

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE ODONTOLOGÍA



MÁSTER EN CIENCIAS ODONTOLÓGICAS
Trabajo de Investigación (2012-13)

ESTUDIO DE LA UNIÓN CRANEOCERVICAL EN
NIÑOS CON OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA.

Autora: Mercedes Ríos Rodenas.

Tutor: Manuel Joaquín de Nova García.



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

Dpto de Estomatología IV

D. M JOAQUÍN DE NOVA GARCÍA, PROFESOR TITULAR DEL DEPARTAMENTO DE ESTOMATOLOGÍA, DE LA FACULTAD DE ODONTOLOGÍA DE LA UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID.

CERTIFICA: Que **D^a Mercedes Ríos Rodenas**, ha realizado bajo mi dirección el trabajo de Investigación titulado: "**Estudio de la unión craneocervical en niños con Osteogénesis Imperfecta.**", reuniendo las condiciones necesarias para ser presentado.

Madrid, 6 de junio de 2013-06-06

Fdo: Prof. M Joaquín de Nova García

AGRADECIMIENTOS

Agradecer a mi tutor, el Dr. de Nova, su tiempo, su dedicación y su amor hacia la profesión. Le admiro y no me canso de aprender de él.

Este trabajo no hubiera sido posible sin la ayuda del Dr. Ricardo Ortega, la Dra. M^a del Coro Manrique y su equipo, que han solucionado las dificultades técnicas que se han presentado.

A mis padres, porque sin su apoyo y sin sus consejos, nunca habría llegado hasta aquí.

A ti cariño, por comprender que todo requiere su tiempo.

INDICE

I. INTRODUCCIÓN.....	- 1 -
Aspectos Generales de la Osteogénesis Imperfecta	- 2 -
Alteraciones Dentales y Craneofaciales de la OI	- 7 -
II. ANTECEDENTES.....	- 10 -
Anomalías de la Unión Craneocervical en OI	- 11 -
III. JUSTIFICACIÓN.....	- 22 -
IV. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS.....	- 24 -
V. MATERIAL Y MÉTODO.....	- 26 -
Muestras.....	- 27 -
Análisis Cefalométrico de la Unión Craneocervical	- 31 -
Análisis Estadístico.....	- 39 -
VI. RESULTADOS	- 40 -
Estudio Descriptivo de la Unión Craneocervical en OI.....	- 41 -
Análisis Comparativo de las Diferentes Muestras.....	- 49 -
Anomalías de la Unión Craneocervical en Niños con OI.....	- 64 -
VII. DISCUSIÓN.....	- 68 -
Aplicabilidad de los Hallazgos Cefalométricos.....	- 69 -
Estructura de la Base del Cráneo en Población Sana	- 70 -
Anomalías de la Base del Cráneo en OI.....	- 76 -
VIII. CONCLUSIONES	- 83 -
IX. BIBLIOGRAFÍA	- 85 -
X. ANEXOS	- 91 -

I. INTRODUCCIÓN

ASPECTOS GENERALES DE LA OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA (OI)

Definición:

La OI es una enfermedad genética que se caracteriza por una reducción de la masa ósea (osteopenia) con fragilidad ósea asociada. Los pacientes tienen tendencia a la fractura, por lo que también se la conoce como enfermedad de “huesos de cristal” (1).

Epidemiología:

Se engloba dentro de las displasias esqueléticas, siendo la osteocondrodisplasia más común. Aun así, por su baja incidencia, de 1:15.000 a 1:20.000 recién nacidos, está catalogada dentro del grupo de enfermedades raras. Esta estimación es un límite inferior, ya que las formas livianas de la enfermedad frecuentemente no se diagnostican. La OI afecta por igual a todas las razas y es independiente del género (2).

Solamente un 0.008% de la población mundial está afectada por la OI. Esto significa que en la actualidad hay medio millón de personas con OI en el mundo. En España se estima que hay 2700 afectados por alguno de los tipos de OI (2).

Etiología:

La mayoría de los pacientes con un diagnóstico clínico de OI, tiene una mutación en cualquiera de los dos genes que codifican el colágeno tipo 1 (*COL1A1* en el cromosoma 17 y *COL1A2* en el cromosoma 7). El colágeno es una proteína esencial que proporciona rigidez a los huesos y la mutación influye en la producción de dicho colágeno (1,3).

Diagnóstico:

El diagnóstico clínico de OI se basa principalmente en los siguientes signos y síntomas (1,3):

- Fragilidad y deformidades óseas (en extremidades superiores, inferiores, columna, pecho y cráneo) con tendencia a la fractura.
- Hiperlaxitud de los ligamentos y de la piel.
- Sordera progresiva, que habitualmente comienza entre la segunda y la cuarta década.
- Escleróticas azules o grises.
- Dentinogénesis imperfecta y otras manifestaciones orales.

El diagnóstico de OI es sencillo en individuos con antecedentes familiares o en aquellos en los que están presentes los hallazgos típicos de la enfermedad, pero puede resultar difícil si en la familia no hay ningún miembro afectado y cuando la fragilidad ósea no está asociada con anomalías esqueléticas obvias. El problema reside en el hecho de que no hay un acuerdo en los criterios mínimos para establecer el diagnóstico en esta enfermedad. En estas situaciones, cabe realizar un estudio genético, que puede detectar el 90% de las mutaciones en el colágeno tipo 1. Así pues, un resultado positivo en este análisis confirma el diagnóstico de OI, sin embargo, un resultado negativo, puede deberse a que el análisis no haya detectado la mutación (1).

Clasificación:

Esta anomalía presenta una notable heterogenicidad clínica, por lo que es imprescindible clasificar a los afectados.

En 1979, el Dr. Silience y cols. realizaron una clasificación, que a día de hoy continúa siendo la más utilizada. En ella se distinguen cuatro categorías clínicas (1,3,4):

Tipo I (leve): es el tipo más frecuente. No tienen deformidades óseas y los pacientes presentan una estatura normal o cerca de lo normal. Sin embargo, las fracturas vertebrales son típicas y pueden llevar a una escoliosis moderada.

Tipo II (forma letal perinatal): es letal para el bebé, que fallece generalmente por un fracaso respiratorio resultado de múltiples fracturas de las costillas. También se han descrito casos de muerte por constricción del foramen magnum en estos pacientes (5).

Tipo III (forma deformante progresiva): es la forma más severa de los niños que sobreviven al periodo neonatal. Estos pacientes tienen una estatura muy corta y además presentan deformidades en los miembros y en la columna, secundarias a múltiples fracturas.

Tipo IV (moderada): pacientes con deformidades óseas moderadas y estatura corta variable. En este último grupo se incluyen todos los individuos que no entran claramente a formar parte de los 3 primeros.

	TIPO I	TIPO II	TIPO III	TIPO IV
Severidad	Leve	Letal	Grave	Media
Fracturas	Pocas a múltiples	Múltiples	Graves incluso costales	Múltiples
Deformidades óseas	Raras	Severas	Variable. Escoliosis grave	Moderada. Escoliosis leve-moderada
Estatura	Normal-ligeramente baja	Baja	Muy baja	Ligeramente baja
Dentinogénesis imperfecta	Rara	Si	Si	50%
Escleróticas	Azules	Azul oscuro	Blancas a grisácea	Grisas o blancas
Sordera	50%	-	<50%	100%

Tabla I. Clasificación de Silience. Modificada de Gutiérrez-Díez 2013 (2).

Hay que añadir que en la OI tipo I existe un defecto cuantitativo en la producción de colágeno I, produciéndose muy poco colágeno, pero de calidad normal. En cambio, en los otros tipos, que corresponden a formas más graves (OI tipos III y IV), obedecen a un defecto cualitativo (colágeno I estructuralmente anormal) (1).

Por ello, la característica clínica relevante de todos los tipos de OI es la fragilidad ósea, cuya severidad incrementa en este orden: el tipo I tiene generalmente menor fragilidad que el tipo IV, y este menor a su vez que el tipo III (1).

Recientemente, a esta clasificación, se le han añadido nuevos tipos de OI (tipos V-XII) relacionados con nuevos genes afectados, pero la mayor parte de los casos pueden ser clasificados dentro de los tipos I-IV de Silience (2,3,6).

Tratamiento:

El tratamiento de los problemas esqueléticos de los pacientes con OI requiere un enfoque multidisciplinar. Consta de tres pilares fundamentales: la fisioterapia y rehabilitación, el tratamiento quirúrgico y el tratamiento farmacológico.

En primer lugar, la fisioterapia y la rehabilitación tienen el objetivo de fortalecer los huesos y la musculatura para maximizar la función motora general de los pacientes, especialmente durante la infancia (2,3).

La cirugía ortopédica es, en ocasiones, crucial para la bipedestación de estos pacientes. Las cirugías más realizadas son las osteotomías de huesos largos, fundamentalmente en miembros inferiores, para corregir las curvaturas óseas que impiden una función adecuada. En estos huesos además se implantan clavos intramedulares telescópicos, como el clavo de Fassier-Dubal, cuyo objetivo es mantener la alineación conseguida con las osteotomías. Además con la utilización de clavos se aumenta la resistencia mecánica del hueso, evitando la deformidad progresiva y las fracturas (2,3).



Figura 1. Antes y después del enclavamiento intramedular en el fémur de un paciente con OI. Tomada de Gutiérrez-Díez 2013 (2).

El tratamiento farmacológico va encaminado fundamentalmente a reducir la actividad osteoclástica y a favorecer la formación ósea (2,3).

Para reducir la actividad osteoclástica se utilizan principalmente los bifosfonatos. Estos fármacos suponen uno de los avances terapéuticos más importantes en el manejo

clínico de estos pacientes. Son fármacos antirresortivos, ampliamente administrados a los niños con OI. Los más utilizados en población infantil son el pamidronato intravenoso (i.v.) y zolendronato i.v. Los efectos positivos que se han observado en la histología del hueso, incluyen un aumento de trabéculas y engrosamiento cortical, aunque no se ha demostrado la existencia de disminución de las fracturas en los huesos largos (2,3).

Además, para favorecer la formación ósea en niños con OI se utiliza la hormona de crecimiento (GH) que incrementa el remodelado óseo y por tanto la velocidad de crecimiento (2,3).

En relación a los tratamientos que posiblemente se emplearán en el futuro, cabe destacar la terapia génica, el trasplante de médula y la inhibición de la expresión del gen mutado (2,3).

ALTERACIONES DENTALES Y CRANEOFACIALES DE LA OI

En el marco cráneo-facial, las características típicas que se observan en estos pacientes son las siguientes (3):

- Bóveda craneal notablemente delgada, retraso en el cierre de las fontanelas y suturas, y formación excesiva de los huesos Wormianos (7).
- Cara en forma triangular (frecuente en la OI tipo III).
- Anomalías dentales y problemas oclusales severos.

Dentinogénesis imperfecta tipo I (DI):

La manifestación oral más destacable, es la aberración de la dentina, que tradicionalmente se ha denominado DI tipo I, definida como la DI asociada a la OI.

La DI se diagnostica clínicamente por la presencia de dientes opalescentes o con discoloración, atricción severa y fracturas en el esmalte (8,9).

Se ha visto que la discoloración no está relacionada con el tipo de OI, pero los niños con discoloración amarillo-marrón tienen mayor atricción y más fracturas del esmalte que aquellos con discoloración opalescente-grisácea, por lo que el color dental en la DI es un signo clínico predictivo para evaluar la necesidad de tratamiento odontológico (3,9).

La prevalencia de DI varía en función del tipo de OI. En la OI tipo I el rango está entre un 8% y un 40% de los pacientes, en la OI tipo III entre un 43% y un 82% de los pacientes y en la OI tipo IV entre un 37% y el 100% de los pacientes (8).

Conviene señalar que la DI es más frecuente y severa en dentición temporal que en dentición permanente, y los dientes de estos pacientes habitualmente presentan anomalías radiológicas o histológicas, incluso cuando son aparentemente normales a la exploración clínica (1,9).

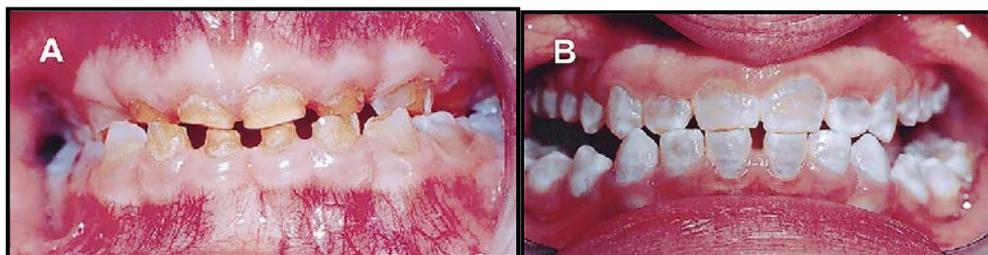


Figura 2. A. DI en dentición primaria con atricción y fracturas del esmalte. Tomada de O'Connell (9).
Figura 3. B. DI en dentición permanente con mordida abierta posterior bilateral. Tomada de O'Connell (9).

Radiográficamente, las coronas de los dientes son bulbosas, con una constricción cervical marcada; las raíces se ven cortas, y la cámara pulpar puede llegar a obliterarse con el tiempo, con una pérdida de respuesta a la estimulación en el diente. El esmalte es normal en grosor y radiodensidad (8,9).

El examen histológico de los dientes podría mostrar una reducción o ausencia de túbulos dentinarios y una dentina poco mineralizada (8).



Figura 4. Radiografía panorámica de paciente de 14 años con DI tipo I. Tomada de O'Connell (9).

