRIA"**

**TRABAJO DE INVESTIGACION**

**QUE PRESENTA**

**DRA. MARIA GEORGINA ARTEAGA ALCARAZ**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN  
GENETICA MEDICA**

**TUTOR DE TESIS**

**DRA. ARIADNA ESTELA GONZALEZ DEL ANGEL**



**MEXICO, D. F.**

**2004**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

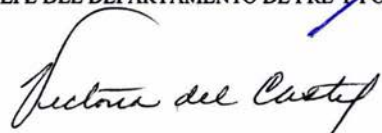
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

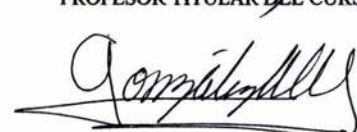
**“ ESTUDIO DE LA EDAD ÓSEA EN PACIENTES CON ACONDROPLASIA EN EL**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA”**

  
**DR. PEDRO A. SÁNCHEZ-MARQUEZ**  
DIRECTOR DE ENSEÑANZA

  
**DR. LUIS HESHIKI NAKANDAKARI**  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

  
**DRA. VICTORIA DEL CASTILLO RUIZ**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

  
**DRA. ARIADNA ESTELA GONZÁLEZ DEL ÁNGEL**  
TUTOR DEL TRABAJO DE FIN DE CURSO

  
**DR. HECTOR AHUMADA MENDOZA**  
COTUTOR DEL TRABAJO DE FIN DE CURSO



  
**DRA. ROCIO CASTILLO CRUZ**  
ASESOR EN METODOLOGÍA Y BIOESTADÍSTICA

SUBDIVISION DE ESPECIALIZACIÓN  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.



A DIOS Y A MIS PADRES.

GRACIAS POR LA VIDA,  
EL AMOR Y EL LIBRE ALBEDRÍO.

## INDICE.

### ANTECEDENTES

ACONDROPLASIA.....5

MADURACIÓN ÓSEA.....8

JUSTIFICACIÓN.....13

PLATEAMIENTO DEL PROBLEMA.....13

### OBJETIVOS

GENERAL.....14

ESPECÍFICOS.....14

CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.....14

### MATERIAL Y MÉTODOS

POBLACIÓN DE ESTUDIO.....15

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.....15

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.....15

UBICACIÓN DEL ESTUDIO.....16

VARIABLES INDEPENDIENTES.....16

VARIABLES DEPENDIENTES.....17

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....24

RESULTADOS.....25

DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.....36

BIBLIOGRAFÍA.....40

ANEXOS.....42

## **TÍTULO: ESTUDIO DE LA EDAD ÓSEA EN PACIENTES CON ACONDRÓPLASIA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

### **ANTECEDENTES.**

#### **ACONDROPLASIA**

La acondroplasia es la forma más común de talla baja desproporcionada, es una entidad monogénica, heredada con un patrón autosómico dominante con penetrancia completa (Scriver, 2001; Francomano, 1995). Considerada la displasia esquelética más común, con una prevalencia estimada de 1 en 26,000 – 28,000 nacimientos (Cassidy, 2001; Scriver, 2001; Hunter, 1998). La mayoría de los casos se deben a una mutación *de novo* (padres no afectados), en células germinales, asociándose a edad paterna avanzada (Cassidy, 2001; Jones, 1997; Orioli, 1995; Orioli, 1986; Oberklaid, 1979).

La acondroplasia es causada por la mutación del gen que codifica el receptor de crecimiento de fibroblastos tipo 3, localizado en 4p16.3; el 97% de los casos presenta alguna de las dos mutaciones que condicionan una sustitución de una arginina por glicina en el codón 380 del dominio transmembranal de la proteína: el cambio de una guanina por una adenina o de una guanina por una citosina en el nucleótido 1138 (Spranger, 2002; Cassidy, 2001; Scriver, 2001; Francomano, 1995; Oberklaid, 1979).

El fenotipo de la acondroplasia es fácilmente reconocible en el adulto y más sutil en las etapas neonatal e infantil. El cuadro clínico se caracteriza por talla baja desproporcionada, presencia de macrocefalia, frontal prominente e hipoplasia medio-facial, inestabilidad cervical, tórax angosto, xifosis dorso-lumbar, hiperlordosis lumbar, extremidades con acortamiento general pero de predominio rizomélico y el signo del tridente condicionado por el acortamiento de falanges y

dedos anchos, con incapacidad para unir las falanges distales del 2° al 4° dedos, también suelen presentarse limitación para la extensión de codos e hiperextensibilidad de rodillas y caderas, deformación de extremidades con incurvamiento de huesos largos, principalmente de miembros pélvicos, con desarrollo incluso de *genu varo* (observable hasta en el 93% de los adultos). La presencia de una xifosis torácica puede presentarse al nacimiento y usualmente se resuelve al mejorar el tono muscular y lograr la sedestación autónoma (Cassidy, 2001; Sriver, 2001; Jones, 1997; Hunter, 1996; American Academy of Pediatrics, 1995; Hecht, 1991; Hecht, 1988; Orioli, 1986; Horton, 1978).

Desde el nacimiento, los pacientes con acondroplasia presentan un incremento de peso y estatura equiparable al de la población general hasta alcanzar una talla de 75 cm, posteriormente el patrón de crecimiento se modifica y disminuye progresivamente por debajo de lo normal, siendo la talla final baja en el adulto, con un rango de 120 a 145 cm con un promedio de 130 cm en los varones y de 115 a 137 cm con un promedio de 125 cm para las mujeres. La obesidad es un problema común, calculándose que aproximadamente la presentan entre el 13% y el 43% de los pacientes, lo cual es 3 a 8 veces más común que en la población general. Para la somatometría en pacientes con acondroplasia se utiliza como patrón de evaluación las gráficas de talla para la edad de Horton, 1978 y de relación talla-peso de Hunter-Hecht-Scott, 1996 (fig. 1 a, b, c y d) (Spranger, 2002; Cassidy, 2001; Sriver, 2001; Jones, 1997; Hunter, 1996; American Academy of Pediatrics, 1995; Hecht, 1991; Hecht, 1988; Orioli, 1986; Horton, 1978).

Los recién nacidos afectados suelen presentar hipotonía aunque el tono muscular mejora durante los dos primeros años de vida. Como consecuencia del tono muscular disminuido, hay un retraso en el área motora del desarrollo inicial, sin embargo, típicamente la inteligencia es normal (Spranger, 2002; Cassidy, 2001; Sriver, 2001; Jones, 1997; Hunter, 1996; American Academy of Pediatrics, 1995; Hecht, 1991; Hecht, 1988; Orioli, 1986; Horton, 1978).

Cuando se sospecha clínicamente en el diagnóstico de acondroplasia, es necesario realizar una serie ósea para determinar si están presentes los datos radiológicos característicos: desproporción cráneo-facial, hipoplasia medio-facial, con especial afección en hueso endocondral, base craneal y agujero magno estrechos, tórax normal o discretamente estrecho, cuerpos vertebrales pequeños

y con aspecto cuboide, con estrechamiento del espacio inter-pedicular a nivel lumbar; disminución del diámetro antero-posterior de tórax y la parte anterior de las costillas tiene aspecto de copa; huesos ilíacos cuadrados, acetábulo aplanado y estrecho, muescas sacro-ciáticas profundas, radio-luminiscencia de las porciones proximales de fémures; aspecto de V invertida de las epífisis distales de fémures y cartílagos de crecimiento pequeños, los huesos largos, así como los huesos del metacarpo, metatarso y falanges son cortos y relativamente anchos. En las extremidades pélvicas se aprecia *genu varo* condicionado por sobre-crecimiento de peroné y secundario al estrés mecánico sobre tibias (Spranger, 2002; Behrman, 2001; Cassidy, 2001; Scriver, 2001; Jones, 1997; Oberklaid, 1979).

En los pacientes con acondroplasia existe una morbilidad importante, condicionada por episodios frecuentes de otitis media (hasta en el 85%), debido a conductos de Eustaquio pequeños y tortuosos, lo que puede comprometer la audición (hasta en el 38%) y el desarrollo del lenguaje (20%). Odontológicamente hay problemas de mal-oclusión y mordida cruzada, que requieren manejo por ortodoncia (40-50%). Los pacientes suelen presentar ventriculomegalia, existiendo controversia en el diagnóstico de hidrocefalia verdadera, considerándose que ésta sólo se desarrolla en el 5% de los pacientes, pero se ha reportado la necesidad de punción y/o derivación ventrículo-peritoneal hasta en un 11% (Cassidy, 2001; Scriver, 2001; Lachman, 1997; Ruiz-García, 1997; American Academy of Pediatrics, 1995; Hecht, 1991; Hunter, 1978).

Puede existir compromiso pulmonar condicionado por tres factores: el tórax estrecho que origina enfermedad pulmonar restrictiva, las vías aéreas superiores estrechas que pueden llevar a una apnea obstructiva y la propia compresión medular que puede provocar apnea central. Existe un estrechamiento del canal medular de L1 en 39% y de L5 en 27% de los pacientes, reportando algunas series una prevalencia general del 35% - 50% de compresión medular, con manifestaciones tardías (38 años en promedio), aunque un 10% de los pacientes pueden tener manifestaciones alrededor de los 10 años; la propia obesidad puede contribuir a la estenosis lumbar (Spranger, 2002; Cassidy, 2001; Scriver, 2001; Lachman, 1997; Ruiz-García, 1997; American Academy of Pediatrics, 1995; Hecht, 1991; Hunter, 1978).



La mortalidad está asociada a la edad, siendo relativamente alta los primeros cuatro años de vida, con una prevalencia del síndrome de muerte súbita infantil del 7.5%, asociado a neuropatía crónica y compresión cervicomedular, e incrementándose nuevamente hacia finales de la cuarta década de la vida. El estrechamiento del agujero magno y la localización anterior del foramen, pueden provocar la compresión cervico-medular, responsable de una alta proporción de la mortalidad temprana, apneas y paresia progresiva, planteándose como posible responsable de la hipotonía temprana y retardo motor, por lo que aproximadamente del 34% al 42% de los pacientes requieren manejo quirúrgico. En los adultos, la obesidad contribuye a problemas articulares inespecíficos, que pueden favorecer una mortalidad temprana sin que se conozca a la fecha el mecanismo fisiopatológico que favorece dicha mortalidad (Cassidy, 2001; Scriver, 2001; Hunter, 1998; Ruiz-García, 1997).

## MADURACIÓN ÓSEA

La osificación del esqueleto fetal inicia alrededor del 5º mes de gestación. Aparece primero en las clavículas y huesos membranosos del cráneo y sigue rápidamente por los huesos largos y la columna (Behrman, 2001; Lachman, 1997; Graham, 1972).

El desarrollo y crecimiento físico durante la niñez pueden medirse de acuerdo con el peso, la talla y la maduración esquelética. La maduración esquelética es el mejor indicador de la constitución del individuo, porque el peso y la talla varían de acuerdo con las características familiares. Además, el peso también varía según el estado de nutrición; la talla es influida transitoriamente por fluctuaciones del estado de salud. La maduración esquelética en cambio, no se altera demasiado por efecto de la nutrición y el estado de salud, con excepción de circunstancias extremas. La determinación de la edad ósea es una herramienta muy útil en el estudio y la vigilancia de la maduración ósea, la cual es el reflejo del desarrollo y crecimiento de un individuo, particularmente en la infancia (Behrman, 2001; Lachman, 1997; Hernández, 1991; Edeiken, 1977; Graham, 1972).