Problemas oclusales:

Los problemas oclusales más importantes incluyen la maloclusión clase III, que aparece entre el 70% y el 80% de los pacientes con OI de tipos III y IV, pudiéndose acompañar con mordida cruzada anterior y/o posterior o también con mordida abierta (8,9).

Estudios de casos y controles realizados con cefalometrías en estos pacientes, establecen que los niños con OI (tipos III y IV) presentan prognatismo mandibular posiblemente causado por una falta de desarrollo vertical de las estructuras dentoalveolares y del proceso condilar; mayor rotación antihoraria mandibular, una relación oclusal clase III más prominente, altura facial más corta y aplanamiento del ángulo de la base del cráneo, en relación con niños sanos (10,11).

La presencia de alteraciones en la cronología de la erupción es una patología relativamente frecuente en estos pacientes. Se ha publicado un retraso en la erupción dental en el 21% de los pacientes con OI tipo III, mientras que el 23% de los tipo IV presentaban un desarrollo acelerado (9).

Además, aproximadamente un 30% de los pacientes con los tipos III y IV de OI tienen erupción ectópica, siendo la impactación de los primeros o segundos molares permanentes el hallazgo principal (8,9).

Estas repercusiones craneofaciales, determinan que el odontólogo debe estar integrado de forma muy precoz en el equipo multidisciplinar que atiende a estos pacientes. Desde esta posición de privilegio y a partir de las herramientas diagnósticas habituales para el estudio de las anomalías del desarrollo craneofacial (radiografías panorámica y lateral de cráneo), su labor diagnóstica puede y debe extenderse a la evaluación de otras áreas craneofaciales afectadas.

II. ANTECEDENTES

ANOMALÍAS DE LA UNIÓN CRANEOCERVICAL EN OI

Las anomalías de la unión craneocervical, también denominadas anomalías de la base del cráneo, son una de las complicaciones más importantes de la OI (12).

Etiología:

El origen de éstas es aún desconocido. Sin embargo, parece que la deformación del cráneo se debe a una debilidad del hueso o a microfracturas repetidas en la región del foramen magnum (13).

Como resultado se produce una invaginación de los cóndilos occipitales, con elevación del suelo de la fosa craneal posterior y disminución en la altura de la base del cráneo. El clivus se orienta horizontalmente, creando un ángulo de la base del cráneo obtuso y la punta del proceso odontoide de la segunda vértebra (axis) se sitúa más craneal de lo normal. Todo ello puede llegar a causar una compresión del tallo cerebral y de la médula espinal dentro del foramen magnum, ocasionando como resultado consecuencias neurológicas potencialmente severas (7, 13-17).

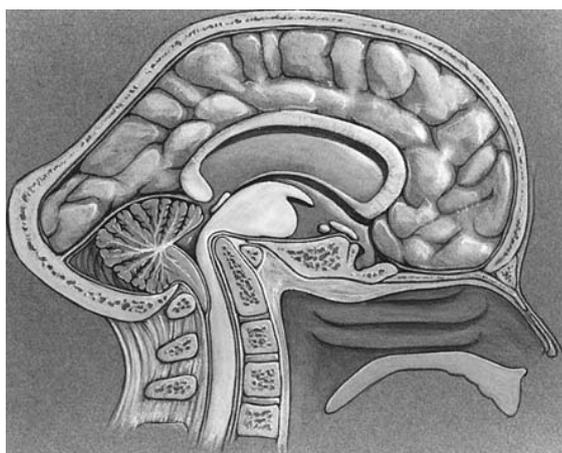


Figura 5. Invaginación basilar en OI. Tomada de Sawin 1997 (18).

Tipos:

Esta posición más elevada de la columna cervical con respecto a la base del cráneo se denomina invaginación basilar o impresión basilar. Aunque en la actualidad existe una

tendencia a utilizar estos términos indistintamente, la literatura clásica generalmente las diferencia por el origen congénito o adquirido (13).

Se llama impresión basilar o impresión basilar primaria a una anomalía congénita frecuentemente asociada con otros defectos vertebrales como fusión atlanto-occipital, hipoplasia del atlas, síndrome de Klippel-Feil, síndrome de Goldenhar, etc. (14,17,19-21).

La invaginación basilar o impresión basilar secundaria, es una deformidad adquirida que se desarrolla a lo largo de la vida. Generalmente se atribuye a un ablandamiento de las estructuras óseas de la base del cráneo. Esto se puede observar en enfermedades como la osteomalacia, enfermedad de Paget, hiperparatiroidismo, neurofibromatosis, espondilitis anquilosante, artritis reumatoide y OI, entre otras. (7,14,15,17,19-23).

Además, de las dos anteriores, en pacientes con OI la anomalía de la base del cráneo más habitual es la platibasia. Es el término usado en referencia al aplanamiento de la base del cráneo. Aunque la platibasia puede estar presente en pacientes con invaginación e impresión basilar, esta condición puede existir en ausencia de las otras anomalías (17).

Kovero y cols., tras analizar la anatomía de la base del cráneo en cefalometrías laterales obtenidas en pacientes adultos con OI y sanos, separan claramente las definiciones de invaginación basilar, impresión basilar y platibasia (24).

Invaginación basilar: protrusión del proceso odontoide de la segunda vértebra (axis) dentro del foramen magnum (24).

Impresión basilar: condición en la que el proceso odontoide del axis está posicionado por encima de los bordes caudales del cráneo, sin llegar a penetrar en el interior del foramen magnum (24).

Platibasia: anomalía morfológica en la que se produce un aplanamiento de la base craneal anterior (24).

Para determinar si existen estas condiciones, se utilizan criterios radiológicos que describiremos posteriormente.

Epidemiología:

Hasta hace relativamente poco tiempo, la asociación publicada entre OI y anomalía basilar se consideraba rara. Además, se presuponía que ocurría igualmente en todos los tipos de OI. Sin embargo, el incremento del conocimiento junto con la mejora en las técnicas de neuroimagen, ha permitido poder examinar y detectar esta condición (7).

Ahora se sabe que las anomalías de la unión craneocervical son más comunes en los tipos III y IV, con un rango de prevalencia que oscila desde ser poco conocido hasta el 37%. Esto puede deberse al hecho de que la deformidad craneoespinal en la OI es habitualmente asintomática (13,15,17,25).

Sillence, publica en el año 1994 que, de su muestra de pacientes con OI tipo III y IV, el 30% tenía evidencias radiológicas de anomalía basilar, pero sólo un tercio de estas eran sintomáticas (15).

Diagnóstico clínico (síntomas):

Los síntomas neurológicos que puede presentar un paciente como resultado de una anomalía en la base del cráneo, son muy diversos, e incluyen: dolor de cabeza característicamente occipital y desencadenado por tos o risas, disfagia, pérdida de audición repentina, insensibilidad facial, neuralgia del trigémino, vértigo o desequilibrio desencadenado por un movimiento de la cabeza, debilidad en las piernas o en los brazos, apnea del sueño, incontinencia urinaria, ataques epilépticos...(7,15,19,26,27). Estos se explican como consecuencia de la compresión del cerebelo, del tallo cerebral o de los pares craneales IX, X, XI y XII (7,16,17).

Estos síntomas son frecuentemente progresivos, y pueden llegar a producir un deterioro neurológico rápido, dificultad respiratoria o incluso la muerte (15,16).

Existen casos clínicos publicados en la literatura de intervenciones quirúrgicas realizadas a pacientes con OI que presentan anomalías en la base craneal (26,28-32).

Uno de ellos es la publicación de Hansen y cols. en el año 2008, donde a una paciente de 26 años con OI tipo IV que padecía una impresión basilar significativa, le realizan una cirugía para descomprimir la región medular. Se ha querido resaltar este caso, porque a la paciente le diagnosticaron radiográficamente la anomalía de la base del cráneo a los 10 años, pero no fue hasta los 26, cuando presentaba síntomas concomitantes como dolor de cabeza intenso que se exacerbaba con la risa o la tos, vértigo, falta de equilibrio, disartria, disfagia y deterioro en la función de la mano, cuando se le intervino quirúrgicamente (28).

Los criterios para la cirugía en un paciente joven incluyen, además del diagnóstico radiológico, síntomas discapacitantes que pueden indicar progresión de la enfermedad (28).

La paciente más joven con síntomas neurológicos de impresión basilar encontrada en la literatura fue el caso clínico de una niña con OI de 3 años de edad. Tras confirmar el diagnóstico radiográficamente, y con motivo de la sintomatología que presentaba, se le intervino quirúrgicamente, y, cuatro años después terminó teniendo que utilizar una silla de ruedas (30).

Por ello es importante analizar las anomalías de la unión craneocervical en pacientes con OI, ya que la edad de presentación puede llegar a ser muy temprana (16,24,33).

Además de los signos y síntomas clínicos, se sugieren numerosos métodos basados en mediciones para el diagnóstico o la confirmación de anomalías de la base del cráneo.

Diagnóstico radiológico (estudio por imagen de la unión craneocervical):

La unión craneocervical, occipitocervical o craneovertebral es una transición compleja entre el cráneo y la columna cervical superior, y el cerebro y la médula espinal respectivamente. Así, cualquier anomalía en el hueso de la unión craneocervical implicaría no sólo a las estructuras óseas, sino también al sistema nervioso (17,34).

Por ello, las herramientas diagnósticas de elección para la confirmación de una patología a nivel de esta unión, son la tomografía computerizada y la resonancia magnética. La tomografía computerizada define la anatomía y patología ósea de la unión craneocervical y la resonancia magnética sirve para evaluar tejidos blandos, estructuras neurológicas y ligamentos (17,35,36).

Aún así, las radiografías laterales de cráneo se utilizan mucho con propósitos de análisis y estudios epidemiológicos (24).

Además, las radiografías laterales de cráneo se recomiendan con el propósito de realizar una evaluación inicial simple, económica y de baja radiación en pacientes de riesgo, como es el caso de los pacientes con OI (37).

Si existe algún indicio de anomalía a este nivel en la radiografía convencional, quedaría justificado el solicitar un estudio por imagen más avanzado para investigarlo mediante tomografía computerizada o resonancia magnética (12,38,35).

Actualmente se conoce que los valores de las relaciones anatómicas encontrados en la unión craneocervical, son independientes de la modalidad de la imagen. Los puntos anatómicos situados en el plano sagital medio para el análisis de las anormalidades basilares, están localizados de forma similar en radiografías laterales de cráneo, en tomografías computerizadas y resonancias magnéticas del plano sagital medio (24).

Las anomalías de la base del cráneo se han diagnosticado radiográficamente con ayuda de una serie de líneas que se trazan en la cefalometría lateral. Estas líneas sirven para realizar medidas lineales, que denotan la extensión de la protrusión de la punta del proceso odontoide dentro del foramen magnum, y medidas angulares, para determinar el aplanamiento de la base del cráneo.

Las líneas más comunes para estudiar estas anomalías son las líneas de Chamberlain, McGregor y McRae. En el presente estudio, además de éstas, se han estudiado las líneas de Kovero y de Ranawat, la posición anteroposterior de la apófisis odontoides con respecto al básion, el ángulo de la base del cráneo y el ángulo

craneovertebral. Todas ellas se describen más detalladamente en el apartado "material y método".

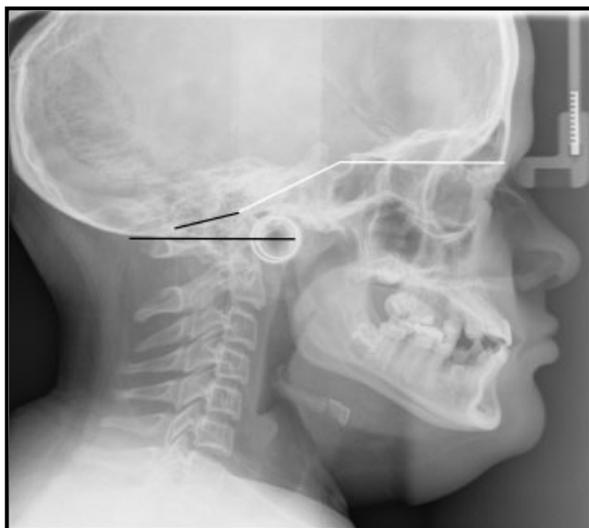


Figura 6. Radiografía de niña de 13 años con OI tipo III que presenta impresión basilar y platibasia. Las líneas de referencia de McRae y Kovero se indican en color negro y el ángulo de la base craneal anterior en blanco. Tomada de Arponen 2012 (25).

Se ha de mencionar que existen otros parámetros radiográficos para evaluar la unión occipitocervical, como son la línea basal de Wackenheim, el ángulo clivus canal, el criterio Redlund-Johnell, el ángulo basal de Welcher...(21,36,38-41), todos ellos estudiados tanto en radiografías planas, como en pruebas por imagen más complejas. Se ha decidido no incluirlos en este estudio, ya que en las publicaciones consultadas en relación a la OI y la Unión craneocervical, no habían sido documentados previamente.

Estudios más relevantes:

Los antecedentes bibliográficos más destacados que hemos encontrado sobre el estudio de la unión craneocervical en niños o en pacientes con OI son, por orden de publicación de más antiguo a más reciente:

En primer lugar Janus y cols. en el año 2003, publican en la revista *European Journal of Radiology* un trabajo titulado: "Osteogénesis imperfecta en la infancia: Resonancia magnética de la impresión basilar". Su muestra englobaba 130 pacientes con OI entre 0 y 18 años que acudían al Hospital Infantil de Wilhelmina, Utrecht, Países Bajos (13).

A los pacientes con OI que acudían por primera vez al Hospital Infantil de Wilhelmina, se les realizaba una radiografía lateral del cráneo con un protocolo estandarizado. Si el paciente refería patología neurológica se tomaba una nueva radiografía, y en los tipos III y IV, de mayor severidad, se repetía la radiografía lateral una vez cada año (13).

Ante la sospecha de impresión basilar en la radiografía lateral, o cuando los puntos craneométricos eran difíciles de distinguir, se indicaba una resonancia magnética (13).

De los 130 pacientes con OI, en 13 se sospechó impresión basilar basándose en la “protrusión del proceso odontoide por encima de las líneas de Chamberlain y McGregor” en radiografías laterales de cráneo. En ocho de esos 13 pacientes la impresión basilar podía ser confirmada por resonancia magnética (siete pacientes con OI tipo III y un paciente con OI tipo IV). La media de edad en esta primera detección de impresión basilar con resonancia magnética fue de 8,4 años, con un rango de 6,4-10,1 años. En estos niños se repitió regularmente la resonancia magnética, con una media de tres pruebas por paciente (rango entre 1-5). El paciente que sólo tenía una resonancia magnética no se incluyó en la parte que concierne a la progresión de la impresión basilar (13).

En estos siete pacientes se llevó a cabo un seguimiento de la impresión basilar por resonancia magnética (media: 5 años; rango: 2-6 años) y ninguno de los niños desarrolló signos o síntomas neurológicos en ese tiempo. No se observó tampoco ningún hallazgo intracraneal en la investigación subsecuente, aunque en un niño la línea de Chamberlain incrementó de 8 mm (primera resonancia magnética) a 15 mm (última resonancia magnética), y también su ángulo basal se incrementó de 165° a 170° (13).

Encontraron que el ángulo basal era más obtuso de media en la población con OI comparada con el ángulo en la población normal: 168°, rango 160°-175° (13).

El segundo estudio a destacar es el realizado por Kovero y cols. en el año 2006. Publican una investigación en la revista *Journal of Neurosurgery*, donde comparan las mediciones que se realizan para diagnosticar anomalías de la base del cráneo en radiografías laterales de cráneo de 54 pacientes adultos con OI, con 104 adultos sanos que

toman como controles. En este estudio describen la línea que hemos denominado “Línea de Kovero” (24).

Se realiza en las facultades de odontología de las Universidades de Helsinki y Turku, Finlandia. Allí, obtuvieron radiografías laterales estandarizadas como parte del seguimiento médico en 54 pacientes con OI (edad media 36,4 años \pm 12,2; rango edad: 16-69 años). Ninguno de los pacientes había tomado bifosfonatos (24).

Para los controles utilizaron radiografías laterales de cráneo de 51 pacientes adultos, previamente no seleccionados para otro estudio y 57 adultos con problemas oclusales que solicitaban atención ortodóncica. Estas personas estaban sanas. Total: 108 adultos (edad media 32,8 años \pm 10,3; rango: 18-59) (24).

Como signo de invaginación basilar el proceso odontoide sobresalía dentro del foramen magnum o alcanzaba el nivel del foramen magnum en el 22,2% de los pacientes con OI. Platibasia (que lo definían con un ángulo base craneal anterior $> 146^\circ$) se presentó en 11,1% de los pacientes (24).

Concluyen que las medidas umbral previamente utilizadas para diagnosticar anomalías basilares en pacientes con OI son demasiado bajas; estos valores exceden en este estudio en una proporción significativa (entre 6,5 y 7,4%) a los controles, por consiguiente, existe la necesidad de ser reevaluado (24).

Para entender mejor el curso de desarrollo de las anomalías basilares y definir sus criterios diagnósticos en niños con un crecimiento normal, Arponen y cols. se propusieron analizar los cambios que se producen en las dimensiones verticales de la unión craneocervical a lo largo del tiempo, así como en las angulaciones de la base craneal anterior (42).

Para ello, analizaron radiografías laterales de cráneo de una serie de sujetos sanos caucásicos, que participaron en un estudio de crecimiento longitudinal en Helsinki. Aleatoriamente seleccionaron 53 sujetos con, por los menos, 5 radiografías laterales obtenidas durante su crecimiento. El estudio de cohorte consistió en 30 niñas y 23 niños con entre 5 y 8 radiografías tomadas a diferentes edades. Su edad media eran 6,4 años

(rango: 3,4-9,8 años) al comienzo y de 22,4 años (rango: 17,5-25,7 años) cuando se tomó la última imagen. En total analizaron 308 radiografías (42).

Midieron el ángulo de la base craneal anterior y las distancias perpendiculares del proceso odontoide a cuatro líneas de referencia (Chamberlain, McGregor, McRae y Kovero) (42).

Evaluaron cómo las dimensiones de la unión craneocervical cambiaban en sujetos con crecimiento normal. En algunos sujetos, se incrementó la medición durante el crecimiento mientras que en otros disminuyó, o periodos de incremento y disminución alternativos. Luego pueden darse variaciones individuales significativas en las mediciones en la base del cráneo durante el crecimiento (42).

El hecho de que en un mismo paciente la posición del proceso odontoide en relación a las estructuras de la base del cráneo, puede tener movimientos alternativos hacia arriba y hacia abajo, es importante tenerlo en mente cuando se examinan y se siguen a estos pacientes. Sin embargo, una desviación notable de los valores normales documentados sugiere un desarrollo patológico de la unión craneocervical (42).

Demuestran que la edad es relevante en sujetos en crecimiento cuando evaluamos la anatomía de la base del cráneo y proporcionan unos valores de referencia específicos normales apropiados a la edad desde los 4 años para el ángulo de la base craneal anterior, así como para las mediciones de Chamberlain, McGregor y Kovero. Un rango de $\pm 2,5$ desviaciones estándar se considera un límite apropiado para evaluar este propósito (42).

Finalmente concluyen que estudios de la unión craneocervical en pacientes menores de 9 años deberían ir acompañados, por lo menos, con controles con edades apropiadas (42).

El estudio que se ha revisado con mayor número de pacientes con OI es el de Cheung y cols., de la Universidad de Canadá, en colaboración con la Universidad de Helsinki. Se publicó en noviembre de 2011 en la revista *Journal of Bone and Mineral Research* bajo el título “Anomalías de la base del cráneo en OI: determinantes fenotípicos y genotípicos” (12).

Su objetivo principal era conocer qué características clínicas estaban asociadas con la frecuencia de anomalías en la base craneal en la OI, comparando los resultados cefalométricos de pacientes con OI con sujetos sanos y los hallazgos relacionados con los descriptores clínicos de enfermedad (12).

Sus pacientes con OI fueron examinados en el Hospital Infantil de Montreal, entre octubre de 1999 y abril de 2008, donde se les realizó por lo menos una radiografía lateral de cráneo a la edad de 3 años o mayores, ya que las referencias cefalométricas no son válidas en niños menores de esta edad. Examinaron un total de 187 pacientes con OI (edad media 12 años, rango: 3,4-47; 96 mujeres y 91 hombres) y 191 sujetos sanos (edades entre 3 y 59 años; 103 mujeres y 88 hombres) (12).

Midieron el ángulo de la base craneal anterior y las distancias perpendiculares del proceso odontoide a cuatro líneas de referencia (Chamberlain, McGregor, McRae y Kovero) como en el estudio explicado previamente (12).

De los 191 controles sanos, se encuentran diferencias estadísticamente significativas entre grupos de edad en las mediciones de McRae, Chamberlain, McGregor y Kovero. Sin embargo, después de los 9 años estas medidas se mantienen constantes. El ángulo de la base craneal anterior no varía significativamente con la edad. Las mediciones de McRae fueron negativas en todos los controles (12).

En general, obtuvieron que de los pacientes con OI, el 22% tenían por lo menos una medición de la base del cráneo inequívocamente anormal. Cuatro pacientes tenían invaginación basilar aislada, siete de ellos impresión basilar aislada, 25 platibasia aislada, cuatro combinación de dos de las tres condiciones y un paciente tenía las tres condiciones (12).

Una observación importante de este estudio, es que la variable altura es el predictor más fuerte de las anomalías de la base del cráneo. Se debe, probablemente, al hecho de que la altura es una medición continua que proporciona información más precisa de la severidad de la enfermedad, más que el tipo de OI, tipo de mutación de colágeno, o características clínicas dicotómicas como la presencia o ausencia de dentinogénesis imperfecta. Así, se debería sospechar de una anomalía de la base del cráneo,

especialmente en pacientes de estatura baja que presenten signos y síntomas como el dolor de cabeza o insensibilidad facial (12).

El estudio más reciente en relación con el tema que se está tratando ha sido publicado también por Arponen y cols., en la revista *Journal of Bone and Mineral Research* en mayo de 2012. Su objetivo era analizar la prevalencia y el curso natural de las anomalías de la unión craneocervical en pacientes con OI durante su crecimiento (25).

Para ello analizan radiografías laterales de cráneo y resonancias magnéticas de 76 pacientes (37 hombres y 39 mujeres. 47 tipo I, 13 tipo III y 16 tipo IV) con los tres tipos de OI, de entre 0 y 39 años. En total estudian 150 imágenes (143 LC y 7 RM) y las comparan con sus controles sanos teniendo en cuenta la edad (25).

Basándose en observaciones previas que indican que las mediciones de la base del cráneo son dependientes de la edad en los niños pequeños, utilizaron grupos control con edades similares. Utilizaron valores de radiografías laterales de cráneo de 53 pacientes de su estudio previo (42), y además añadieron a estos 15 niños sanos de 0 a 3 años a los que se les realizó una radiografía lateral de cráneo por sospecha de fracturas craneales accidentales que afectaban a la calota o a la cara, pero no a las estructuras de la base del cráneo. El total de imágenes control fue de 324 (25).

Utilizaron, como criterio de invaginación basilar, la protrusión de la apófisis odontoides dentro del foramen magnum. Para el diagnóstico de platibasia, el ángulo de la base craneal anterior, y finalmente, para evaluar la impresión basilar utilizaron la línea de Kovero y un nuevo ángulo no sensible a la magnificación radiográfica. Este ángulo se define por la intersección de la línea de Kovero y una línea dibujada de la punta del proceso odontoide al punto más inferior de la curva del occipital (punto M) (25).

De todos los pacientes con OI que estudian en su muestra, el 37% tenía algún tipo de anomalía de la base del cráneo, el 13% invaginación basilar, el 15% impresión basilar y el 29% platibasia, siendo esta última la anomalía más prevalente en individuos en crecimiento. A nivel de todo el grupo no se encontraron evidencias de la progresión de la patología de la unión craneocervical con la edad (25)

III. JUSTIFICACIÓN

Los niños con OI que acuden habitualmente al odontólogo, lo hacen en su mayoría por sus aberraciones dentarias y también por sus problemas de maloclusión. Por ello, se hace necesario solicitar como prueba complementaria una radiografía lateral de cráneo para, mediante el análisis cefalométrico, estudiar la morfología y el crecimiento del cráneo y la región facial, imprescindibles para un correcto diagnóstico ortodóncico y planificación del tratamiento. Sin embargo los estudios cefalométricos más comúnmente utilizados, se olvidan habitualmente del área de unión que se sitúa entre la base del cráneo y la columna, denominada, unión craneocervical (37).

Esta área tiene especial importancia en la OI, ya que, además de describirse en la literatura una elevada prevalencia de las anomalías basilares en estos pacientes, de hasta el 37%, las deformaciones de la base del cráneo pueden comprimir el tallo cerebral con consecuencias neurológicas potencialmente severas e incluso llegar a ser letal (37).

Aunque estas secuelas últimas son afortunadamente infrecuentes, se trata de consecuencias lo suficientemente importantes como para que se les preste atención.

Desafortunadamente, en estudios previos habitualmente falta información de medidas de estructuras de forma paralela en controles voluntarios (24).

Los datos de las dimensiones normales de la unión craneocervical y los cambios que se producen con el crecimiento en niños sanos, aun siendo un requisito previo para un diagnóstico preciso y una mejor comprensión del desarrollo de las anomalías basilares, han sido escasos (42).

Entender la variación normal en las relaciones anatómicas y el efecto del crecimiento en la unión craneocervical, es crucial para el diagnóstico de condiciones patológicas en esta área. La invaginación basilar y la impresión basilar pueden tener origen en alteraciones esqueléticas ya desde la infancia (37).

De hecho, se evidencia que la adolescencia es la época en la cual puede haber progresión de la impresión basilar en estos niños susceptibles de tener anomalías de la unión craneovertebral, y, una intervención temprana puede prevenir el avance progresivo de la anomalía basilar significativa que conduce a la mortalidad (16).

IV. HIPÓTESIS DE TRABAJO Y OBJETIVOS

Hipótesis de trabajo:

La Osteogénesis Imperfecta es una enfermedad genética que causa fragilidad y deformidades de las estructuras óseas como cráneo y columna vertebral. Se han descrito en los afectados un aplanamiento de la base anterior del cráneo y protrusión de las vértebras más superiores en el foramen magno, con compresión asociada del tronco cerebral, que puede conducir a una variedad de síntomas neurológicos e incluso a la muerte.

Al tratarse de una complicación progresiva de la enfermedad, consideramos que es posible anticipar qué niños pueden requerir un control neurológico más estrecho, en base al estudio de la anatomía de la base del cráneo a partir de sus radiografías laterales de cráneo.

Objetivo general:

Estudiar la anatomía de la base del cráneo en una muestra de niños con diferentes tipos de Osteogénesis Imperfecta.