J.W. Prior, fue el primero que estudió la transformación del cartilago en hueso, y realizó tres observaciones fundamentales: 1) los huesos de la mujer se osifican primero que los del varón, 2)

la osificación exhibe simetría bilateral, 3) las variantes en la osificación ósea son un rasgo heredable. Por lo tanto, aunque se describen muchos métodos para estimar la maduración esquelética, ninguno de ellos resulta del todo satisfactorio (Behrman, 2001; Hernández, 1991; Edeiken, 1977; Tanner, 1975; Caffey, 1972; Custed, 1967).

Uno de los métodos más aceptados es el de Tanner y Whitehouse que estudiaron 3000 radiografías obtenidas al azar de niños sanos, escoceses, desarrollando un método de muñeca, en el cual cada hueso es comparado separadamente con su estándar y la puntuación total obtenida de la serie de huesos se valora utilizando un método matemático adecuado. De esta forma, a la radiografía problema se le da una puntuación de maduración esquelética; esta puntuación varía de 0 a 100 y puede ser analizada exactamente igual que el peso o la talla. Así se pueden establecer percentiles para población normal igual que para la altura y como sucede con ésta, los percentiles varían de una población a otra. Una objeción a este método, es que asigna demasiada importancia a los huesos del carpo, que no son los mejores exponentes de madurez (Hernández, 1991; Edeiken, 1977; Tanner, 1975).

Garn y cols. realizaron un extenso análisis de computación, en donde se determinaron los centros de osificación de máximo valor para estimar la madurez. La edad de aparición de cada centro de osificación se correlacionó con los demás centros y se comprobó así cuales son los más útiles; después se ordenaron estos centros según su importancia y se tuvo una base para la valoración esquelética. El método consiste en evaluar las radiografías de mano, rodilla y pie izquierdos y localizar los centros de osificación específicos para cada sexo (fig. 2, tabla1), posteriormente se determina la concordancia entre los centros de osificación de cada paciente de acuerdo a su edad, determinando si se encuentra dentro de percentiles 5, 50 y 95, para finalmente definir si el paciente tiene una edad ósea acorde, adelantada o atrasada, o si presenta un estado disarmónico, en el que algunos centros de osificación se encuentran en valores normales pero otros no (Edeiken, 1977; Garn, 1967).

El desarrollo óseo está influenciado por numerosos mecanismos de control, los cuales no han sido completamente comprendidos. La hormona del crecimiento (somatotropina) estimula la proliferación del cartílago de crecimiento y es la responsable primaria del crecimiento óseo. Las

hormonas tiroideas actúan estrechamente con la somatotropina, tal vez predominantemente en la osificación del cartilago y especialmente influyendo en los cambios de maduración subsecuentes. Los andrógenos regulan la aceleración del desarrollo durante la pubertad y parecen ser particularmente importantes en la fusión ósea. Los estrógenos, tienen una función menos clara, pero su exceso causa una aceleración en la maduración. Lo anterior tiene correlación con las observaciones generales de que el desarrollo óseo de las niñas está más adelantado que en los niños a todas las edades, por lo que es necesario utilizar patrones distintos. La variabilidad es menor en los niños que en las niñas, especialmente al final de la infancia. En los varones, la desviación típica de la edad ósea con relación a la edad es de unos 2 meses en el primer año de vida; aumenta a 4 meses durante el segundo año, a 6 meses durante el tercero y a 10 meses en el séptimo; en lo sucesivo y para el resto del período de crecimiento, la desviación típica es de unas 12 a 15 semanas. Durante la adolescencia, los distintos ritmos de maduración puberal se ven reflejados en desviaciones más amplias; la edad ósea corresponde más estrechamente con el grado de madurez sexual que con la edad cronológica (Behrman, 2001; Edeiken, 1977; Caffey, 1972).

Existen varias condiciones asociadas con la alteración de la maduración ósea (Behrman, 2001; Graham, 1972), algunas de las cuales se pueden agrupar en:

1) Condiciones centrales y generales:

Hiperpituitarismo con edad ósea normal o atrasada, con otros datos clínicos característicos como talla alta y acromegalia en presentaciones tardías e involucro de otras alteraciones hormonales relacionadas (pubertad precoz, hipertiroidismo, etc).

Hipopituitarismo con edad ósea sumamente atrasada, datos francos de talla baja y deficiencias hormonales adicionales (hipotiroidismo, alteración adrenal, etc).

Desórdenes neurológicos (pinealomas, displasia fibrosa, craneofaringeomas, disfunción hipotalámica), entidades que pueden condicionar un adelanto o un atraso en la maduración ósea, identificables en exploración neurológica y estudios de neuroimagen.

Obesidad exógena, que puede condicionar una edad ósea normal o adelantada, valorable con el control del peso con relación a la talla (Hunter, 1996; Hecht, 1988).

Malnutrición o enfermedades crónicas, ocasionalmente pueden provocar una edad ósea atrasada, pudiéndose valorar su presencia por la relación de peso-talla para cada edad específica pues puede condicionar un peso y/o una talla bajos, así como alteración de parámetros de laboratorio como sería una biometría hemática con alteraciones cualitativas (hipocromía, anisocitosis, microcitosis) y/o cuantitativas (anemia).

## 2) Condiciones gonadales:

Hipergonadismo (por hiperplasia), presentan una edad ósea adelantada, así como manifestaciones clínicas de adelanto puberal y alteración en patrones hormonales sexuales.

Hipogonadismo, hipo e hipergonadotrópico, condicionando una edad ósea normal o atrasada, con datos clínicos acompañantes que pueden sugerir una entidad genética subyacente, como son la talla baja, dismorfias características (como en el síndrome de Turner o Klinefelter), cuando encontramos hipergonadotropismo por falla gonadal; y la presencia de anosmia (como en el síndrome de Kallmann), obesidad y dismorfias características (como en el síndrome de Prader-Willi), acompañando a un hipogonadismo hipogonadotrópico. Datos clínicos que se pueden identificar con la valoración clínica y estudios de laboratorio y gabinetes complementarios.

Displasias gonadales, con edad ósea normal o atrasada, con fusión tardía de centros de osificación; identificables por fenotipo característico y estudio citogenético confirmatorio.

Alteración en el desarrollo sexual: pubertad retardada, pubarca o telarca prematura, precocidad constitucional, que se acompañan de adelanto o retardo en maduración ósea, incluso normalidad de la misma.

## 3) Condiciones adrenales (secundarias a alteraciones en ACTH):

Insuficiencia cortical (enfermedad de Addison), presenta una edad ósea atrasada y otras manifestaciones características, como es un desequilibrio hidroelectrolítico por la pérdida de sodio, aguda o crónica, el aumento en la pigmentación de la piel y pigmentación marrón azulada de mucosas e hipoglucemia sintomática (Behrman, 2001).

Hiperactividad cortical (síndrome de Cushing), ocasionalmente con edad ósea atrasada y un cuadro clínico característico, consistente en cara redonda, con mejillas prominentes y aspecto rubicundo (cara de luna llena), obesidad generalizada (con doble papada y joroba de

grasa), signos de masculinización postnatal (hirsutismo, pubarca precoz, acné, voz grave y crecimiento de clitoris en mujeres), talla baja (en mujeres un crecimiento acelerado inicial) e hipertensión, con cortisol elevado e hipomineralización (Behrman, 2001).

Síndrome adrenogenital (por hiperplasia), con edad ósea importantemente adelantada y fusión temprana de centros de osificación, usualmente virilizante, con velocidad de crecimiento adelantada en etapas tempranas y talla final baja (Behrman, 2001).

#### 4) Condiciones Tiroideas:

Hipotiroidismo: Congénito y adquirido, presentando ambos edades óseas atrasadas, particularmente en el primero, con disgenesia epifisiaria e hipermineralización, además de repercusión en el desarrollo psicomotor.

Hipertiroidismo, con edad ósea adelantada, incremento en talla en etapas tempranas, con talla final normal y algunos autores refieren datos de hipomineralización.

#### 5) Condiciones paratiroideas:

Hiperparatiroidismo (primario o secundario), hipoparatiroidismo y pseudohipoparatiroidismo, en el segundo hay una hipocalcemia que puede tener manifestaciones neuromusculares (dolor, calambres, rigidez) iniciales y posterior repercusión ósea por el estado hipocalcémico crónico (retardo en erupción dental, alteración del esmalte), así como manifestaciones cutáneas (uñas con trazos horizontales, piel reseca); se considera que no suelen afectar la edad ósea, aunque la gran repercusión en el metabolismo óseo puede afectar finalmente la misma, con otras manifestaciones sistémicas (Behrman, 2001).

#### 6) Displasias óseas:

En general, se consideran frecuentemente asociadas con una anomalía en la maduración ósea, aunque en algunas se considera difícil el poder estimar la edad ósea en huesos dismórficos, particularmente en las displasias epifisiarias; refiriéndose de forma ocasional por algunos autores como un retraso en la maduración ósea. En la acondroplasia, la edad ósea generalizada suele no ser referida en las descripciones radiográficas clásicas que se buscan en los pacientes cuando se realiza el abordaje de los mismos, haciéndose mención exclusiva de una alteración en la maduración ósea de la epífisis distal de fémur (Spranger, 2002; Edeiken, 1977; Graham, 1972).

## **JUSTIFICACIÓN**

En la literatura con relación a la acondroplasia, no se hace referencia de la edad ósea, aunque en algunos textos se menciona, de manera general, que en las displasia óseas puede o no existir un retraso en la maduración, así como datos discordantes de diferentes áreas corporales, debido al problema de base; por lo anterior, al no contar con una referencia respecto a la madurez ósea que podamos comparar en estos pacientes, si se encuentra alterada en la evaluación de un paciente, crea un factor de confusión que puede condicionar un diagnóstico erróneo, adicional al de base, e implica un mayor gasto en estudios para corroborarlo o descartarlo. Por el contrario, si se considera que una edad ósea atrasada es parte de las características clínicas de la acondroplasia, por tratarse ésta de una displasia ósea, sin contar con referencias bibliográficas o estudios que así lo avalen, puede conllevar a no diagnosticar patologías adicionales a la de base, las cuales podrían ser tratadas para no afectar el desarrollo del paciente.

En algunos pacientes del servicio de Genética del Instituto Nacional de Pediatría con el diagnóstico clínico y radiológico de acondroplasia, se ha identificado que la edad ósea está retrasada con respecto a la edad cronológica, basados en el método habitual de gráfica de edad ósea, sin lograr establecer otra asociación con la misma, excepto el diagnóstico de base; por lo que se consideró necesario determinar la frecuencia de dicho dato radiológico en nuestros pacientes.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

¿Es la edad ósea alterada un dato frecuente en la población de pacientes con el diagnóstico de acondroplasia en el Instituto Nacional de Pediatría?

## **OBJETIVOS**

### **GENERAL**

Valorar la edad ósea en pacientes con acondroplasia del Instituto Nacional de Pediatría.

### **ESPECÍFICOS**

1. Conocer la frecuencia de presentación de retraso o adelanto en la edad ósea en pacientes con acondroplasia al momento del diagnóstico, que acuden al Instituto Nacional de Pediatría.
2. Identificar la proporción de los pacientes con acondroplasia que presentan edad ósea retrasada, adelantada o disrítica, mediante el análisis del expediente clínico y que no presentan patología asociada evidente que explique la alteración de la edad ósea.
3. Determinar el porcentaje de los individuos con acondroplasia con retraso, adelanto o una disritmia en la edad ósea, mediante el análisis del expediente clínico y que presentan patología asociada, identificada como condicionante de la alteración en la edad ósea.