Objetivos específicos:

1. Examinar la unión craneocervical de una muestra de niños con diferentes tipos de OI, en sus radiografías laterales de cráneo, a partir de las medidas de referencia estándar.
2. Establecer las posibles diferencias en razón del tipo y características de OI.
3. Comparar los hallazgos con una muestra control de niños sanos.
4. Evaluar la aplicabilidad de estas medidas de referencia en el diagnóstico inicial de las anomalías de la unión craneocervical: impresión basilar, invaginación basilar y platibasia

V. MATERIAL Y MÉTODO

La investigación se ha basado en la realización de un análisis cefalométrico de la base del cráneo, en telerradiografías laterales de niños con osteogénesis imperfecta, así como de controles sanos pareados por edad y género.

MUESTRAS

Pacientes con Osteogénesis Imperfecta (muestra de estudio):

Todos los niños disponían de una Historia Clínica, según el modelo utilizado en el Título Propio Especialista en Odontología Integrada en el Niño con Necesidades Especiales de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid.

La historia, dividida en tres apartados (historia médica, historia odontológica e historia comportamental), reúne los aspectos más relevantes de la enfermedad y sus secuelas odontológicas.

- Historia médica: recoge los datos relacionados con la enfermedad sistémica de base (OI):
 - Tipo de OI en función de los tipos de Sillence (I, III y IV);
 - Tratamiento con bifosfonatos (i.v. cíclicos): pamidronato/zolendronato;
 - Informes médicos de la evolución.
- Historia odontológica: recoge los datos pertinentes a la salud oral:
 - Dentinogénesis Imperfecta (tipo I) clínica o radiográficamente;
 - Maloclusión presente/ausente y características;
 - Estudio radiográfico diagnóstico (radiografía panorámica, radiografía lateral de cráneo y análisis cefalométrico).

Las radiografías forman parte de las pruebas complementarias requeridas para realizar un diagnóstico completo de la maloclusión presente. Cuando tenían más de una radiografía disponible, se valoraba la calidad de la más reciente.

Para formar parte de la muestra a estudiar se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

- Niños/as con OI;
- Con una edad inferior a los 18 años;
- Con una historia clínica de salud y odontológica completas;
- Con un estudio radiográfico completo, que incluye una radiografía lateral de cráneo de calidad suficiente para un diagnóstico cefalométrico;
- Con el asentimiento del menor y consentimiento paterno.

La muestra inicial, tras aplicar estos criterios de inclusión, estaba formada por 15 pacientes con OI.

Como el motivo de la investigación era la evaluación radiográfica de la base del cráneo, se excluyeron del estudio aquellos niños/as cuyas radiografías laterales de cráneo no habían sido realizadas bajo un protocolo estandarizado, o su calidad no permitía un diagnóstico cefalométrico correcto. Con este criterio, se han desechado dos de las 15 radiografías.

Finalmente, considerando todos los criterios de inclusión y exclusión, la muestra final estaba formada por 13 pacientes (8 niños y 5 niñas), con los tres tipos de OI de Sillence y de edades (en el momento de la toma de las radiografías) comprendidas entre los 6 y los 13 años.

Tipo de OI	Número de pacientes			Edad (años)		
	Total	Niñas	Niños	Media	DS	Rango
I	3	1	2	8,58	2,28	4,34
III	5	3	2	9,51	1,18	3,09
IV	5	1	4	11,43	1,72	4,17
total	13	5	8	10,04	1,94	6,17

Tabla II. Distribución de la muestra de niños con OI agrupados según el tipo y edades promedio

Paciente	Edad (años/meses)	Sexo	Tipo de OI	Presencia de DI
1	6/10	Niña	I	NO
2	7/9	Niño	I	NO
3	8/1	Niña	III	SI
4	8/10	Niño	IV	SI
5	8/10	Niño	III	SI
6	9/5	Niño	III	SI
7	10/1	Niña	III	SI
8	11/2	Niña	III	SI
9	11/2	Niño	IV	SI
10	11/2	Niño	I	SI
11	11/2	Niño	IV	NO
12	13/0	Niña	IV	SI
13	13/0	Niño	IV	SI

Tabla III. Descripción de la muestra final de niños con OI.

Pacientes sanos (muestras control en edad infantil):

Los datos sobre dimensiones normales de la unión craneocervical y cambios relacionados con el crecimiento en niños sanos, aunque son un prerrequisito para un diagnóstico fiable y una mejor comprensión del desarrollo de las anomalías de la base del cráneo, son escasos. La configuración de la unión craneocervical se mantiene relativamente estable en adultos sanos, pero no es así en niños en crecimiento. Teniendo en cuenta la gran variabilidad observada, se ha sugerido que estudios realizados en pacientes infantiles empleen controles adecuados de edad.

En nuestro estudio hemos intentado solventar estas dificultades empleando dos muestras control, una que hemos tomado de la literatura, y otra, nuestra, de niños españoles.

Muestra Control extraída de la literatura (niños sanos)

Esta muestra procede del artículo publicado por Arponen y cols (42). que describimos previamente en la introducción. En su estudio analizaron la unión craneocervical en 308 radiografías laterales de cráneo de niños sanos. Midieron el ángulo

de la base craneal anterior y las distancias perpendiculares del proceso odontoide a cuatro líneas de referencia (Chamberlain, McGregor, McRae y Kovero).

De todas estas variables publican una tabla con la media, la desviación estándar, el valor mínimo y el máximo, por género (una tabla para niños y otra para niñas) y divididos por rangos de edad. Para nuestras comparaciones hemos considerado los resultados obtenidos a las edades de: 6-8 años, 9-11 años y 12-14 años; rango de edades en los que se encuentran nuestros propios pacientes.

Muestra de españoles (niños sanos)

Con el fin de disponer de datos propios, que puedan paliar la variabilidad observada e incrementar la fiabilidad del estudio, hemos tomado 2 controles sanos pareados por edad (años y meses) y sexo, por cada niño/a con OI.

La selección de estos niños se realizó a partir de los archivos de datos de un Centro de Diagnóstico Bucofacial. Todos disponían de un estudio cefalométrico diagnóstico. Para su selección se tuvieron en cuenta los siguientes criterios de inclusión:

- Niños y niñas sanos (sin enfermedades sistémicas conocidas), de raza blanca;
- De la misma edad (años/meses) y género que cada paciente con OI;
- Con clase I esquelética (debido a que se ha encontrado relación entre anomalías de la base del cráneo y anomalías vertebrales en pacientes con clase III) (43).

La elección de los pacientes se llevó a cabo aleatoriamente de su base de datos, codificando el nombre de acuerdo con la ley orgánica de protección de datos, nombrándolos como Masculino/Femenino, seguida de la edad en años/meses.

Obtenidos los pares sanos, se han analizado también sus radiografías laterales de cráneo de acuerdo a la misma metodología que hemos seguido con la muestra de estudio (niños OI).

Aspectos éticos:

- COMITÉ DE ÉTICA (ver archivo adjunto en Anexos).

- CONSENTIMIENTO INFORMADO (ver archivo adjunto en Anexos).

ANÁLISIS CEFALOMÉTRICO DE LA UNIÓN CRANEOCERVICAL

Antes de comenzar a trazar las cefalometrías, se consultaron un total de ocho textos de anatomía radiológica esencial de cabeza y cuello, con el fin de unificar los criterios diagnósticos (44-51).

Todas las radiografías se obtuvieron mediante un protocolo estandarizado utilizando un cefalostato rígido (Wehmer 517; BF Wehmer Co., Lombard, IL) del centro de diagnóstico bucofacial. La distancia foco-película fue de 154 cm. El plano de Frankfurt se posicionaba horizontalmente al suelo y la posición de la cabeza se fijaba con las olivas. El eje central de rayos pasaba a través del eje porion-porion. La magnificación del plano sagital medio se calculaba para cada imagen de acuerdo con la distancia entre el tubo de rayos y la película. La distorsión de las medidas lineales reales se corregían mediante el programa informático aplicando un factor determinado.

En primer lugar, se diseñó una cefalometría mediante un programa informático, con ayuda de una ortodoncista especializada en la materia. Para ello se introdujeron los puntos, distancias y ángulos que se describen a continuación.

a. Puntos craneales y vertebrales anatómicos:

1. *Nasión (N)*: punto más anterior de la sutura frontonasal.
2. *Sella (S)*: centro de la silla turca, se determina tomando el punto medio de su diámetro mayor.
3. *Espina nasal posterior (EPN)*: extremo posterior del paladar duro.
4. *Basión (Ba)*: punto más posteroinferior de la porción basilar del occipital, que corresponde al borde anterior del foramen magnum.
5. *Opisthión (O)*: homólogo posterior al punto Basión. Unión de la curva inferior que forman la tabla externa e interna de la escama del occipital y que corresponde al borde posterior del foramen magnum.
6. *M*: punto más inferior de la tabla externa de la escama del occipital.
7. *CIA*: arco anterior de la primera vértebra (atlas).

8. *CIP*: arco posterior del atlas.
9. *D*: punto más superior del proceso odontoide de la segunda vértebra (axis).
10. *C2C*: centro del anillo esclerótico del axis.
11. *C2s*: punto medio del borde superior del proceso odontoide del axis.
12. *C2i*: punto medio del borde inferior del proceso odontoide del axis.
13. *Ar*: intersección entre la base del esfenoides y el borde posterior de la rama ascendente de la mandíbula. Es útil para dibujar la estructura de la base del esfenoides.

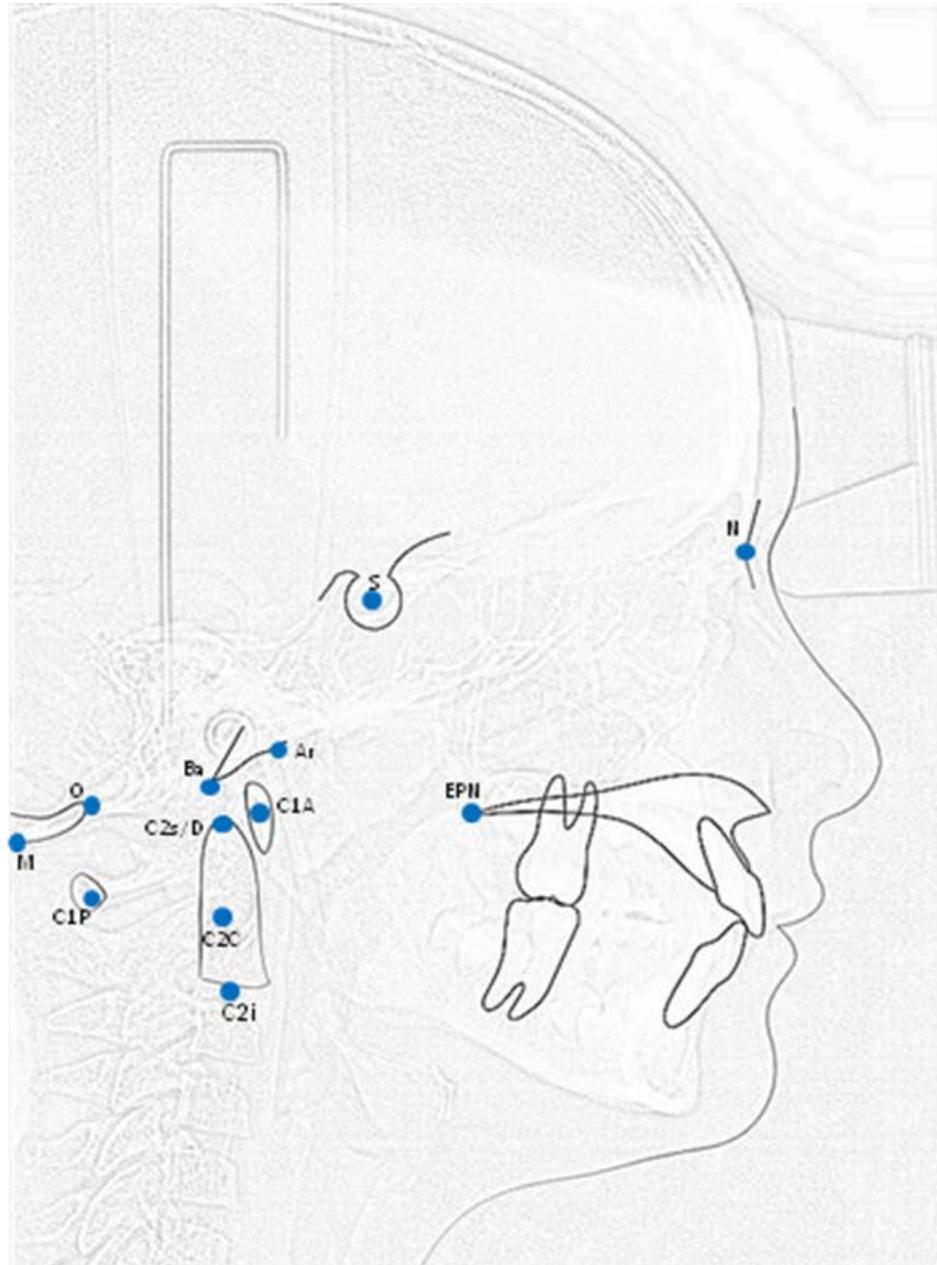


Figura 7. Puntos craneales y vertebrales anatómicos necesarios para trazar la craneometría.

b. Distancias:

1. Distancia D-Línea de Chamberlain: distancia perpendicular de la punta del proceso odontoide del axis (D) a la línea de Chamberlain. Esta línea se traza de la espina nasal posterior (EPN) al borde posterior del foramen magnum (O) (52).