### **CLASIFICACIÓN DE LA INVESTIGACIÓN**

Estudio clínico, observacional, retrospectivo, transversal y descriptivo.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **POBLACIÓN DE ESTUDIO**

Se revisaron los expedientes captados en el Archivo General del Instituto Nacional de Pediatría con diagnóstico de acondroplasia, se confirmó que tuvieran el diagnóstico establecido y una vez reunido el universo de estudio, se procedió a evaluar la edad ósea mediante la metodología de Garn y cols. (1967) y posteriormente se realizó el análisis del expediente clínico para valorar los hallazgos clínicos, de laboratorio y gabinete tomados en la misma época que el estudio radiológico (somatometría, exploración física, biometría hemática, química sanguínea, coproparasitoscópicos, pruebas de función tiroidea, examen general de orina y ultrasonidos abdomino-pélvicos), para identificar algunas de las causas más comúnmente condicionantes de una edad ósea atrasada o adelantada: desnutrición, obesidad, procesos infecciosos crónicos, alteraciones neurológicas, alteraciones endocrinológicas (hipo o hipertiroidismo), etc.

### **CRITERIOS DE INCLUSIÓN:**

1. Se incluyeron pacientes del Instituto Nacional de Pediatría con el diagnóstico clínico y radiológico de acondroplasia, establecido por los Departamentos de Genética y Radiología e Imagen, desde 1991 hasta junio de 2003.

### **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN:**

1. Pacientes que tuvieron un diagnóstico establecido adicional al de acondroplasia, de índole genético (como Down, Turner, etc.).



2. Aquellos pacientes que no contaron con estudio radiológico completo o que no fue posible la revisión de su expediente clínico debido a depuración por mayoría de edad o por inasistencia del paciente al Instituto.

### **UBICACIÓN DEL ESTUDIO:**

El estudio se realizó en el Instituto Nacional de Pediatría, en los Departamentos de Investigación en Genética Humana y de Radiología e Imagen.

### **VARIABLES DEL ESTUDIO:**

El total de pacientes se dividió en tres grupos: con edad ósea normal, con edad ósea disrítica sin patología asociada y con edad ósea disrítica con patología asociada; teniendo en cuenta las siguientes variables del estudio:

#### **a) Variables Independientes:**

- 1) Acondroplasia con edad ósea normal.
- 2) Acondroplasia con edad ósea disrítica sin patología asociada (definido por la revisión del expediente clínico).
- 3) Acondroplasia con edad ósea disrítica con patología asociada (definido por la revisión del expediente clínico).

## **b) Variables Dependientes:**

1. El género.- Variable cualitativa, nominal; indica la designación como femenino o masculino del individuo de estudio, condicionada por el fenotipo genital y gonadal.
2. La edad cronológica.- Variable cuantitativa, continua; se estableció mediante el conocimiento de la fecha del nacimiento y edad contabilizada en años y meses en el momento de realizar la determinación de los parámetros de estudio.
3. La edad ósea.- Variable cuantitativa, continua; expresada en años y/o meses; se definió mediante la evaluación de la radiografía de mano, rodilla y pie mediante el método de Garn y cols., en pacientes de cualquier género. Se hace una valoración de la maduración ósea para cada sexo, de acuerdo a su edad, para determinar si la misma se encuentra dentro de las percentiles 5 y 95 de edad de aparición de los centros de osificación valorados (figura 1, tabla 1).
4. La estatura.- Variable cuantitativa, continua. Hasta los 2 años de edad se determinó empleando el sistema métrico decimal, mediante la medición de la longitud en posición supina, del vértex (punto más alto de la cabeza) hasta la planta de los pies. De los 2 años de edad en adelante, se determinó con la medición de pie del vértex a la planta de los pies, con el mismo sistema de medición. Utilizando las gráficas de talla para la edad, de acuerdo al género, en pacientes con acondroplasia de Horton (1978), valorada como normal si se encuentra entre percentiles 3 y 97, y anormal si se encuentra por arriba del percentil 97 (alta) o por debajo del 3 (baja) (figuras 2a y 2b).
5. El peso.- Variable cuantitativa, continua; se obtuvo mediante el empleo de básculas de consulta externa de Genética en las consultas médicas del paciente, empleando el sistema métrico decimal. Se evaluó utilizando las gráficas de peso para la talla, de acuerdo al sexo, para pacientes con acondroplasia, de Hunter-Hecht-Scott, se consideró normal si se encontró entre percentiles 3 y 97, y anormal si estuvo por arriba del percentil 97 (alto) o por debajo del 3 (bajo) (figuras 2c y 2d).

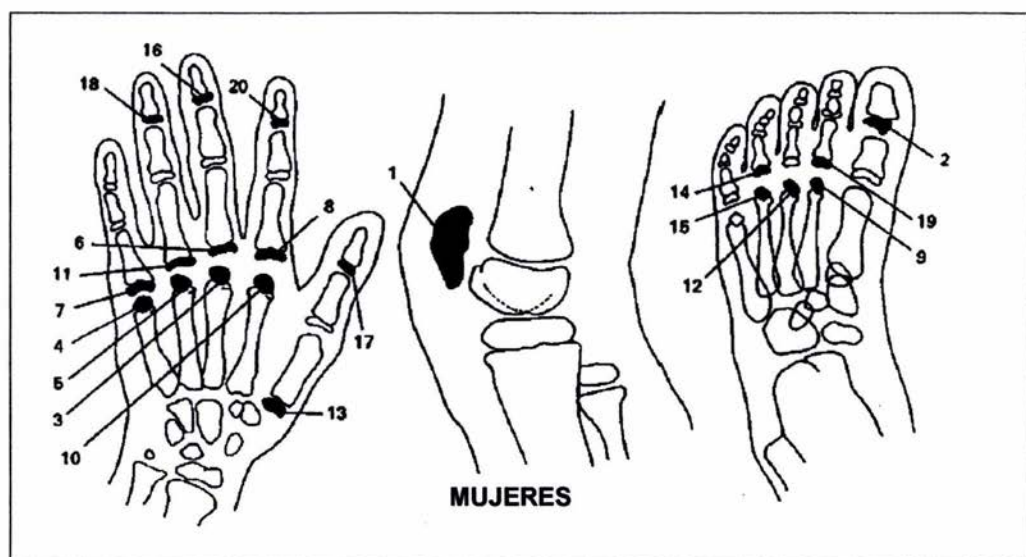
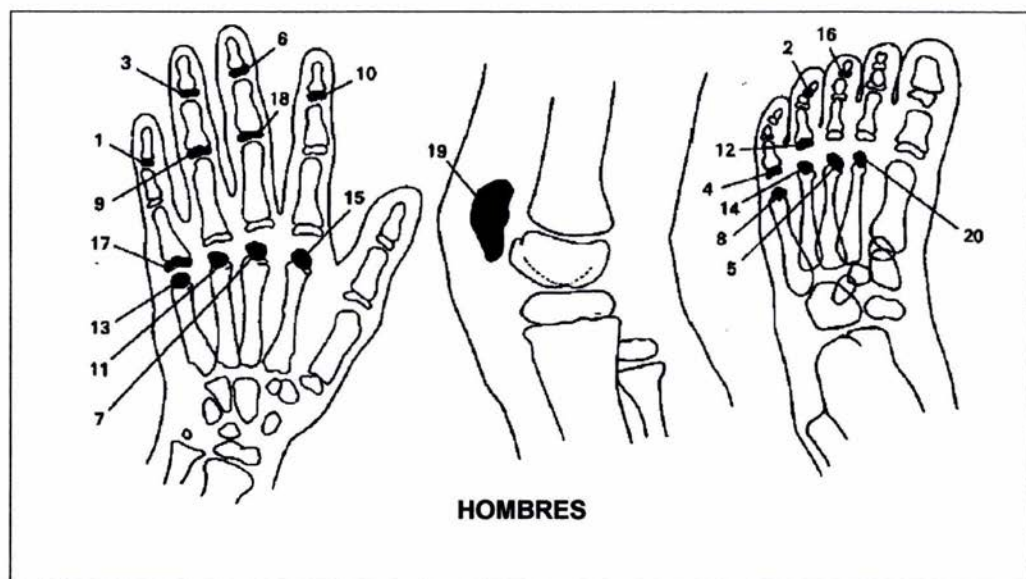


Fig. 1. Centros de osificación para evaluar con el método de Garn. y cols., para cada género.

Tabla 1. Percentiles de edad de aparición de los centros de osificación postnatales evaluados en el estudio (en años), modificado de Garn y cols., 1967.

CENTROS DE OSIFICACIÓN	PERCENTILES					
	VARONES			MUJERES		
	5	50	95	5	50	95
MANO						
EPÍFISIS PROXIMALES						
Falange distal I	-	-	-	0.42	0.99	1.73
Falange distal II	1.8	3.17	4.97	1.06	2.50	3.29
Falange distal III	1.31	2.41	3.72	0.72	1.46	2.69
Falange distal IV	1.37	2.44	3.73	0.73	1.52	2.82
Falange distal V	2.06	3.29	4.98	1.01	1.96	3.45
Falange media III	1.01	1.97	3.31	-	-	-
Falange media IV	1	2.05	3.24	-	-	-
Falange proximal II	-	-	-	0.40	0.87	1.64
Falange proximal III	-	-	-	0.41	0.85	1.61
Falange proximal IV	-	-	-	0.41	0.90	1.66
Falange proximal V	1	1.85	2.82	0.65	1.19	2.07
Primer metacarpiano	-	-	-	0.92	1.60	2.67
EPÍFISIS DISTALES						
Segundo metacarpiano	0.93	1.61	2.82	0.64	1.09	1.69
Tercer metacarpiano	0.95	1.79	3.01	0.65	1.13	1.94
Cuarto metacarpiano	1.09	2.03	3.60	0.75	1.29	2.17
Quinto metacarpiano	1	1.85	2.82	0.86	1.37	2.35
Rótula	2.55	4	5.96	1.47	2.48	4.01
PIE						
EPÍFISIS PROXIMALES						
Falange distal I	-	-	-	0.39	0.78	1.68
Falange distal III	2.99	4.36	6.19	-	-	-
Falange distal IV	2.95	4.38	6.40	-	-	-
Falange proximal II	-	-	-	0.63	1.19	2.05
Falange proximal IV	0.95	1.64	2.65	0.61	1.24	2.06
Falange proximal V	1.53	2.45	3.65	-	-	-
EPÍFISIS DISTALES						
Segundo metatarsiano	1.93	2.86	4.33	1.22	2.14	3.43
Tercer metatarsiano	2.33	3.48	5	1.42	2.48	3.68
Cuarto metatarsiano	2.92	4.02	5.74	1.77	2.84	4.05
Quinto metatarsiano	3.12	4.37	6.34	-	-	-

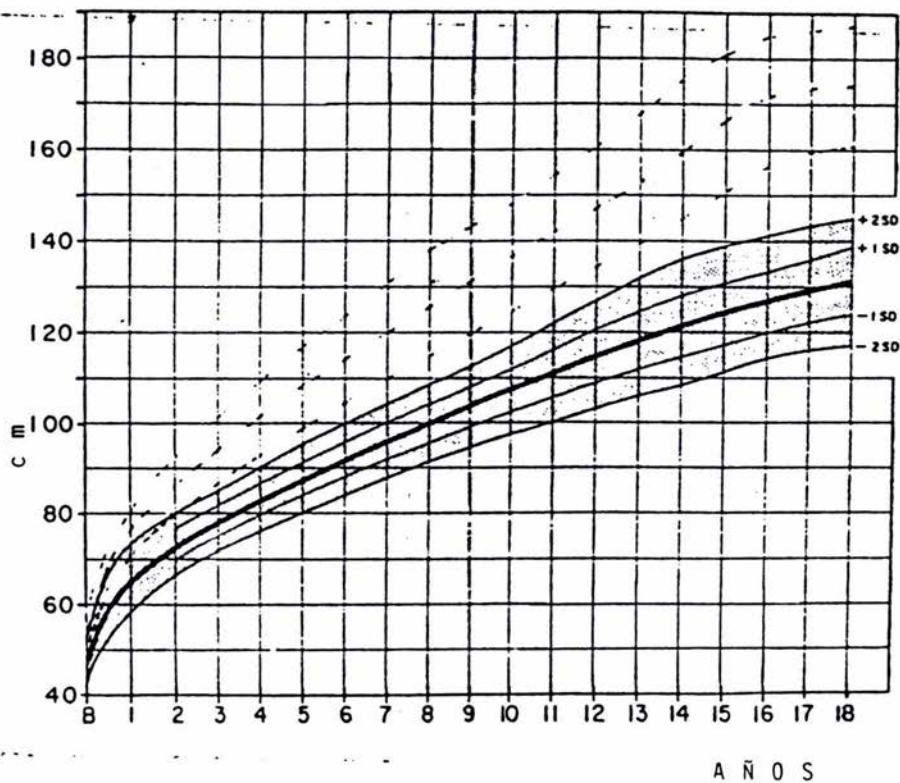


Fig. 2a.- Gráfica de talla en centímetros para la edad en años, para varones con acondroplasia, representada en curvas de promedio, +/- 1 y +/- 2 desviaciones estándar (DS).

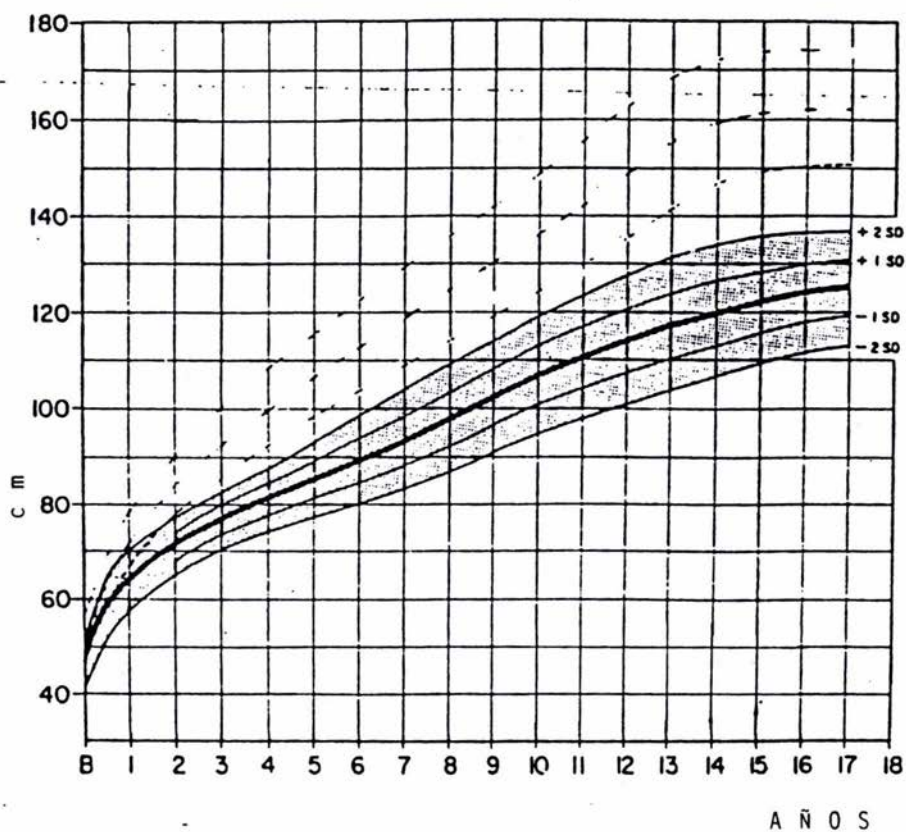


Fig. 2b.- Gráfica de talla en centímetros para la edad en años, para mujeres con acondroplasia, representada en curvas de promedio, +/- 1 y +/- 2 desviaciones estándar (DS).

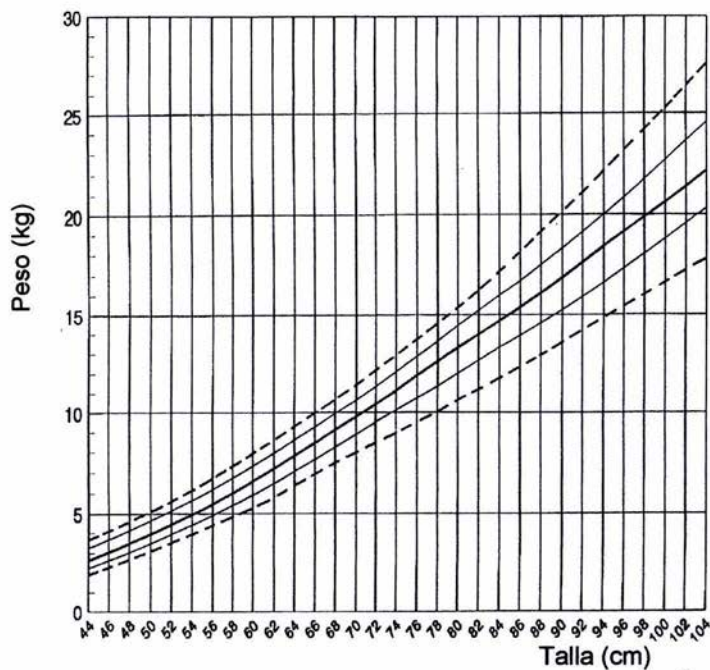


Fig. 2c.- Gráficas de peso (kg) para la talla (cm) en varones con acondroplasia, representada en promedio (línea oscura), +/- 1 (línea continua clara) y +/- 2 (línea discontinua) DS.

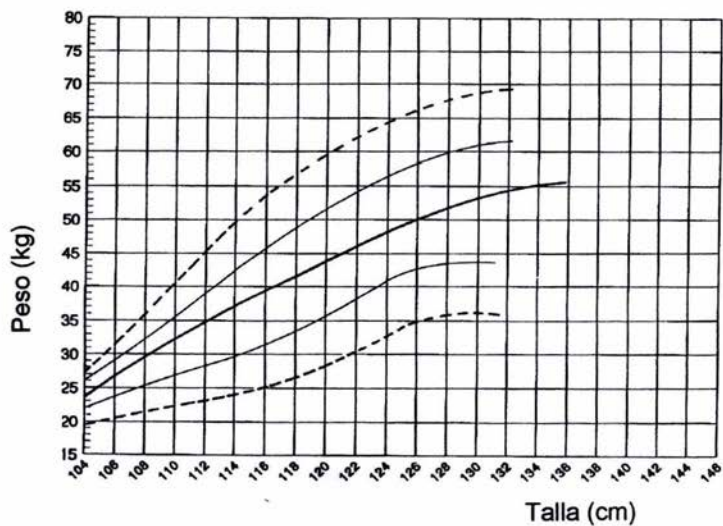
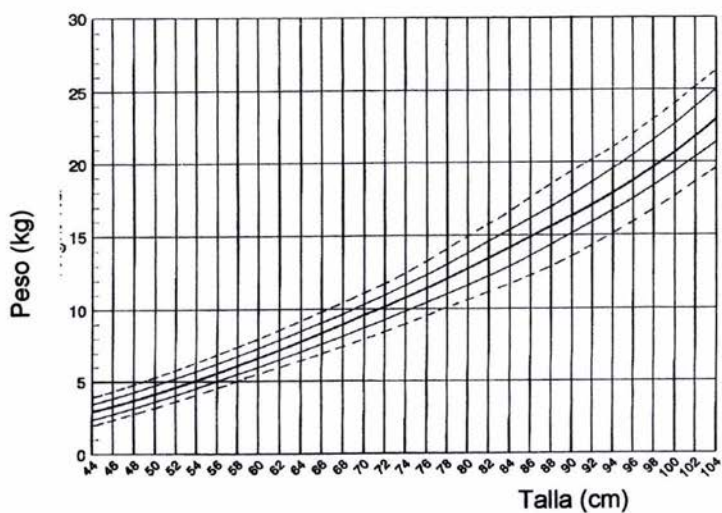


Fig. 2d.- Gráficas de peso (kg) para la talla (cm) en mujeres con acondroplasia, representada en promedio (línea continua oscura),  $\pm 1$  (línea continua clara) y  $\pm 2$  (línea discontinua) DS.



6. El estado nutricional.- Variable cualitativa, ordinal, discontinua (desnutrición de I, II o III grado); se correlacionaron las variables de estatura y peso, de acuerdo a edad y género, con la utilización de gráficas talla para la edad y de peso para la talla, para pacientes con acondroplasia, para determinar la percentil en la que se encontraban y determinar si existían condiciones de peso normal, alto o bajo. También se evaluaron las biometrías hemáticas realizadas, consignando valores cualitativos (aspecto) y cuantitativos (conteo eritro y leucocitario), que se valoraron de acuerdo a rangos de laboratorio propios del INP y con base en referencias bibliográficas. Los datos anteriores se obtuvieron de la revisión del expediente clínico de cada paciente, particularmente aquellos realizados en el momento de la toma de la serie ósea valorada.

7. Manifestaciones en otros órganos y sistemas descritas en acondroplasia. Variable cualitativa, nominal; que se evaluó como la presencia o no de procesos mórbidos habitualmente asociados a la acondroplasia (infecciones frecuentes de vías aéreas, otitis media crónica, compresión medular cervical y/o lumbar) y a un retraso o adelanto en la edad ósea *per se* (endocrinopatía, malnutrición, enfermedades crónicas), lo cual se determinó mediante la revisión del expediente clínico en el momento que se estableció el diagnóstico, de acuerdo a las valoraciones del paciente por otros servicios del instituto y a estudios paraclínicos realizados.

#### **HOJA DE RECOLECCION DE LOS DATOS.**

Se anexa hoja de recolección de datos con las variables referidas (anexos 1, 2 y 3).

#### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO.**

Debido a que la población de estudio fue muy pequeña, se utilizaron los métodos de evaluación estadística de  $X^2$  de Fisher y de Mantel Haenszel cuando los valores eran aún más pequeños, con un intervalo de confianza del 95% para determinar Odds Ratio.

## RESULTADOS.

Se tuvo un registro de 91 pacientes con el diagnóstico de acondroplasia, sólo 64 cuentan con expediente clínico, los 27 restantes han sido depurados del archivo clínico por mayoría de edad, fallecimiento o se han dado de baja por inasistencia; 51 cuentan con expediente radiológico, los otros 40 no cuentan con expediente en el archivo radiológico debido a depuración del mismo por mayoría de edad, fallecimiento o porque no se realizaron el estudio en el Instituto.