Los valores son positivos cuando D sobrepasa la línea, y negativos cuando queda por debajo de esta.

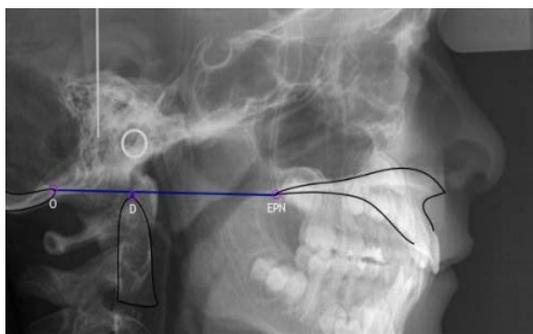


Figura 8. Línea de Chamberlain

	6-8 años $\bar{x} \pm DS$	9-11 años $\bar{x} \pm DS$	12-14 años $\bar{x} \pm DS$
Niños	-2.3±2.6	-1.5±2.7	-1.1±2.0
Niñas	-2.4±3.2	-1.4±3.1	-0.8±2.5

Tabla IV. Valores control distancia D-Chamberlain

2. Distancia D-Línea de McGregor: distancia perpendicular de la punta del proceso odontoide del axis (D) a la línea de McGregor, que se dibuja desde la espina nasal posterior (ENP) al punto más inferior de la superficie escamosa del occipital (M) (53).

Los valores son positivos cuando D sobrepasa la línea, y negativos cuando queda por debajo de esta.

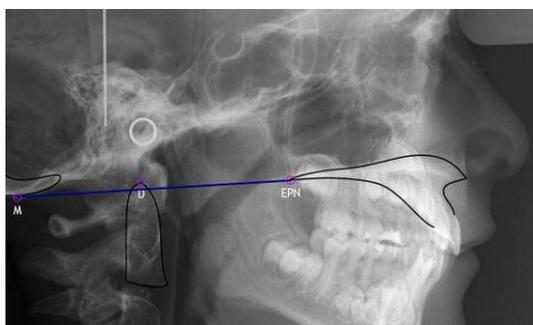


Figura 9. Línea de McGregor

	6-8 años $\bar{x} \pm DS$	9-11 años $\bar{x} \pm DS$	12-14 años $\bar{x} \pm DS$
Niños	0.0±2.7	0.6±2.6	1.4±2.2
Niñas	0.5±3.1	0.5±3.2	1.2±2.7

Tabla V. Valores control distancia D-McGregor

3. Distancia D-Línea de McRae: distancia perpendicular de la punta del proceso odontoide del axis (D) a la línea de McRae. Línea del foramen magnum o línea de McRae se delimita entre el borde anterior del foramen magnum (Ba) y el borde posterior de este (Op) (54).

Los valores son positivos cuando D sobrepasa la línea, y negativos cuando queda por debajo de esta.

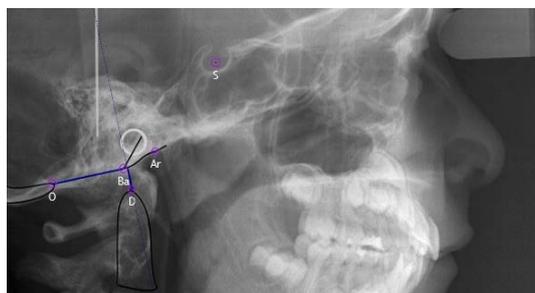


Figura 10. Línea de McRae

	6-8 años	9-11 años	12-14 años
	$\bar{x} \pm DS$	$\bar{x} \pm DS$	$\bar{x} \pm DS$
Niños	-5.6±2.0	-4.7±2.4	-3.5±1.5
Niñas	-5.4±3.0	-4.2±2.2	-4.1±1.6

Tabla VI. Valores control distancia D-McRae

4. Distancia D-Línea de Kovero: distancia perpendicular de la punta del proceso odontoide del axis (D) a la línea de Kovero. Esta línea es paralela a la trayectoria de la línea Nasión-Sella y pasa a través del punto más caudal de la base craneal posterior (M) (24).

Los valores son positivos cuando D sobrepasa la línea, y negativos cuando queda por debajo de esta.

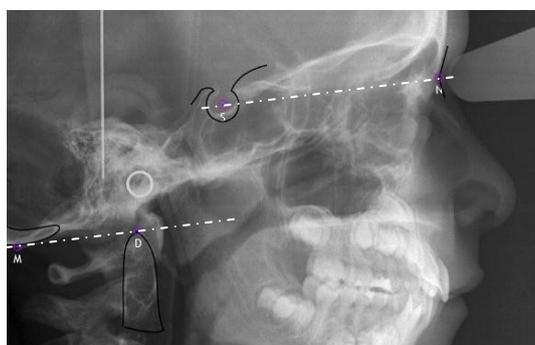


Figura 11. Línea de Kovero

	6-8 años	9-11 años	12-14 años
	$\bar{x} \pm DS$	$\bar{x} \pm DS$	$\bar{x} \pm DS$
Niños	-1.2±3.4	-0.9±3.1	-1.1±3.1
Niñas	-2.3±3.9	-1.8±4.5	-1.9±3.7

Tabla VII. Valores control distancia D-Kovero

5. Línea de Ranawat: es la distancia perpendicular entre el centro del anillo esclerótico del axis (C2C) y la línea dibujada a lo largo del eje longitudinal del atlas (C1A-C1P) (55).

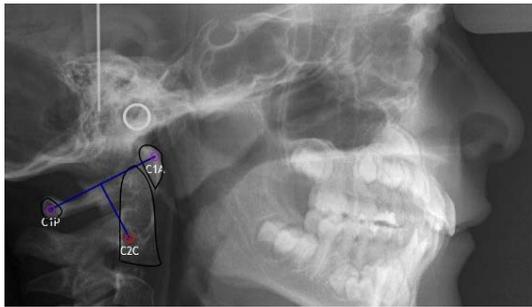


Figura 12. Línea de Ranawat

	$\bar{x} \pm DS$
Varones adultos	15.75 ± 1.71
Mujeres adultas	14.09 ± 1.38

Tabla VIII. Valores control Línea de Ranawat

6. Posición anteroposterior del proceso odontoide con respecto al clivus: el eje longitudinal del proceso odontoide se relaciona con el borde anterior del foramen magnum, pudiendo pasar anterior (valor negativo), posterior (valor positivo) o bien a través de Basión (24).

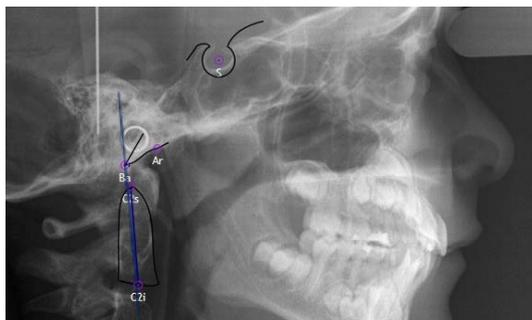


Figura 13. Posición de apófisis odoides con respecto a Basión

No se han podido encontrar valores numéricos control para esta variable.

c. Ángulos:

1. Ángulo basal/ángulo de la base craneal anterior: se mide como la intersección de las líneas Nasión-Sella y Sella-Basión (N-S-Ba) (53).

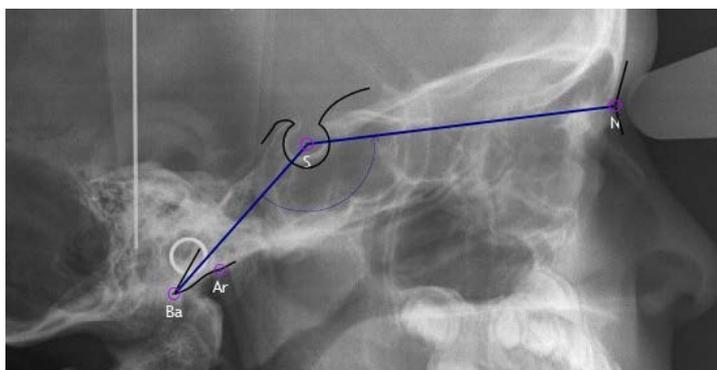


Figura 14. Ángulo de la base craneal anterior

	6-8 años $\bar{x} \pm DS$	9-11 años $\bar{x} \pm DS$	12-14 años $\bar{x} \pm DS$
Niños	128.9±3.9	127.3±3.5	126.8±3.7
Niñas	128.9±3.9	127.3±3.5	126.8±3.7

Tabla IX. Valores control Ángulo base craneal anterior

2. Ángulo craneovertebral: se define por la intersección de las líneas Nasión-Sella y el eje longitudinal del proceso odontoide estimado visualmente (24).

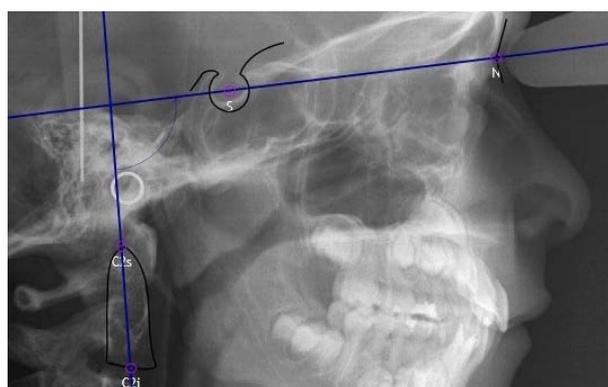


Figura 15. Ángulo craneovertebral

	$\bar{x} \pm DS$
Adultos	92.1±8.3

Tabla X. Valores control ángulo craneovertebral

MEDIDAS	Valor
DISTANCIAS	
DISTANCIA D-LÍNEA DE CHAMBERLAIN	-5,92
D-LÍNEA MCGREGOR	-3,63
D-LÍNEA DE MCRAE	-10,11
D-LÍNEA DE KOVERO	-14,31
LÍNEA DE RANAWAT	11,49
BA-EJE ODONTOIDEO	3,89
ÁNGULOS	
ÁNGULO BASE CRANEAL ANTERIOR	148,59
ÁNGULO CRANEO-VERTEBRAL	94,72

Tabla XI. Medidas de la unión craneocervical en paciente con OI

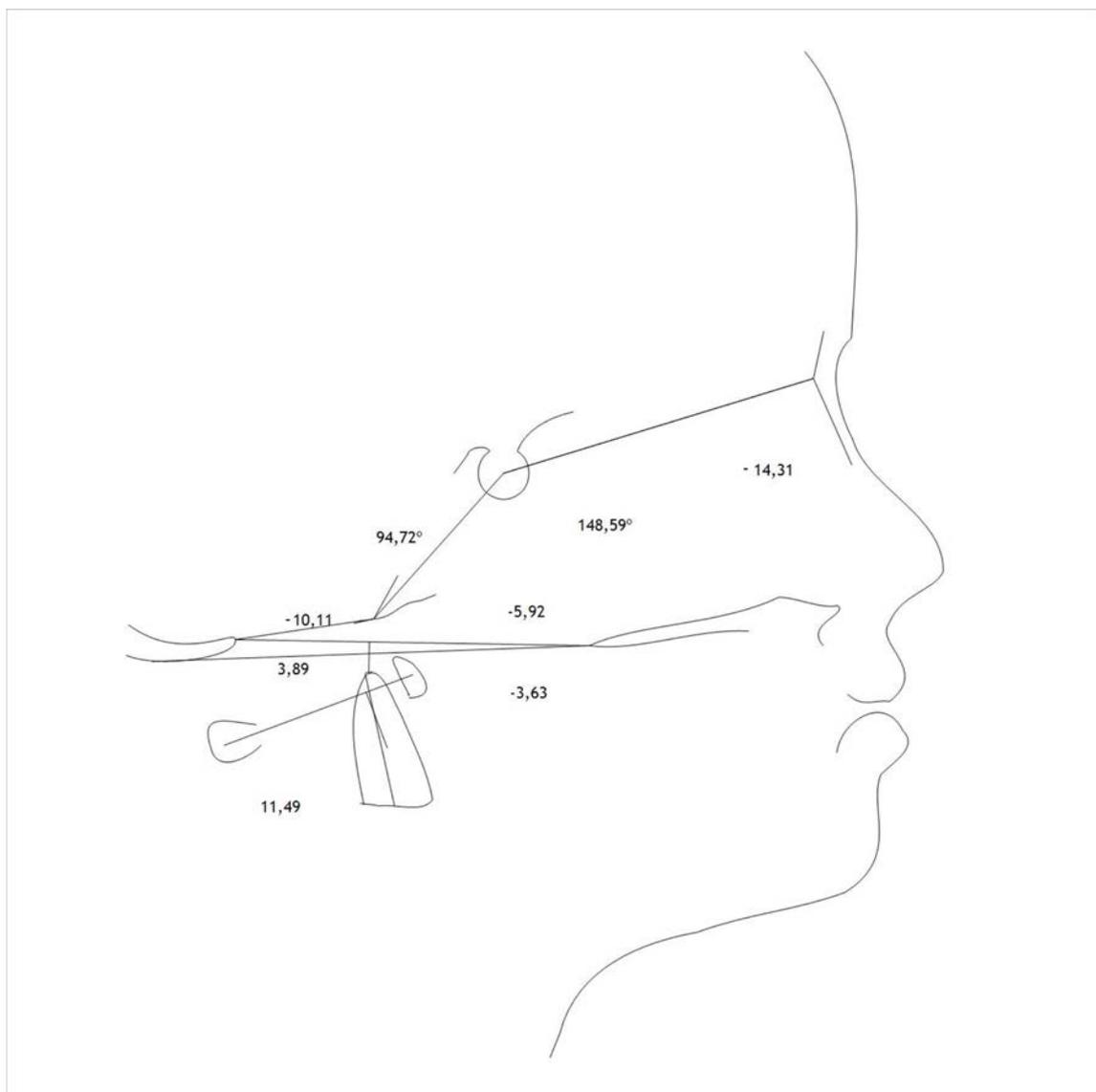


Figura 16. Ejemplo de análisis cefalométrico en un paciente con OI

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico de los datos se realizó con el programa SPSS 19.0 para Windows. Los métodos estadísticos utilizados fueron los siguientes (56):

- Estadística descriptiva de las variables cuantitativas (procedimiento DESCRIPTIVE) para la descripción de las muestras: media, desviación estándar, máximo, mínimo, mediana, desviación estándar de la media, etc (57).
- Estadística descriptiva de las variables cualitativas (procedimiento FREQUENCIES), con la obtención de frecuencias y porcentajes de las categorías (57).
- Test de Kolmogorv-Smirnov para una muestra (procedimiento NPAR TESTS) para determinar si las variables cuantitativas del estudio provienen de una distribución normal (57).
- Análisis de la varianza, ANOVA (procedimiento ONEWAY), para la comparación de múltiples medias. Cuando el valor global de la F de Snedecor es significativo nos indica que las medias en los grupos no son iguales. Se muestra el test de Bonferroni que realiza comparaciones (57,58).
- Test de la t de Student (procedimiento T-TEST) para la comparación de dos medias en variables cuantitativas, asumiendo o no igualdad de varianzas (método paramétrico). Se asume la normalidad en los datos. La igualdad de varianzas se contrasta con el test de Levene (lo que nos indicará si es más adecuado el test asumiendo varianzas iguales o desiguales) (57).
- Como criterio se ha utilizado un intervalo de confianza del 95% ($p < 0,05$).

VI. RESULTADOS

ESTUDIO DESCRIPTIVO DE LA UNIÓN CRANEOCERVICAL EN OI

a. Distancia D-Línea de Chamberlain (ENP-O):

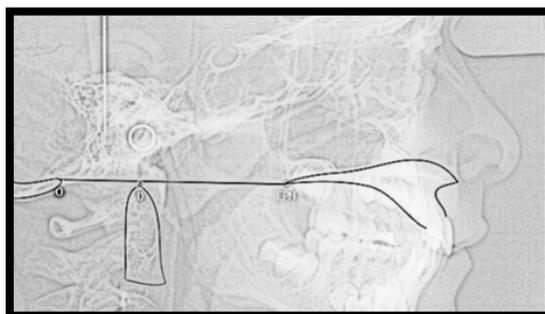


Figura 17. Línea de Chamberlain

En esta variable, se puede observar una tendencia de la apófisis odontoides a aproximarse a la línea de referencia en concordancia con la gravedad de la enfermedad (tipo III más grave que tipo IV, y este a su vez más grave que tipo I).

Línea de Chamberlain	Muestra de pacientes con OI			
	Tipo I (n=3)	Tipo III (n=5)	Tipo IV (n=5)	Total (n=13)
Media	-1,7	0,27	-1,09	-0,71
DS	4,03	7	4,17	5,05
Min	-5,92	-5,47	-5,89	-5,92
Max	2,1	12,11	3,79	12,11

Tabla XII. Valores obtenidos en la muestra de pacientes con OI según el tipo.

En referencia a la edad, se deduce que la apófisis odontoides se sitúa más caudal con respecto a la base del cráneo cuanto más pequeño es el paciente, y se va aproximando con el crecimiento.

Línea de Chamberlain	Muestra de pacientes con OI		
	6-8 años (n=5)	9-11 años (n=6)	12-14años (n=2)
Media	-3,82	0,99	1,98
DS	2,25	6,32	2,56
Min	-5,92	-5,89	0,17
Max	-1,29	12,11	3,79

Tabla XIII. Valores obtenidos en la muestra de pacientes con OI por grupos de edad.

b. Distancia D-Línea de McGregor (EPN-M):



Figura 18. Línea de McGregor

En la distancia de McGregor, al igual que en la anterior, existe una tendencia de la apófisis odontoides a aproximarse a la línea de referencia en concordancia con la gravedad de la enfermedad (tipo III > IV > I).

Línea de Mc Gregor	Muestra de pacientes con OI			
	Tipo I (n=3)	Tipo III (n=5)	Tipo IV (n=5)	Total (n=13)
Media	0,84	2,49	2,05	1,94
DS	4,22	7	3,78	4,95
Min	-3,63	-4,43	-2,08	-4,43
Max	4,75	13,3	7,63	13,3

Tabla XIV. Valores obtenidos en la muestra de pacientes con OI según el tipo.

Con la edad, también hay una tendencia a que la apófisis odontoides se aproxime a la base del cráneo.

Línea de Mc Gregor	Muestra de pacientes con OI		
	6-8 años (n=5)	9-11 años (n=6)	12-14años (n=2)
Media	-0,92	3,32	4,95
DS	1,9	6,24	3,8
Min	-3,63	-4,43	2,26
Max	1,41	13,3	7,63

Tabla XV. Valores obtenidos en la muestra de pacientes con OI por grupos de edad.

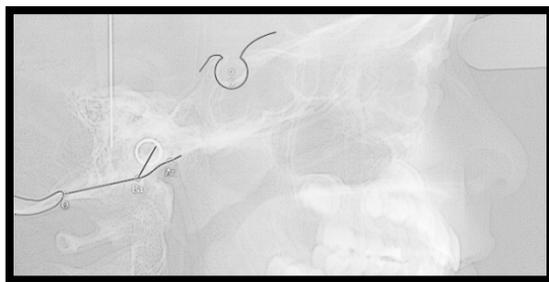
c. Distancia D-Línea de McRae (Ba-O):

Figura 19. Línea de McRae

En esta distancia, al igual que en las dos anteriores, cuanto más grave es la enfermedad, más próxima está la apófisis odontoides a la línea de referencia.

Línea de Mc Rae	Muestra de pacientes con OI			
	Tipo I (n=3)	Tipo III (n=5)	Tipo IV (n=5)	Total (n=13)
Media	-6,87	-4,14	-5,19	-5,18
DS	2,85	4,19	2,61	3,26
Min	-10,11	-9,23	-7,42	-10,11
Max	-4,72	0,95	-1,5	0,95

Tabla XVI. Valores obtenidos en la muestra de pacientes con OI según el tipo.

Con la edad, también hay una tendencia a que la apófisis odontoides se aproxime a la base del cráneo.

Línea de Mc Rae	Muestra de pacientes con OI		
	6-8 años (n=5)	9-11 años (n=6)	12-14 años (n=2)
Media	-5,53	-5,12	-4,46
DS	3,45	3,49	4,19
Min	-10,11	-9,23	-7,42
Max	-1,14	0,95	-1,5

Tabla XVII. Valores obtenidos en la muestra de pacientes con OI por grupos de edad.

d. Distancia D-Línea de Kovero (paralela a N-S que pase por M):



Figura 20. Línea de Kovero

En esta distancia, ocurre lo contrario que en las anteriores. Cuanto más grave es la enfermedad (III>IV>I), más se aleja la apófisis odontoides de la línea de referencia.

Línea de Kovero	Muestra de pacientes con OI			
	Tipo I (n=3)	Tipo III (n=5)	Tipo IV (n=5)	Total (n=13)
Media	-3,77	-4,45	-4,1	-4,16
DS	9,22	10,93	4,91	7,88
Min	-14,31	-17,2	-9,55	-17,2
Max	2,78	9,29	2,21	9,29

Tabla XVIII. Valores obtenidos en la muestra de pacientes con OI según el tipo.

En cambio con la edad, si que existe una tendencia a que la apófisis odontoides se aproxime a la línea y por consiguiente a la base del cráneo.

Línea de Kovero	Muestra de pacientes con OI		
	6-8 años (n=5)	9-11 años (n=6)	12-14años (n=2)
Media	-9,46	-1,17	0,16
DS	6,75	8,05	2,9
Min	-17,2	-11,05	-1,89
Max	0,23	9,29	2,21

Tabla XIX. Valores obtenidos en la muestra de pacientes con OI por grupos de edad.

e. Línea de Ranawat: distancia perpendicular entre C2C y eje longitudinal del atlas.

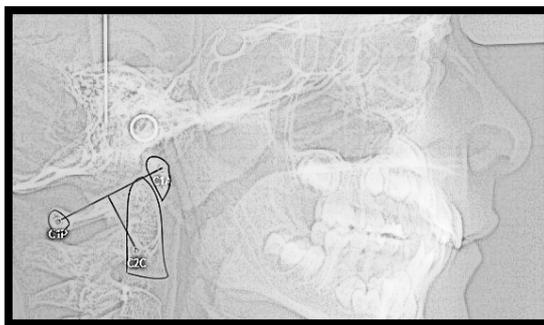


Figura 21. Línea de Ranawat

Esta línea se comporta de forma similar a las tres primeras. La distancia entre las dos primeras vértebras cervicales disminuye con la gravedad de la enfermedad.

Línea de Ranawat	Muestra de pacientes con OI			
	Tipo I (n=3)	Tipo III (n=5)	Tipo IV (n=5)	Total (n=13)
Media	11,14	7,58	10,27	9,44
DS	0,79	4,4	3,99	3,78
Min	10,2	1,2	3,5	1,2
Max	11,7	13,4	13,6	13,6

Tabla XX. Valores obtenidos en la muestra de pacientes con OI según el tipo.

También existe un comportamiento similar con la edad a las anteriores. Habiendo una tendencia a la aproximación de ambas vértebras con la edad.

Línea de Ranawat	Muestra de pacientes con OI		
	6-8 años (n=5)	9-11 años (n=6)	12-14 años (n=2)
Media	10,12	9,17	8,52
DS	1,54	4,62	7,17
Min	8,39	1,22	3,45
Max	11,7	13,4	13,6

Tabla XXI. Valores obtenidos en la muestra de pacientes con OI por grupos de edad.

f. Ángulo basal o ángulo de la base craneal anterior (N-S-Ba):

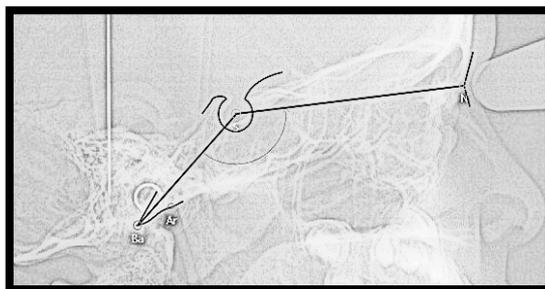


Figura 22. Ángulo de la base craneal anterior

El ángulo de la base del cráneo es más obtuso en niños con OI tipo III que en niños con tipo IV y este a su vez mayor que en niños con tipo I. Esto sugiere un aplanamiento de la base craneal anterior en relación con la gravedad de la OI.

Ángulo N-S-Ba	Muestra de pacientes con OI			
	Tipo I (n=3)	Tipo III (n=5)	Tipo IV (n=5)	Total (n=13)
Media	142,14	147,21	145,88	145,53
DS	6,44	3,75	5,26	4,99
Min	135,72	142,74	141,55	135,72
Max	148,59	150,63	154,96	154,96

Tabla XXII. Valores obtenidos en la muestra de pacientes con OI según el tipo.

También se puede observar un aplanamiento de la base del cráneo con el crecimiento en niños con OI.

Ángulo N-S-Ba	Muestra de pacientes con OI		
	6-8 años (n=5)	9-11 años (n=6)	12-14 años (n=2)
Media	143,93	145,53	149,53
DS	5,45	3,92	7,68
Min	135,72	141,55	144,1
Max	149,22	150,63	154,96

Tabla XXIII. Valores obtenidos en la muestra de pacientes con OI por grupos de edad.

g. Ángulo craneovertebral: intersección N-S y eje longitudinal de la apófisis odontoides.

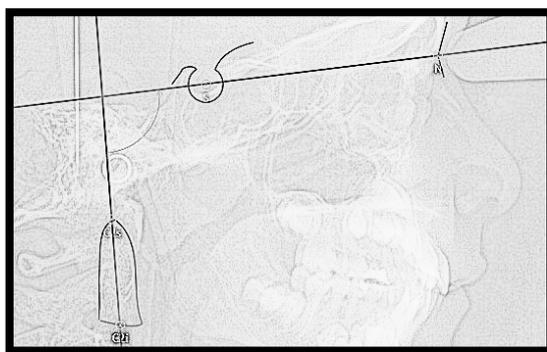


Figura 23. Ángulo craneovertebral

El ángulo craneovertebral, al igual que el anterior, es más obtuso cuanto más grave es la OI (III>IV>I), lo que puede indicar una inclinación de la apófisis odontoides en función de la gravedad de la enfermedad.

Ángulo Cr-vertebral	Muestra de pacientes con OI			
	Tipo I (n=3)	Tipo III (n=5)	Tipo IV (n=5)	Total (n=13)
Media	90,11	102,02	92,36	95,55
DS	4,87	9,77	13,55	11,22
Min	85	89,6	72,9	72,9
Max	94,7	111,4	108,1	111,4

Tabla XXIV. Valores obtenidos en la muestra de pacientes con OI según el tipo.

Esta inclinación del proceso odontoides, parece disminuir con la edad en niños con OI.