Sólo un total de 47 pacientes tuvieron el diagnóstico de acondroplasia, establecido por datos los clínicos y radiológicos característicos, y contaron con ambos expedientes, 22 (46.8%) del sexo femenino y 25 (53.2%) del sexo masculino.

De los 47 casos informativos, a 21 (44.7%) se les tomó la primera serie ósea antes del año de edad, a 21 (44.7%) entre el año un día y los 5 años de edad, a 4 (8.5%) entre los 5 años 1 día y los 10 años de edad y a 1 (2.1%) después de los 15 años. A 6 se les realizó una segunda serie ósea, tomada a diferente edad.

Ningún paciente presentó una edad ósea adelantada o atrasada, de acuerdo al método de evaluación de Garn y cols.

De los 21 pacientes evaluados antes del año de edad, 7 eran mujeres (33.3%) y 14 varones (66.7%), los cuales presentaron una edad ósea dentro de percentiles normales para su edad (acorde). 19 tenían una talla dentro de percentiles normales, uno con talla baja y uno con talla alta; los 21 tenían pesos normales y 20 tenían manifestaciones en otros órganos y sistemas debidos a su patología de base, descritos en la tabla 2.

Tabla 2. Manifestaciones en otros órganos y sistemas en los pacientes evaluados antes del año de edad, con edad ósea acorde a la cronológica.

Pte.	Sexo	Edad	Talla-Peso	Manifestaciones en otros órganos y sistemas											OTROS	
				RPM	HPT	AC	PESS ANL	NQX	GV	TV	HPL	OM	HPA			
1	Fem	17d	Alta - NI	+	N R	N R	N	-	-	-	-	-	-	-	-	NR
2	Masc	1m	NI - NI	+	N R	N R	N	+	-	-	-	-	-	-	-	Hipertensión Art. Pulmonar
3	Fem	1m	NI - NI	+	N R	N R	N	-	-	-	-	-	-	-	-	NR
4	Masc	3m	NI - NI	+	N R	+	N	-	-	+	-	-	-	-	-	Comunicación Interauricular
5	Masc	4m	NI - NI	+	+	N R	N	-	-	+	-	-	-	-	-	Xifoescoliosis
6*	Masc	4m	NI - NI	-	+	N R	N	-	-	-	-	-	-	-	-	NR
7	Masc	4m	NI - NI	+	+	N R	N	+	-	-	-	-	-	-	-	Estenosis subglótica, bradicardia
8	Masc	5m	NI - NI	+	N R	N R	N	+	+	-	-	-	-	-	-	Neumópata crónico, Fístula de LCR
9	Fem	5m	NI - NI	+	N R	+	N	-	-	-	-	-	+	-	-	NR
10*	Masc	6m	NI - NI	+	+	+	N	-	-	-	-	-	-	-	-	NR
11	Masc	6m	NI - NI	+	+	N R	+	-	-	-	-	-	-	-	-	Compresión medular mínima
12	Masc	6m	NI - NI	+	N R	+	N	-	-	-	-	-	-	-	-	HAA
13	Masc	7m	Baja - NI	-	+	N R	N	-	-	-	-	-	-	-	-	NR
14*	Masc	8m	NI - NI	+	N R	N R	N	-	-	-	-	-	-	-	-	NR
15	Masc	9m	NI - NI	+	N R	N R	N	-	-	-	+	-	-	-	-	Epilepsia generalizada
16	Masc	9m	NI - NI	+	+	N R	N	-	-	-	-	-	-	+	-	NR
17	Masc	10m	NI - NI	-	N R	+	N	-	-	-	+	-	-	-	-	NR
18	Fem	11m	NI - NI	-	N R	+	N	-	-	+	+	-	-	-	-	Esguince cervical, maloclusión dental
19*	Fem	11m	NI - NI	+	N R	N R	N	-	-	-	-	-	-	-	-	NR
20	Fem	11m	NI - NI	-	+	+	N	-	-	-	-	-	-	-	-	NR
21	Fem	1a	NI - NI	+	+	N R	+	+	-	-	+	-	+	-	-	NR

ABREVIATURAS (Tablas 2 a la 4b):

Pte = Paciente, + = Presente, - = Ausente, RPM = Retraso psicomotor, HPT = Hipotonía, AC = Atrofia cerebral, PESS ANL = Potenciales evocados somatosensoriales anormales, NQX = Sometido a neurocirugía, GV = *Genu varo/valgo*, TV = Tibias varas, HPL = Hiperlordosis lumbar, DL = Dorso lumbar, OM = Otitis media, HPA = Hipoacusia, HAA = Hipertrofia adenoamigdalina, PO = Postoperado, AA = adenoamigdalectomía, OQ = Tubos de ventilación, GR = *Genu recurvatum*, LCR = Líquido cefaloraquídeo, NR = No referido, N = No realizado

\* = Primera serie ósea valorada

De los 21 pacientes con edades entre un año un día y cinco años de edad, 12 (57%) eran mujeres y 9 (43%) hombres, 16 presentaron una edad ósea acorde y 5 se evaluaron con una edad ósea disarmónica: 1 con discordancia en la maduración ósea de mano, uno de rótula, otro de rótula y pie, otro con mano y rótula, y otro de mano, rótula y pie (en mano con retraso de 2 núcleos de los 11 evaluados y 1 de 6 de pie). Todos tuvieron talla normal; 18 tuvieron peso normal (5 con edad ósea disarmónica) y 3 con peso bajo (con edad ósea normal). 19 pacientes presentaron manifestaciones en otros órganos y sistemas, descritas en las tablas 3a y 3 b.

Tabla 3a. Manifestaciones en otros órganos y sistemas en los pacientes evaluados entre el año un día y 5 años de edad, con edad ósea acorde a la cronológica.

Pte	Sexo	Edad	Talla - Peso	Manifestaciones en otros órganos y sistemas											
				RPM	HPT	AC	PESS ANL	NOX	GV	TV	HPL	OM	HPA	OTROS	
22	Fem	1a7d	NI – NI	+	N R	+	N	-	-	-	-	-	-	-	NR
23	Masc	1a24d	NI – NI	-	N R	N R	N	-	-	-	-	-	-	-	Compresión medular mínima, Xifosis lumbar
24	Masc	1a2m	NI – NI	-	N R	N R	N	-	-	-	-	-	-	-	NR
25 *	Masc	1a2m	NI – NI	+	N R	N R	N	-	-	-	-	-	-	-	GR
26	Fem	1a2m	NI – NI	-	N R	+	N	-	-	-	-	-	-	-	Xifosis lumbar, síndrome sino- bronquial
27	Fem	1a3m	NI – NI	-	+	N R	N	-	+	-	+	+	+	+	Hidrocefalia sin deterioro neurológico
28	Fem	1a3m	NI - Bajo	+	N R	+	N	-	-	-	-	-	-	-	Compresión medular
29	Masc	1a5m	NI – NI	-	N R	N R	N	-	-	-	-	-	-	-	NR
30	Masc	1a6m	NI – NI	+	N R	+	N	-	-	-	-	-	-	-	NR
31	Fem	1a7m	NI – NI	-	+	N R	N	-	-	-	-	+	+	+	Cirugía por Miringoesclerosis
32	Masc	1a10m	NI – Bajo	+	N R	N R	N	-	-	-	-	-	-	-	Subluxación de rodillas
33	Fem	1a11m	NI – NI	-	+	N R	N	-	-	-	+	-	-	-	NR
34	Masc	2a	NI – Bajo	-	N R	N R	N	-	-	-	-	+	+	-	HAA
35	Masc	2a4m	NI – NI	+	+	N R	N	+	-	-	-	-	-	-	HAA
37	Fem	3a	NI – NI	+	+	+	N	-	+	+	+	-	-	-	NR
39	Fem	3a7m	NI – NI	-	N R	N R	N	-	-	-	-	+	+	+	Perforación timpánica en una ocasión

Tabla 3b. Manifestaciones en otros órganos y sistemas en los pacientes evaluados entre el año un día y 5 años de edad, con edad ósea disarmónica.

Pte.	Sexo	Edad	Núcleos alterados en la EO	Talla - Peso	Manifestaciones en otros órganos y sistemas										
					RPM	HPT	AC	PESS ANL	NQX	GV	TV	HPL	OM	HPA	OTROS
36	Fem	2a10m	Mano	NI – NI	-	+	N R	N	-	+	+	+	+	-	Escoliosis, HAA, caries, pbe. ovarios poliquísticos
38	Fem	3a2m	Mano	NI – NI	-	+	N R	-	-	+	-	-	+	+	Retardo del lenguaje, caries
40	Fem	4a15d	Pie	NI – NI	-	N R	N R	-	-	-	-	-	+	+	NR *(Uso de HC)*
41	Masc	4a7m	Rótula, Pie	NI – NI	-	N R	N R	+	+	-	-	-	-	-	Cirugía por compresión lumbar extra-INP, Inestabilidad de rodilla izquierda
42	Fem	4a8m	Mano, Rótula, Pie	NI - NI	-	N R	N R	-	-	+	+	+	-	-	HAA, Hipertrofia de cometes

Al evaluar a los 4 pacientes, 2 mujeres y 2 hombres, de entre los 5 años un día y los 10 años de edad, uno tuvo edad ósea normal y 3 disarmónica: uno por estructuras óseas de mano y pie, y dos por rótula. Todos tuvieron talla y peso normales. Las manifestaciones en otros órganos y sistemas se describen en las tablas 4a y 4b.

Tabla 4a. Manifestaciones en otros órganos y sistemas que presenta el paciente evaluado entre los 5 años un día y 10 años de edad, con edad ósea acorde a la cronológica.

Pte	Sexo	Edad	Talla - Peso	Manifestaciones en otros órganos y sistemas											
				RPM	HPT	AC	PESS ANL	NQX	GV	TV	HPL	OM	HPA	OTROS	
44 *	Masc	5a9m	NI – NI	-	N R	N R	N	-	-	-	-	-	-	-	NR

Tabla 4b. Manifestaciones en otros órganos y sistemas que presentan los pacientes evaluados entre los 5 años un día y 10 años de edad, con edad ósea disarmónica.

Pte	Sexo	Edad	Núcleos alterados en la EO	Talla - Peso	Manifestaciones en otros órganos y sistemas										
					RPM	HPT	AC	PESS ANL	NOX	GV	TV	HPL	OM	HPA	OTROS
43	Masc	5a8m	Mano, Pie	NI – NI	-	NR	NR	N	-	-	-	-	+	+	Caries
45	Fem	6a7m	Rótula	NI – NI	-	+	NR	N	+	+	-	+	+	-	Cirugía por lordosis lumbar, fistula de LCR, Xifosis DL, HAA
46	Fem	7a1m	Rótula	NI – NI	-	NR	NR	N	-	+	+	-	-	-	NR

Sólo se evaluó una paciente femenina de más de 15 años de edad (paciente 47), que presentó edad ósea disarmónica por alteración en la maduración ósea de la rótula. Tuvo talla y peso normales, en ella se detectó otitis media y está en estudio por historia de 3 eventos de síncope.