Ángulo Cr-vertebral	Muestra de pacientes con OI		
	6-8 años (n=5)	9-11 años (n=6)	12-14 años (n=2)
Media	101,71	92,4	89,62
DS	8,56	13,36	2,61
Min	90,6	72,87	87,77
Max	110	111,4	91,5

Tabla XXV. Valores obtenidos en la muestra de pacientes con OI por grupos de edad.

h. Posición anteroposterior de la apófisis odontoides con respecto al clivus: distancia perpendicular de Ba-eje longitudinal de la apófisis odontoides.

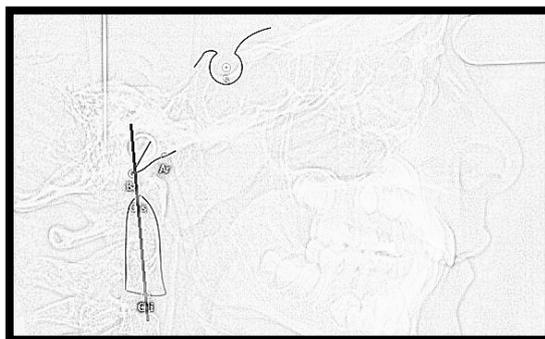


Figura 24. Apófisis odontoides con respecto a Ba.

En este caso, la variable estudiada, no sigue ninguna tendencia en función de la gravedad de la OI, ya que los valores son mayores en la tipo I, seguidos de la tipo III y por último la tipo IV.

Ba-eje apófisis	Muestra de pacientes con OI			
	Tipo I (n=3)	Tipo III (n=5)	Tipo IV (n=5)	Total (n=13)
Media	5,93	3,56	3,02	3,9
DS	2,77	4,28	1,88	3,16
Min	3,89	-1,02	0,88	-1,02
Max	9,08	10,43	6	10,43

Tabla XXVI. Valores obtenidos en la muestra de pacientes con OI según el tipo.

Tampoco se observa que los cambios se produzcan en función de la edad.

Ba-eje apófisis	Muestra de pacientes con OI		
	6-8 años (n=5)	9-11 años (n=6)	12-14años (n=2)
Media	3,06	5,32	1,71
DS	1,27	4,16	1,17
Min	1,67	-1,02	0,88
Max	4,82	10,43	2,54

Tabla XXVII. Valores obtenidos en la muestra de pacientes con OI por grupos de edad.

ANÁLISIS COMPARATIVO DE LAS DIFERENTES MUESTRAS

A. Muestras de pacientes Control:

1. Muestra Control propia (españoles pareados por edad y género):

2.

1.1. Según género:

Dentro del grupo control, se han analizado si existen diferencias entre los niños y las niñas, encontrando en todos los valores resultados similares. Realizando el Test de la t de Student para la comparación de sus medias, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas al 95% entre los dos grupos.

Medidas unión craneocervical	Controles (n=26)		Test T (Valor p)
	Niños (n=16) $\bar{x} \pm DS$	Niñas (n=10) $\bar{x} \pm DS$	
Chamberlain	-2,85±2,43	-2,89±2,21	0,96
McGregor	0,53±2,35	0,38±3,27	0,89
McRae	-6,07±2,4	-5,51±3,32	0,62
Kovero	-4,44±2,51	-4,07±3,43	0,75
Ranawat	15,03±2,99	15,59±2,44	0,62
N-S-Ba	133,33±5,88	132,93±6,19	0,87
Cr-Verteb	91,82±5,24	93,99±4,14	0,28
Ba-eje apof	1,59±2,72	1,54±2,24	0,97

Tabla XXVIII. Análisis comparativo de las medidas de la unión craneocervical en niños sanos en función del género.

1.2. Según edad:

Se han comparado, dentro del grupo control, las diferencias por grupos de edad. Se ha observado que las variables McGregor, McRae, Kovero, Ranawat, se comportan de forma similar, disminuyendo la distancia entre la punta del odontoides y la base del cráneo con el crecimiento. El ángulo craneovertebral disminuye con la edad. Se realiza ANOVA para una comparación de sus medias, sin observarse diferencias estadísticamente significativas al 95% entre los tres grupos.

Medidas unión craneocervical	Controles (n=26)			ANOVA (Valor p)
	6-8 años (n=10) $\bar{x} \pm DS$	9-11 años (n=12) $\bar{x} \pm DS$	12-14 años (n=4) $\bar{x} \pm DS$	
Chamberlain	-2,95±3,28	-3,17±1,4	-1,72±1,57	0,56
McGregor	-0,27±3,54	0,28±1,72	2,88±1,24	0,13
McRae	-6,42±3,27	-6,01±2,39	-3,97±1,94	0,32
Kovero	-4,79±2,92	-4,06±3,12	-3,75±2,11	0,78
Ranawat	15,79±3,13	15,12±2,45	14,24±3,06	0,64
N-S-Ba	133,83±7,31	131,67±4,09	136,04±6,7	0,41
Cr-Verteb	93,81±3,43	92,12±4,55	91,36±8,91	0,63
Ba-eje apof	0,64±2,85	2,36±2,39	1,54±1,12	0,29

Tabla XXIX. Análisis comparativo de las medidas de la unión craneocervical en niños sanos por grupos de edad.

3. Muestra Control propia Vs Muestra Control extraída de la literatura (14,24,42):

Para determinar en qué variables puede haber diferencias entre el grupo control y los valores tomados de la literatura, se han dividido a los pacientes por género y grupos de edad (6-8, 9-11, 12-14).

En niños de 6-8 años se aprecian diferencias estadísticamente significativas al 95% ($p=0,02$) en la medición de Kovero entre la muestra y la de Arponen (42).

En niñas de 6-8 años, las diferencias estadísticamente significativas se encuentran en la medición de Ranawat ($p=0,02$) entre nuestra muestra y la de Tassanawipas de mujeres adultas (14).

Medidas unión craneocervical	Niños 6-8 años		Test T (Valor p)	Niñas 6-8 años		Test T (Valor p)
	Controles(n=6) $\bar{x} \pm DS$	Controles literatura \bar{x}		Controles(n=4) $\bar{x} \pm DS$	Controles literatura \bar{x}	
Chamberlain	-1,95±3,54	-2,3	0,82	-4,46±2,52	-2	0,15
McGregor	0,54±3,51	0	0,72	-1,47±3,73	-0,5	0,64
McRae	-5,24±2,88	-5,6	0,77	-8,19±3,35	-5,4	0,20
Kovero	-5,14±2,73	-1,2	0,02*	-4,27±3,55	-2,3	0,35
Ranawat	15,07±3,88	15,75	0,69	16,87±1,3	14,09	0,02*
N-S-Ba	135,45±8,15	128,9	0,11	131,41±6,05	132	0,86
Cr-Verteb	92,17±2,34	92,5	0,74	96,27±3,58	92,5	0,13

Tabla XXX. Análisis comparativo de las medidas de la unión craneocervical en niños y niñas sanos de 6-8 años.

* $p < 0,05$

En niños sanos de 9-11 años se aprecian diferencias estadísticamente significativas

entre el grupo control y los valores tomados de Arponen (42) en las variables de Chamberlain ($p < 0,01$), Kovero ($p < 0,01$) y ángulo de la base del cráneo ($p = 0,01$).

En niñas sanas de 9-11 años, no se aprecian diferencias estadísticamente significativas.

Medidas unión craneocervical	Niños 9-11 años		Test T (Valor p)	Niñas 9-11 años		Test T (Valor p)
	Controles (n=8) $\bar{x} \pm DS$	Controles literatura \bar{x}		Controles (n=4) $\bar{x} \pm DS$	Controles literatura \bar{x}	
Chamberlain	-3,57 \pm 1,38	-1,5	<0,01*	-2,39 \pm 1,24	-1,4	0,21
McGregor	0,2 \pm 1,52	0,6	0,48	0,46 \pm 2,31	0,5	0,98
McRae	-6,81 \pm 2,27	-4,7	0,03	-4,41 \pm 1,96	-4,2	0,84
Kovero	-4,11 \pm 2,41	-0,9	<0,01*	-3,97 \pm 4,71	-1,8	0,43
Ranawat	14,67 \pm 2,7	15,75	0,29	16,04 \pm 1,84	14,09	0,12
N-S-Ba	131,35 \pm 3,28	127,3	0,01*	132,33 \pm 5,94	130,4	0,56
Cr-Verteb	92,47 \pm 5,17	92,5	0,99	91,43 \pm 3,54	92,5	0,59

Tabla XXXI. Análisis comparativo de las medidas de la unión craneocervical en niños y niñas sanos de 9-11 años.

* $p < 0,05$

En los pacientes sanos entre 12-14 años, la única medida donde se aprecian diferencias estadísticamente significativas es en la medición de McGregor ($p = 0,02$) entre las niñas de nuestro grupo control y las niñas de la muestra de Arponen (42).

Medidas unión craneocervical	Niños 12-14 años		Test T (Valor p)	Niñas 12-14 años		Test T (Valor p)
	Controles (n=2) $\bar{x} \pm DS$	Controles literatura \bar{x}		Controles (n=2) $\bar{x} \pm DS$	Controles literatura \bar{x}	
Chamberlain	-2,67 \pm 1,89	-1,1	0,45	-0,77 \pm 0,42	-0,8	0,93
McGregor	1,86 \pm 0,68	1,4	0,51	3,9 \pm 0,12	1,2	0,02*
McRae	-5,62 \pm 0,54	-3,5	0,12	-2,33 \pm 0,37	-4,1	0,09
Kovero	-3,64 \pm 3,44	-1,1	0,49	-3,86 \pm 1,2	-1,9	0,26
Ranawat	16,36 \pm 1,79	15,75	0,72	12,13 \pm 2,66	14,09	0,49
N-S-Ba	134,88 \pm 6,87	126,8	0,35	137,2 \pm 9,06	130,7	0,50
Cr-Verteb	88,15 \pm 12,88	92,5	0,72	94,56 \pm 5,56	92,5	0,69
Ba-eje apof	2,2 \pm 0,75			0,88 \pm 1,2		

Tabla XXXII. Análisis comparativo de las medidas de la unión craneocervical en niños y niñas sanos de 12-14 años.

* $p < 0,05$

B. Muestra de pacientes con Osteogénesis imperfecta (OI):*1.1. Según presencia/ausencia de Dentinogénesis Imperfecta (DI):*

Dentro de la muestra con OI, se han analizado si existen diferencias entre los pacientes que presentan anomalías dentinales y los que no la sufren. En general, las apófisis odontoides de los niños con DI, están más cerca de la base del cráneo que en niños sin DI. Además las medidas angulares son mayores en niños con DI. Pero, en el Test de la t de Student, no se detectaron diferencias estadísticamente significativas al 95% entre los dos grupos.

Medidas unión craneocervical	Pacientes OI (n=13)		Test T (Valor p)
	OI con DI (n=10) $\bar{x} \pm DS$	OI sin DI (n=3) $\bar{x} \pm DS$	
Chamberlain	-0,34±5,51	-1,93±3,71	0,65
McGregor	2,43±5,36	0,31±3,52	0,54
McRae	-4,46±3,26	-7,56±2,26	0,16
Kovero	-3,73±8,3	-5,59±7,69	0,74
Ranawat	8,72±4,08	11,81±0,39	0,23
N-S-Ba	146,22±4,58	143,23±6,7	0,39
Cr-Verteb	98,4±9,95	86,06±11,61	0,10
Ba-eje apof	3,6±3,55	4,9±1,06	0,55

Tabla XXXIII. Análisis comparativo de las medidas de la unión craneocervical en niños con OI en presencia/ausencia de DI.

1.2. Según tipos de OI:

Aunque en la mayor parte de las variables estudiadas (Chamberlain, McGregor, McRae, Ranawat, ángulo N-S-Ba y ángulo craneovertebral), se ha encontrado una tendencia de la apófisis odontoides a aproximarse a la línea de referencia en concordancia con la gravedad de la enfermedad (tipo III más grave que tipo IV, y este a su vez más grave que tipo I); tras realizar el test de ANOVA, no se han observado diferencias estadísticamente significativas al 95% entre los tres tipos.

Medidas unión craneocervical	Pacientes OI (n=13)			ANOVA (Valor p)
	Tipo I (n=3) $\bar{x}\pm DS$	Tipo III (n=5) $\bar{x}\pm DS$	Tipo IV (n=5) $\bar{x}\pm DS$	
Chamberlain	-1,7 \pm 4,03	0,27 \pm 7	-1,09 \pm 4,17	0,87
McGregor	0,84 \pm 4,22	2,49 \pm 7	2,05 \pm 3,78	0,92
McRae	-6,87 \pm 2,85	-4,14 \pm 4,19	-5,19 \pm 2,61	0,56
Kovero	-3,77 \pm 9,22	-4,45 \pm 10,93	-4,1 \pm 4,91	0,99
Ranawat	11,14 \pm 0,79	7,58 \pm 4,4	10,27 \pm 3,99	0,39
N-S-Ba	142,14 \pm 6,44	147,21 \pm 3,75	145,88 \pm 5,26	0,41
Cr-Verteb	90,11 \pm 4,87	102,02 \pm 9,77	92,36 \pm 13,55	0,27
Ba-eje apof	5,93 \pm 2,77	3,56 \pm 4,28	3,02 \pm 1,88	0,47

Tabla XXXIV. Análisis comparativo de las medidas de la unión craneocervical en niños con OI en función del tipo de OI.

1.3. Según género:

En las mediciones lineales de Chamberlain, McGregor, McRae, y en las dos medidas angulares calculadas, se observan valores menores en los niños con OI que en las niñas con OI. Pero estas diferencias no son estadísticamente significativas al 95%.