Se realizó una segunda serie ósea a 6 pacientes, 5 hombres (pacientes 6, 10, 14, 25 y 44) y 1 mujer (paciente 19); a 4 se les tomó la primera serie ósea antes del año de edad, a uno al año 2 meses y al otro a los 5 años 9 meses de edad, todas reportadas como acordes a la edad cronológica. En 3 individuos (pacientes 10, 14 y 19) el segundo estudio se reportó nuevamente como acorde, al año 11 meses, a los 3 años 4 meses y a los 5 años 8 meses de edad, respectivamente. Al paciente 6 se le tomó la segunda serie a los 7 años, al caso número 25 a los 5 años 9 meses y al sujeto 44 a los 6 años 9 meses de edad, reportados en los 3 como disarmónica, por afección de la osificación de rótula.

El sujeto 6 presentó un decremento en el crecimiento estatural en su segunda evaluación, reportándose la presencia de *genu varo*.

Los pacientes 14 y 44 tuvieron peso bajo, siendo que en la primera evaluación estuvieron en percentiles normales, llamando la atención que en la segunda evaluación de ambos, se consignaron alteraciones ortopédicas como hiperlordosis lumbar, tibias varas y genu varo, y de otitis media, con una segunda edad ósea disarmónica en el paciente 44.

A pesar de presentar una segunda edad ósea disarmónica, el individuo 25 no tuvo alteración en peso ni talla en su segunda valoración, pero se detectaron hiperlordosis lumbar y otitis media.

Los individuos 10 y 19, no tuvieron alteración en peso ni talla en sus evaluaciones, en las cuales se detectaron alteraciones neurológicas de forma inicial y posteriormente se agregaron problemas ortopédicos, similares a los observados en individuos con edad ósea acorde: hiperlordosis lumbar, tibias varas y *genu varo*; en las dos valoraciones tuvieron edades óseas acordes a las cronológicas (tabla 5).

Tabla 5. Datos clínicos de los pacientes a quienes se les evaluó una segunda serie ósea.

Pte	Sexo	Edad		Edad ósea		Talla - Peso		Manifestaciones en otros órganos y sistemas	
		1er Estudio	2º Estudio	1er Estudio	2º Estudio	1er Estudio	2º Estudio	1er Estudio	2º Estudio
6	Masc	4m	7a	A	D	NI - NI	Baja - NI	HPT, Hidrocefalia	SDN, Caries GV, PESS ANL, CM
10	Masc	6m	1a11m	A	A	NI - NI	NI - NI	HPT, RPM, AC	GV, HPL
14	Masc	8m	3a4m	A	A	NI - NI	NI - Bajo	RPM	AC, OM, TV, GV, Fístula AV base nasal,
19	Fem	11m	5a8m	A	A	NI - NI	NI - NI	RPM,	GR, GV, TV, HPL, PESS ANL
25	Masc	1a2m	5a9m	A	D	NI - NI	NI - NI	RPM, GR	GR, HPL, CM, OM, PESS ANL
44	Masc	5a9m	6a9m	A	D	NI - NI	NI - Bajo	NR	AC, HPA, OM, HPL, GV, PESS ANL

**ABREVIATURAS:**

Pte = Paciente, NI = Normal, SDN = Sin deterioro neurológico, RPM = Retraso psicomotor, HPT = Hipotonía, AC = Atrofia cerebral, PESS ANL = Potenciales evocados somatosensoriales anormales, GV = *Genu varo/valgo*, TV = Tibias varas, HPL = Hiperlordosis lumbar, CM = Compresión medular, OM = Otitis media, HPA = Hipoacusia, HAA = Hipertrofia adenoamigdalina, PO = Postoperado, OQ = Tubos de ventilación, GR = *Genu recurvatum*, LCR = Líquido cefalorraquídeo, NR = No referido, A = Acorde, D = Disarmónica.

De los 47 casos analizados, en la primera serie ósea evaluada 9 presentaron edad ósea disarmónica (19.1%) y 38 edad ósea normal (80.9%), mientras que al evaluar un segundo estudio radiológico en 6 pacientes, incrementó a 12 (25.5%) el número de individuos con edad ósea disarmónica; 5 (41.6 %) fueron hombres y 7 (58.4 %) mujeres. Los centros de osificación disarmónicos, el peso y la talla de los pacientes con edad ósea disarmónica se presentan en la tabla 6.

Tabla 6. Descripción de datos clínicos y centros de osificación disarmónicos (con asterisco pacientes con edad ósea disarmónica en su segundo estudio).

<b>Pte</b>	<b>Sexo</b>	<b>Talla - Peso</b>	<b>Edad</b>	<b>Discordancia</b>
<b>6*</b>	Masc	Baja - NI	7a	Rótula
<b>25*</b>	Masc	NI - NI	5a 9m	Rótula
<b>36</b>	Fem	NI - NI	2a 10m	Mano
<b>38</b>	Masc	NI - NI	3a 2m	Mano
<b>40</b>	Fem	NI - NI	4a 15d	Rótula, Pie
<b>41</b>	Fem	NI - NI	4a 7m	Rótula, Pie
<b>42</b>	Fem	NI - NI	4a 8m	Mano, Rótula, Pie
<b>43</b>	Masc	NI - NI	5a 8m	Mano, Pie
<b>44*</b>	Masc	NI - NI	6a 9m	Rótula
<b>45</b>	Fem	NI - NI	5a 8m	Rótula
<b>46</b>	Fem	NI - NI	7a 1m	Rótula
<b>47</b>	Fem	NI - NI	15a 2m	Rótula

#### ABREVIATURAS:

Pte = Paciente, Masc = Masculino, Fem = Femenino, NI = Normal

En anexos, se aprecian los centros de osificación disarmónicos de algunos de los pacientes, nótese que de los 12 individuos, 9 tuvieron discordancia en la osificación de rótula.

En la tabla 7 se representan los datos clínicos de todos los pacientes con diagnóstico de acondroplasia que presentaron edad ósea disarmónica, así como los estudios realizados para buscar otras patologías asociadas que condicionen alteración en la maduración ósea. Llamando la atención que la mayoría no tenían estudios que descartaran una patología asociada y que sólo en la paciente 36 se detectó un perfil hormonal ginecológico anormal, por elevación de hormona luteinizante y un ultrasonograma pélvico en el que se detectaron ovarios poliquísticos, lo cual no se ha encontrado asociado a una alteración en la edad ósea.



Tabla 7. Descripción de datos clínicos en pacientes que presentan edad ósea disarmónica (con asterisco pacientes con edad ósea disarmónica en su segundo estudio).

Pte	Edad	Manifestaciones en otros órganos y sistemas										Estudios adicionales							
		RPM	HPT	AC	PESS ANL	NOX	GV	TV	HPL	OM	HPA	OTROS	BHC	QS-Hb glic	PFT	PHG	EGO-UC	UE	USGA-P-R
6*	7a	-	+		+	-	+	-	-	-	-	+	NI			-			
25*	5a 9m	+			+	-	-	-	+	+	+	+				-			
36	2a10m	-	+			-	+	+	+	+	-	+			NI	A		NI	A
38	3a 2m	-	+		-	-	+	-	-	+	+	+				-			
40-	4a 15d	-			-	-	-	-	-	+	+		NI	NI	NI		NI		
41	4a 7m	-			+	+	-	-	+	-	-	+							
42	4a 8m	-			-	-	+	+	+	-	-	+							
43-	5a 8m	-			-	-	-	-	-	+	+	+				-			
44*	6a 9m	-		+	+	+	+	-	+	+	+	+	NI	NI		-			NI
45	5a 8m	-	+		-	+	+	-	+	+	-	+	NI	NI					
46	7a 1m	-				+	+	-	-	-									
47	15a2m	-				-	-	-	-	+	-	+	NI	NI			NI		

ABREVIATURAS: Pte = Paciente, NI = Normal, A = Anormal, + = Presente, - = Ausente.

BHC = Biometría hemática completa, QS = Química sanguínea, PFT = Pruebas de función tiroidea, PHG = Perfil hormonal ginecológico, EGO-UC = Examen general de orina-Urocultivo, UE = Urografía excretora, USGA-P-R = Ultrasonido abdominal-pélvico-renal.

Espacio en blanco = No reportado

De los 47 pacientes revisados, las manifestaciones en otros órganos y sistemas asociadas a la acondroplasia se tuvieron tanto en los pacientes con edad ósea acorde como disarmónica, lo cual se reporta en la tabla 8.

Tabla 8. Manifestaciones en otros órganos y sistemas asociadas a la acondroplasia en pacientes con edad ósea acorde y edad ósea disarmónica.

<b>Manifestaciones en otros órganos y sistemas</b>	<b>Edad ósea Acorde n = 35</b>	<b>Edad ósea disarmónica n = 12</b>	<b>P</b>	<b>OR (IC 95%)</b>
<b>Retraso psicomotor</b>	22 (62.86 %)	2 (16.67 %)	0.006 (MH)	0.12 (0.01-0.71)
<b>Hipotonía</b>	14 (40 %)	3 (25 %)	0.49 (F)	0.5 (0.07-2.53)
<b>Atrofia cerebral</b>	12 (34.29 %)	0	-	-
<b>Potenciales evocados somatosensoriales anormales</b>	3 (8.57 %)	3 (25 %)	0.16 (F)	3.56 (0.46-28.6)
<b>Sometido a neurocirugía</b>	5 (14.29 %)	3 (25 %)	0.4 (F)	2 (0.26-12.64)
<b><i>Genu varo/valgo</i></b>	6 (17.14 %)	6 (50 %)	0.05 (F)	4.83 (0.91-25.34)
<b>Tibias varas</b>	6 (17.14 %)	3 (25 %)	0.55 (MH)	1.61 (0.21-9.51)
<b>Hiperlordosis lumbar</b>	10 (28.57 %)	5 (41.67 %)	0.40 (MH)	1.79 (0.35-8.4)
<b>Otitis media</b>	5 (14.29 %)	8 (66.67 %)	0.001 (F)	12 (2.09-73)
<b>Hipoacusia</b>	7 (20 %)	2 (16.67 %)	1 (F)	0.8 (0.07-5.28)
<b>Hipertensión arterial pulmonar</b>	1 (2.86 %)	0	-	-
<b>Comunicación interauricular</b>	1 (2.86 %)	0	-	-
<b>Xifosis / Escoliosis</b>	3 (8.57 %)	1 (8.33 %)	1 (F)	0.97 (No definido)
<b>Compresión medular</b>	4 (11.43 %)	3 (25 %)	0.34 (F)	2.58 (0.31-18.21)
<b>Estenosis subglótica</b>	1 (2.86 %)	0	-	-
<b>Neumopatía crónica / Sd Sinobronquial</b>	2 (5.71 %)	0	-	-
<b>Fístula de líquido cefalorraquídeo</b>	1 (2.86 %)	1 (8.33 %)	0.44 (F)	3 (0.04-249)
<b>Hipertrofia adenoamigdalina / Hipertrofia de cornetes</b>	5 (14.29 %)	3 (25 %)	0.4 (F)	2 (0.26-12.64)
<b>Fístula arterio-venosa nasal</b>	1 (2.86 %)	0	-	-
<b>Epilepsia</b>	1 (2.86 %)	0	-	-
<b>Esguince cervical</b>	1 (2.86 %)	0	-	-
<b>Mal oclusión dental / Caries</b>	2 (5.71 %)	3 (25 %)	0.09 (F)	5.5 (0.52-71.93)
<b><i>Genu recurvatum</i></b>	1 (2.86 %)	1 (8.33 %)	0.44	3 (0.04-249)
<b>Hidrocefalia sin deterioro neurológico</b>	2 (5.71 %)	1 (8.33 %)	1 (F)	1.5 (0.02-31.23)
<b>Miringoesclerosis</b>	1 (2.86 %)	0	-	-
<b>Subluxación de rodillas</b>	1 (2.86 %)	0	-	-
<b>Perforación timpánica (1 ocasión)/ Colocación de tubos de ventilación</b>	3 (8.57 %)	0	-	-

En la tabla 9 se aprecia el número de órganos y sistemas afectados en el grupo con edad ósea acorde, en comparación con el de edad ósea disarmónica.

Tabla 9. Comparación en el número de órganos y sistemas afectados entre el grupo de pacientes con edad ósea acorde y disarmónica.

<b>Número de órganos y sistemas afectados</b>	<b>Grupo de EO acorde n = 35</b>	<b>Grupo de EO disarmónica n = 12</b>
<b>0</b>	2 (5.7%)	0
<b>1</b>	3 (8.5%)	0
<b>2</b>	8 (22.9%)	3 (25%)
<b>3</b>	9 (25.7%)	2 (16.68%)
<b>4</b>	8 (22.9%)	2 (16.68%)
<b>5</b>	0	3 (25%)
<b>6</b>	5 (14.3%)	2 (16.68%)

Al hacer la valoración de los perfiles somatométricos, utilizando gráficas específicas para pacientes con el diagnóstico de acondroplasia, se pudo detectar que del total de los 47 pacientes evaluados, 2 (4.26%) presentaron talla baja, uno con edad ósea acorde (1 de 35, 2.86%) y uno con edad ósea disarmónica (1 de 12, 8.33%); y 5 (10.64%) presentaron peso bajo, 4 del grupo con edad ósea acorde (4 de 35, 11.43%) y 1 del de edad ósea disarmónica (1 de 12, 8.33%).

Del grupo de edad ósea disarmónica, los pacientes 6 y 44 tuvieron dos valoraciones de la edad ósea, considerada normal la primera y disarmónica la segunda, así como peso y talla inicialmente normales; el paciente 6, en la segunda se detectó talla baja, en el expediente se consignaron estudios de gabinete normales, sin haberse realizado un abordaje intencional de estudio de la talla baja. En el caso del paciente 44, se detectó un peso bajo, evidenciándose en la revisión del expediente clínico el desarrollo de alteraciones otorrinolaringológicas y ortopédicas, detectadas en su segunda valoración (tabla 10).

Tabla 10. Pacientes que presentaron alteración en peso y talla, con relación a la edad ósea y abordaje de estudio del peso o la talla anormales.

Paciente	Sexo	Edad	Talla-Peso	EO	Estudios	Manifestaciones en otros órganos y sistemas
6 *	Masc	7 a	Baja – NI	D	IN	HPT, Hidrocefalia SDN, Caries, GV, PESS ANL, CM
13	Masc	7 m	Baja – NI	A	No	HPT
14 *	Masc	8 m	NI – Bajo	A	No	RPM, AC, OM, GV, TV, FAV
28	Fem	1 a 3 m	NI – Bajo	A	No	RPM, HPT, CM
32	Masc	1 a 10 m	NI – Bajo	A	No	RPM, SLR
34	Masc	2 a 4 m	NI – Bajo	A	No	OM, HPA, HAA
44 *	Masc	5 a 9 m	NI – Bajo	D	No	AC, OM, HPA, HPL, GV, PESS ANL

ABREVIATURAS:

\* = Valores detectados en la evaluación de una segunda serie ósea. Masc = Masculino, Fem = Femenino, EO = Edad ósea, A = Acorde, D = Disarmónica, IN = Incompletos, HPT = Hipotonía, SDN = Sin deterioro neurológico, GV = *Genu varo/valgo*, PESS ANL = Potenciales somatosensoriales anormales, CM = Compresión medular, RPM = Retraso psicomotor, AC = Atrofia cerebral, OM = Otitis media, TV = Tibias varas, FAV = Fístula arterio-venosa nasal, SLR = Subluxación de rodilla, HPA = Hipoacusia, HAA = Hipertrofia adenoamigdalina.

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES.

El motivo del presente estudio fue el haber detectado una aparente edad ósea atrasada en casos aislados con acondroplasia, determinado por el método de evaluación de la maduración ósea de la mano, sin embargo, al realizar una evaluación de la misma por el método de Garn y cols., mediante la valoración de núcleos de osificación de mano, rodilla y pie, de acuerdo al sexo, ningún paciente mostró una edad ósea adelantada ni atrasada, pero si se encontraron casos con disarmonía en la maduración, lo que indica que en las regiones evaluadas, algunos núcleos tienen una maduración adecuada pero otros no. Lo anterior apoya la necesidad de adoptar el método de evaluación de la maduración ósea de Garn y cols., pues permite evaluar un mayor número de regiones corporales, haciendo una distribución en percentiles de acuerdo al sexo y la edad y no sólo los núcleos de osificación de mano, lo que permite realizar una mejor valoración de estos pacientes, que tienen como base una displasia ósea.

También cabe destacar que a pesar de tratarse de un grupo pequeño de pacientes revisados, aquellos que tuvieron una edad ósea disarmónica tenían una edad cronológica de más de 2 años 10 meses: todos los pacientes valorados antes del año de edad presentaron una edad ósea acorde, sin embargo, en el segundo grupo de estudio (del año un día a los 5 años de edad), 5 de 21 individuos (23.8%), presentaron una edad ósea disarmónica, mientras que en el tercer grupo (de los 5 años un día a los 10 años de edad), 3 de 4 evaluados (75%) y la paciente valorada a los 15 años, también presentaron disarmonía en la edad ósea, lo que sugiere que la disarmonía podría ser más evidente a mayor edad de los pacientes. Este rasgo parece confirmarse por el hecho de que del grupo de sujetos que presentaron una edad ósea acorde, a 6 se les tomó una segunda serie ósea que permitió hacer otra valoración de la maduración ósea: encontrando en 3 pacientes una disarmonía a mayor edad; lo anterior incrementó de 9 a 12 los pacientes con una edad ósea disarmónica, de un total de 47 valorados (25.5%).

Las regiones que presentaron alteración en la maduración ósea fueron: sólo mano en 2 pacientes, mano y pie en un sujeto, rótula y pie en 2 individuos, mano, rótula y pie en 1 paciente y sólo rótula en 6 personas. Lo anterior resalta que la maduración rotuliana es el centro de osificación predominantemente afectado en los pacientes, presentándose en 9 del total de 12 individuos

(75%) con edad ósea disarmónica; lo cual puede tener una relación causal con la alteración en la maduración ósea de la epífisis distal de fémur, previamente descrito en la literatura (Edeiken, 1977), llamando la atención que dicha estructura es parte de una zona de carga corporal; esto parece correlacionarse también con la presencia de alteraciones ortopédicas descritas previamente en la acondroplasia (Spranger, 2002; Cassidy, 2001; Sriver, 2001; Jones, 1997; Behrman, 1992; Oberklaid, 1979), como el *genu varo* o *valgo*. En nuestro estudio, se determinó que los pacientes con genu varo o valgo, tienen 5 veces más probabilidad de presentar una edad ósea disarmónica.

Al hacer la correlación de las alteraciones de órganos y sistemas con la edad ósea, se hace notar que la otitis media es una alteración frecuente y se observó que aquellos pacientes que la presentan tienen 12 veces más probabilidad de presentar una alteración de la edad ósea. Fue de llamar la atención que en el presente estudio los pacientes con otitis media y alteración en la edad ósea tenían un núcleo de osificación predominantemente afectado, a diferencia de lo que esperaríamos que la mayoría de los núcleos de osificación analizados estuvieran afectados.

Otra manifestación que tuvo una diferencia significativa entre los dos grupos fue la del retraso psicomotor, que se presentó en 2 de 12 sujetos con edad ósea disarmónica (16.67%) y en 22 de 35 pacientes con edad ósea acorde (40%) ( $p < 0.006$ ), sin observarse un incremento en el riesgo de presentar una disarmonía en la edad ósea cuando se detecta retraso psicomotor en un paciente con acondroplasia.

Aunque en la comparación de la prevalencia de otros órganos y sistemas afectados no se determinó una diferencia estadísticamente significativa (valores de  $p$  y OR a intervalos de confianza del 95% mostrados en la tabla 8), el análisis de estos datos mostró que la probabilidad de presentar una edad ósea disarmónica es mayor cuando se detectan las siguientes manifestaciones: 5.5 veces si presentan mal-oclusión dental y/o caries, 3.56 veces si se detectaron potenciales somatosensoriales anormales, 3 veces si se presentó una fistula de líquido cefalorraquídeo como complicación de una neurocirugía o si hay genu recurvatum, 2.58 veces si hay compresión medular, 2 veces si se ha sometido a un proceso neuroquirúrgico o hay hipertrofia adenoamigdalina o de cornetes, 1.79 veces si se detecta hiperlordosis, 1.61 veces si

hay tibias varas, 1.5 veces si se presenta hidrocefalia (sin deterioro neurológico). Sin embargo, en algunos de ellos no tenemos una explicación fisiopatológica clara del mecanismo que aumenta la probabilidad de tener una alteración en la edad ósea como por ejem. la presencia de caries. También se observó una probabilidad menor de 1 para presentar alteraciones en edad ósea si se tienen xifosis/escoliosis, hipoacusia e hipotonía.

En nuestra casuística, las manifestaciones en otros órganos y sistemas asociados a la acondroplasia, coinciden con lo descrito en la literatura, apreciándose que varían de acuerdo a la edad de evaluación de los pacientes con predominio del retraso psicomotor en los menores de un año y la aparición de otras alteraciones conforme avanza la edad, presentándose manifestaciones ortopédicas y otorrinolaringológicas principalmente, llamando la atención también el hecho de que al evaluar el número de órganos y sistemas afectados entre los pacientes con edad ósea acorde y edad ósea disarmónica no existió diferencia.

En los pacientes identificados con talla o peso bajos de acuerdo a las gráficas para pacientes con acondroplasia, no identificamos una patología adicional que explicará estos parámetros somatométricos [2 pacientes con talla baja (1 con edad ósea disarmónica) y 5 con peso bajo (1 con edad ósea disarmónica)], sin embargo en ellos tampoco se realizó un estudio integral para descartar una patología asociada al diagnóstico de base. Lo que hace evidente la necesidad de evaluar los parámetros de peso y talla de cada paciente de forma periódica, utilizando las herramientas somatométricas específicas para pacientes con acondroplasia, para detectar oportunamente cualquier alteración de los mismos, que pudiera ser la evidencia de un proceso patológico agregado al de base o determinar si las manifestaciones de otros órganos y sistemas *per se*, pueden repercutir en estos parámetros, lo cual al ser detectado, permite un manejo de los mismos de forma adecuada y oportuna, evitando una mayor repercusión a la salud del paciente.

Aunque la población de estudio es pequeña y la mayoría de los pacientes no cuentan con valoraciones clínicas y de laboratorio y/o gabinete para tratar de establecer si además de la acondroplasia existiera otra patología que explique la alteración de la edad ósea, los resultados de este estudio muestran en la mayoría de los casos una alteración en la maduración ósea de rótula sin otra posible asociación mórbida causal en nuestros pacientes, lo anterior asociado con

lo descrito previamente en una sola referencia de la literatura, de una alteración epifisiaria de fémur (referida como una alteración en la maduración ósea, Edeiken 1977) como rasgo radiológico característico de la acondroplasia, sugieren que la alteración de la rótula es parte de las manifestaciones óseas de la acondroplasia y que se favorece su afección a mayor edad, probablemente por ser una zona de carga, sometida a fuerzas mecánicas de compresión.

En nuestro estudio, dado que a mayor edad fue más evidente la afección de la edad ósea y la mayoría de los pacientes tenían afectado el núcleo de osificación rotuliano, el cual en individuos normales se espera observarlo incluso hasta los cinco años de edad, sugerimos el realizar varias evaluaciones de la edad ósea en pacientes con acondroplasia, mediante métodos como el de Garn y cols., realizando un estudio radiológico para ello en la primera valoración clínica del paciente y por lo menos otro después de los 5 años de edad.

Consideramos que se requiere de un estudio prospectivo para demostrar si lo observado en el presente trabajo de la disarmonía en la edad ósea, principalmente en la rótula, es realmente condicionado por la displasia ósea o bien si se deben a algunos procesos mórbidos asociados en pacientes con acondroplasia no detectados en este estudio por ser retrospectivo.



## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. American Academy of Pediatrics, Committee on Genetics: Health Supervision for Children With Achondroplasia. PEDIATRICS, Vol 95, No. 3: 443 - 451, March 1995.
2. Behrman RE, Kliegman RM, Nelson WA, Vaughan VC III: Tratado de Pediatría. Interamericana-McGraw-Hill, Vol II, 2001.
3. Caffey J: Pediatric X-ray Diagnosis. Year Book publisher inc., 6<sup>th</sup> edition, Vol. 2, 1972, pp. 878 - 904.
4. Cassidy SB & Allanson JE, editors : Management of Genetic Syndromes. Wiley-Liss, Inc, 2001. pp. 9 -32.
5. Custed LB, Keats TE: Atlas of Roentgenographic measurement. Year Book medical publisher inc., 2<sup>nd</sup> edition, 1967, pp. 66 - 79.
6. Edeiken Jack, Hodes Philip J: Diagnóstico radiológico de las enfermedades de los huesos. Editorial Médica Panamericana, 1977, pp. 18 - 43.
7. Francomano CA: Clinical implications of basic research, the genetic basis of dwarfism. The New England Journal of Medicine, Vol. 33, No. 1: 58 - 59. January 1995.
8. Garn SM, Rohmann CG, Silverman FN: Radiographics standards for postnatal ossification and tooth calcification. Med Radiogr Photogr, 43: 45, 1967.
9. Graham CB: Assessment of bone maturation methods and pitfalls. Radiologic Clinics of North America, Vol. X, No. 2: 185 - 202. August 1972.
10. Hecht JT, Hood OJ, Schwartz RJ, Hennessey JC, Bernhardt BA, Horton WA: Obesity in Achondroplasia. American Journal of Medical Genetics, Vol. 31: 597 - 602. 1988.
11. Hecht JT, Thompson NM, Weir T, Patchell L, Horton WA: Cognitive and Motor Skills in Achondroplastic Infants: Neurologic and Respiratory Correlates. American Journal of Medical Genetics, Vol. 41: 208 - 211. 1991.
12. Hernández M, Sánchez E, Sobradillo B, Rincón JM: Maduración ósea y predicción de talla, Atlas y métodos numéricos. Edit. Díaz de Santos, 1991.
13. Horton WA, Rotter JI, Rimoin DL, Scott CI, Hall JG: Standard growth curves for achondroplasia. The Journal of PEDIATRICS, Vol. 93, No. 3: 435 - 438. September 1978.

14. Horton WA: Evolution of the Bone Dysplasia Family. *American Journal of Medical Genetics*, Vol 63: 4 – 6. 1996.
15. Hunter AGW, Hecht JT, Scott CI Jr: Standard Weight for Height Curves in Achondroplasia. *American Journal of Medical Genetics*, Vol. 62: 255 – 261. 1996.
16. Hunter AGW, Bankier A, Rogers JG, Sillence S, Scott CI Jr: Medical complications of achondroplasia: a multicenter patient review. *Journal of Medical Genetics*, Vol. 35: 705 – 712. 1998.
17. Jones KL: *Recognizable Patterns of Human Malformation*. W.B. Saunders company, 1997. pp. 346 – 351.
18. Lachman RS: Neurologic Abnormalities in the Skeletal Dysplasias: A Clinical and Radiological Perspective. *American Journal of Medical Genetics*, Vol. 69: 33 – 43. 1997.
19. Oberklaid F, Danks DM, Jensen F, Stace L, Rosshandler S: Achondroplasia and hypochondroplasia. *Journal of Medical Genetics*, Vol. 16: 140 – 146. 1979.
20. Orioli IM, Castilla EE, Barbosa-Neto JG: The birth prevalence rates for skeletal dysplasias. *Journal of Medical Genetics*, Vol. 23: 328 – 332. 1986.
21. Orioli IM, Castilla EE, Scarano G, Mastroiacovo P: Effect of Paternal Age in Achondroplasia, Thanatophoric Dysplasia, and Osteogenesis Imperfecta. *American Journal of Medical Genetics*, Vol. 59: 209 – 217. 1995.
22. Ruiz-García M, Tovar-Baudin A, Rodríguez HP, Collado MA, Mora TMA, Rueda-Franco F, González-Astiazaran A: Early detection of neurological manifestations in achondroplasia. *Child's Nerv Syst*, Vol. 13: 208 - 213, 1997.
23. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D: *The Metabolic & Molecular Bases of Inherited Disease*, McGraw-Hill, 8<sup>th</sup> edition, 2001.
24. Spranger JW, Brill PW, Poznanski A: *Bone Dysplasias*, Oxford university press, 2<sup>nd</sup> edition, 2002.
25. Tanner, Whitehouse, Marshall, Healy, Goldstein: *Assessment os Skeletal Maturity and Prediction of Adult Height (TW2 Method)*. Academic Press, 1975.

## ANEXOS.

### ANEXO 1. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS DEL ANÁLISIS DE LA SERIE ÓSEA DE PACIENTES MASCULINOS

NOMBRE:  
 SEXO: Masculino  
 REGISTRO:

FECHA DE NACIMIENTO:

FECHA DE SERIE OSEA:

EDAD CRONOLÓGICA:

ANÁLISIS DE LA EDAD OSEA:

PERCENTILES

			5	50	95		
<u>MANO</u>		2o DEDO	1.8	3.17	4.97		
		3er DEDO	1.31	2.41	3.72		
EPIFISIS PROXIMALES	FALANGES DISTALES	4o DEDO	1.37	2.44	3.73		
		5o DEDO	2.06	3.29	4.98		
		FALANGES MEDIAS		3o DEDO	1.01	1.97	3.31
				4o DEDO	1	2.05	3.24
		FALANGE PROXIMAL		5o DEDO	1	1.85	2.82
EPIFISIS DISTALES	METACARPÍANOS	2o DEDO	0.93	1.61	2.82		
		3o DEDO	0.95	1.79	3.01		
		4o DEDO	1.09	2.03	3.6		
		5o DEDO	1	1.85	2.82		
<u>RODILLA</u>		RÓTULA	2.55	4	5.96		
<u>PIE</u>							
EPIFISIS PROXIMALES	FALANGES DISTALES	3o DEDO	2.99	4.36	6.19		
		4o DEDO	2.95	4.38	6.4		
		FALANGES PROXIMALES		4o DEDO	0.95	1.64	2.65
				5o DEDO	1.53	2.45	3.65
EPIFISIS DISTALES	METATARSÍANOS	2o DEDO	1.93	2.86	4.33		
		3o DEDO	2.33	3.48	5		
		4o DEDO	2.92	4.02	5.74		
		5o DEDO	3.12	4.37	6.34		
EDAD OSEA:	1) Acorde 2) Adelantada	3) Atrasada 4) Disarmónica					

**ANEXO 2. HOJA DE RECOLECCION DE DATOS DEL ANÁLISIS DE LA SERIE ÓSEA DE PACIENTES DEL SEXO FEMENINO.**

NOMBRE:

SEXO: Femenino

REGISTRO:

FECHA DE NACIMIENTO:

FECHA DE SERIE ÓSEA:

EDAD CRONOLÓGICA:

ANÁLISIS DE LA EDAD ÓSEA:

PERCENTILES

			5	50	95
	<u>MANO</u>	2o DEDO	1.06	2.5	3.29
		3o DEDO	0.72	1.46	2.69
EPIFISIS PROXIMALES	FALANGES DISTALES	4o DEDO	0.73	1.52	2.82
		5o DEDO	1.01	1.96	3.45
	FALANGE MEDIA	1o DEDO	0.42	0.99	1.73
	FALANGES PROXIMALES	2o DEDO	0.4	0.87	1.64
		3o DEDO	0.41	0.85	1.61
		4o DEDO	0.41	0.9	1.66
		5o DEDO	0.65	1.19	2.07
	METACARPIANO	1er DEDO	0.92	1.6	2.67
EPIFISIS DISTALES	METACARPIANOS	2o DEDO	0.64	1.09	1.69
		3o DEDO	0.65	1.13	1.94
		4o DEDO	0.75	1.29	2.17
		5o DEDO	0.86	1.37	2.35
<u>RODILLA</u>	RÓTULA		1.47	2.48	4.01
	<u>PIE</u>				
EPIFISIS PROXIMALES	FALANGE DISTAL	1o DEDO	0.39	0.78	1.68
	FALANGES PROXIMALES	2o DEDO	0.63	1.19	2.05
		4o DEDO	0.61	1.24	2.06
EPIFISIS DISTALES	METATARSIANOS	2o DEDO	1.22	2.14	3.43
		3o DEDO	1.42	2.48	3.68
		4o DEDO	1.77	2.84	4.05

EDAD OSEA:

1) Acorde

2) Adelantada

3) Atrasada

4) Disarmónica

### ANEXO 3. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS CLÍNICOS DEL EXPEDIENTE MÉDICO

NOMBRE:

GÉNERO:

FECHA DE NACIMIENTO:

FECHA DE LA SERIE OSEA:

FECHA DE LA CONSULTA:

EDAD ACTUAL:

EDAD:

EDAD:

TALLA:

PERCENTILA:

PESO:

PERCENTILA:

#### MANIFESTACIONES DE OTROS ÓRGANOS Y SISTEMAS:

Retraso psicomotor:

Hipotonía:

Atrofia cerebral:

Potenciales somatosensoriales anormales:

Sometido a neurocirugía:

Genu varo/valgo:

Tibias varas:

Hiperlordosis lumbar:

Otitis media:

Hipoacusia:

CLAVES:

1) SI

2) NO

3) NO REALIZADO

4) NO  
REFERIDO

Otras manifestaciones referidas:

**ANEXO 4. FOTOGRAFÍAS DE LOS CENTROS DE OSIFICACIÓN ALTERADOS EN LOS PACIENTES CON EDAD ÓSEA DISARMÓNICA.**



**Fotografía 1.- Alteración en los núcleos de osificación de la mano, observada en los pacientes 36, 38, 42 y 43.**



**Fotografía 2.- Alteración rotuliana, observada en los pacientes 6, 25 y 44 (segunda valoración), 40, 41, 42, 45, 46 y 47.**



**Fotografía 3.- Edad ósea disarmónica por alteración en núcleos de osificación de pie, observada en los pacientes 40, 41, 42 y 43.**