Medidas unión craneocervical	OI (n=13)		Test T (Valor p)
	Niños (n=8) $\bar{x}\pm DS$	Niñas (n=5) $\bar{x}\pm DS$	
Chamberlain	-0,8 \pm 6,23	-0,56 \pm 2,93	0,94
McGregor	1,91 \pm 5,43	1,98 \pm 4,69	0,98
McRae	-5,7 \pm 3,33	-4,34 \pm 3,33	0,49
Kovero	-4,05 \pm 7,55	-4,33 \pm 9,31	0,95
Ranawat	9,94 \pm 3,82	8,62 \pm 4,02	0,56
N-S-Ba	144,81 \pm 3,23	146,68 \pm 7,34	0,54
Cr-Verteb	93,65 \pm 11,63	98,6 \pm 11,06	0,46
Ba-eje apof	4,91 \pm 3,28	2,28 \pm 2,4	0,15

Tabla XXXV. Análisis comparativo de las medidas de la unión craneocervical en niños con OI en función del género.

Además, dentro de cada tipo de OI, se han analizado si existen diferencias entre los niños y las niñas.

En la submuestra de pacientes con OI tipo I, todas las variables calculadas han sido menores en niños que en niñas, a excepción del ángulo de la base del cráneo y de la

relación del eje longitudinal de la apófisis odontoides con respecto a Basi3n. A pesar de ello, no se encuentran diferencias estadisticamente significativas.

Medidas un3n craneocervical	Pacientes con OI tipo I (n=3)		Test T (Valor p)
	Ni3os (n=2) $\bar{x}\pm DS$	Ni3as (n=1) \bar{x}	
Chamberlain	-1,91 \pm 5,67	-1,29	0,94
McGregor	0,56 \pm 5,93	1,41	0,93
McRae	-7,42 \pm 3,81	-5,79	0,79
Kovero	-5,77 \pm 12,08	0,23	0,76
Ranawat	10,87 \pm 0,88	11,7	0,58
N-S-Ba	145,35 \pm 4,58	135,72	0,34
Cr-Verteb	89,87 \pm 6,87	90,6	0,94
Ba-eje apof	6,49 \pm 3,67	4,82	0,77

Tabla XXXVI. An3lisis comparativo de las medidas de la un3n craneocervical en OI tipo I, en funci3n del g3nero.

En los pacientes con OI tipo III, Chamberlain, McGregor, McRae, Kovero y Ba-eje ap3fisis son menores en ni3as que en ni3os, pero no se encuentran diferencias estadisticamente significativas al 95%.

Medidas un3n craneocervical	Pacientes con OI tipo III (n=5)		Test T (Valor p)
	Ni3os (n=2) $\bar{x}\pm DS$	Ni3as (n=3) $\bar{x}\pm DS$	
Chamberlain	3,32 \pm 12,43	-1,77 \pm 2,29	0,67
McGregor	5,78 \pm 10,63	0,29 \pm 4,85	0,47
McRae	-3,14 \pm 5,78	-4,8 \pm 4,1	0,73
Kovero	0,92 \pm 11,84	-8,03 \pm 11	0,45
Ranawat	4,96 \pm 5,28	9,32 \pm 3,66	0,34
N-S-Ba	146,69 \pm 5,58	147,57 \pm 3,49	0,84
Cr-Verteb	99,58 \pm 7,97	103,64 \pm 12,21	0,71
Ba-eje apof	6,05 \pm 6,19	1,91 \pm 2,67	0,36

Tabla XXXVII. An3lisis comparativo de las medidas de la un3n craneocervical en OI tipo III, en funci3n del g3nero.

En la 3nica paciente de sexo femenino con OI tipo IV, todas las variables a excepci3n del 3ngulo craneovertebral, sugieren que presenta patolog3a de la un3n craneocervical en comparaci3n con los 4 ni3os con OI tipo IV. Tras el Test de la t de Student, se aprecian diferencias estadisticamente significativas al 95% en la l3nea de Ranawat (p=0,01) y el 3ngulo de la base craneal anterior (p=0,01).

Medidas unión craneocervical	Pacientes con OI tipo IV (n=5)		Test T (Valor p)
	Niños (n=4) $\bar{x} \pm DS$	Niñas (n=1) \bar{x}	
Chamberlain	-2,31±3,64	3,79	0,23
McGregor	0,65±2,46	7,63	0,09
McRae	-6,12±1,83	-1,5	0,11
Kovero	-5,68±3,95	2,21	0,17
Ranawat	11,98±1,34	3,45	0,01*
N-S-Ba	143,61±1,6	154,96	0,01*
Cr-Verteb	92,58±15,63	91,46	0,95
Ba-eje apof	3,55±1,67	0,88	0,25

Tabla XXXVIII. Análisis comparativo de las medidas de la unión craneocervical en OI tipo IV, en función del género.

*p<0.05

1.4. Según edad:

La apófisis odontoides se va aproximando a la base del cráneo con el crecimiento. El ángulo de la base del cráneo se va aplanando y la inclinación del proceso odontoides, parece disminuir con la edad en niños con OI. Aún así, no se detectan diferencias significativas al 95% entre los tres grupos de edad.

Medidas unión craneocervical	Pacientes con OI (n=13)			ANOVA (Valor p)
	6-8 años(n=5) $\bar{x} \pm DS$	9-11 años(n=6) $\bar{x} \pm DS$	12-14 años(n=2) $\bar{x} \pm DS$	
Chamberlain	-3,82±2,25	0,99±6,32	1,98±2,56	0,22
McGregor	-0,92±1,9	3,32±6,24	4,95±3,8	0,25
McRae	-5,53±3,45	-5,12±3,49	-4,46±4,19	0,94
Kovero	-9,46±6,75	-1,17±8,05	0,16±2,9	0,16
Ranawat	10,12±1,54	9,17±4,62	8,52±7,17	0,88
N-S-Ba	143,93±5,45	145,53±3,92	149,53±7,68	0,45
Cr-Verteb	101,71±8,56	92,4±13,36	89,62±2,61	0,31
Ba-eje apof	3,06±1,27	5,33±4,16	1,71±1,17	0,31

Tabla XXXIX. Análisis comparativo de las medidas de la unión craneocervical en niños con OI por grupos de edad.

De forma similar a lo realizado por género, dentro de cada tipo de OI, se han analizado si existen diferencias entre los grupos de edad.

En niños con OI tipo I, existe una tendencia similar a lo que ocurría en la tabla anterior (xxxix), a excepción del ángulo de la base craneal anterior que permanece constante con la edad. No se aprecian diferencias estadísticamente significativas al 95% en los grupos para ninguna de las variables analizadas.

Medidas unión craneocervical	Pacientes con OI tipo I (n=3)		ANOVA (Valor p)
	6-8 años (n=2) $\bar{x} \pm DS$	9-11 años (n=1) \bar{x}	
Chamberlain	-3,61 \pm 3,27	2,1	0,39
McGregor	-1,11 \pm 3,56	4,75	0,41
McRae	-7,95 \pm 3,05	-4,72	0,55
Kovero	-7,04 \pm 10,28	2,78	0,58
Ranawat	11,6 \pm 0,15	10,24	0,09
N-S-Ba	142,16 \pm 9,1	142,11	1,00
Cr-Verteb	92,66 \pm 2,91	85,01	0,28
Ba-eje apof	4,36 \pm 0,66	9,08	0,11

Tabla XL. Análisis comparativo de las medidas de la unión craneocervical en niños con OI tipo I por grupos de edad.

En niños con OI tipo III, existe una tendencia similar a lo que ocurría en la tabla general de todos los niños con OI. No se aprecian diferencias estadísticamente significativas al 95% en los grupos para ninguna de las variables analizadas.

Medidas unión craneocervical	Pacientes con OI tipo III (n=5)		ANOVA (Valor p)
	6-8 años (n=2) $\bar{x} \pm DS$	9-11 años (n=3) $\bar{x} \pm DS$	
Chamberlain	-3,48 \pm 2,81	2,76 \pm 8,41	0,40
McGregor	-0,85 \pm 1,27	4,71 \pm 8,88	0,47
McRae	-4,19 \pm 4,31	-4,11 \pm 5,09	0,99
Kovero	-12,33 \pm 6,89	0,8 \pm 10,58	0,23
Ranawat	8,54 \pm 0,21	6,93 \pm 6,1	0,75
N-S-Ba	145,98 \pm 4,58	148,04 \pm 3,89	0,62
Cr-Verteb	107,59 \pm 3,36	98,3 \pm 11,55	0,37
Ba-eje apof	2,1 \pm 0,6	4,54 \pm 5,73	0,61

Tabla XLI. Análisis comparativo de las medidas de la unión craneocervical en niños con OI tipo III por grupos de edad.

En niños con OI tipo IV, existe una tendencia similar a lo que ocurría en las anteriores, a excepción de McRae, Ranawat, ángulo craneovertebral y basión con respecto al eje apófisis odontoides, que no siguen una tendencia determinada. No se aprecian diferencias estadísticamente significativas al 95% para las variables analizadas.

Medidas unión craneocervical	Pacientes con OI tipo IV (n=5)			ANOVA (Valor p)
	6-8 años (n=1) $\bar{x} \pm DS$	9-11 años (n=2) $\bar{x} \pm DS$	12-14 años (n=2) $\bar{x} \pm DS$	
Chamberlain	-4,94	-2,24 \pm 5,17	1,98 \pm 2,56	0,48
McGregor	-0,71	0,53 \pm 3,69	4,95 \pm 3,8	0,49
McRae	-3,4	-6,83 \pm 0,08	-4,46 \pm 4,19	0,65
Kovero	-8,59	-6,12 \pm 4,86	0,16 \pm 2,9	0,33
Ranawat	10,35	11,98 \pm 0,38	8,52 \pm 7,17	0,81
N-S-Ba	143,39	143,47 \pm 2,72	149,53 \pm 7,68	0,60
Cr-Verteb	108,06	87,25 \pm 20,33	89,62 \pm 2,61	0,57
Ba-eje apof	2,42	4,62 \pm 1,95	1,71 \pm 1,17	0,37

Tabla XLII. Análisis comparativo de las medidas de la unión craneocervical en niños con OI tipo IV por grupos de edad.

C. Muestra con OI Vs Muestra Control propia:

1.4.1. Pacientes con OI Vs grupo Control:

Al comparar todos los niños con OI con la muestra total de los controles propios pareados por edad y género se observa que en todas las variables calculadas, tienen valores mayores en los niños con OI a excepción de la línea de Ranawat, sugiriendo que en este grupo las medidas de la unión craneocervical están alteradas. Cuando se comparan estadísticamente ambas muestras, se encuentran diferencias significativas en las mediciones de Ranawat y en el ángulo N-S-Ba ($p < 0,01$) y Ba-eje apóf ($p = 0,02$).

Medidas unión craneocervical	OI (n=13) $\bar{x} \pm DS$	Controles (n=26) $\bar{x} \pm DS$	Test T (Valor p)
Chamberlain	-0,71 \pm 5,05	-2,86 \pm 2,3	0,17
McGregor	1,94 \pm 4,95	0,47 \pm 2,68	0,33
McRae	-5,18 \pm 3,26	-5,85 \pm 2,74	0,50
Kovero	-4,16 \pm 7,88	-4,29 \pm 2,84	0,95
Ranawat	9,44 \pm 3,78	15,25 \pm 2,75	<0,01*
N-S-Ba	145,53 \pm 4,99	133,18 \pm 5,88	<0,01*
Cr-Verteb	95,55 \pm 11,22	92,66 \pm 4,88	0,39
Ba-eje apof	3,9 \pm 3,16	1,57 \pm 2,5	0,02*

Tabla XLIII. Análisis comparativo de las medidas de la unión craneocervical en niños con OI y Controles.

* $p < 0,05$

1.4.2. Tipos de OI Vs todo grupo Control:

Cuando las comparaciones se hacen entre el grupo de niños sanos y los distintos tipos de OI, las diferencias estadísticamente significativas que se encuentran son en las mediciones de Ranawat ($p<0,01$) y en el ángulo N-S-Ba ($p<0,01$).

Medidas unión craneocervical	OI (n=13)			Controles (n=26) $\bar{x}\pm DS$	ANOVA (Valor p)
	Tipo I (n=3) $\bar{x}\pm DS$	Tipo III(n=5) $\bar{x}\pm DS$	Tipo IV(n=5) $\bar{x}\pm DS$		
Chamberlain	-1,7 \pm 4,03	0,27 \pm 7	-1,09 \pm 4,17	-2,86 \pm 2,3	0,28
McGregor	0,84 \pm 4,22	2,49 \pm 7	2,05 \pm 3,78	0,47 \pm 2,68	0,62
McRae	-6,87 \pm 2,85	-4,14 \pm 4,19	-5,19 \pm 2,61	-5,85 \pm 2,74	0,56
Kovero	-3,77 \pm 9,22	-4,45 \pm 10,93	-4,1 \pm 4,91	-4,29 \pm 2,84	1,00
Ranawat	11,14 \pm 0,79	7,58 \pm 4,4	10,27 \pm 3,99	15,25 \pm 2,75	<0,01*
N-S-Ba	142,14 \pm 6,44	147,21 \pm 3,75	145,88 \pm 5,26	133,18 \pm 5,88	<0,01*
Cr-Verteb	90,11 \pm 4,87	102,02 \pm 9,77	92,36 \pm 13,55	92,66 \pm 4,88	0,05
Ba-eje apof	5,93 \pm 2,77	3,56 \pm 4,28	3,02 \pm 1,88	1,57 \pm 2,5	0,05

Tabla XLIV. Análisis comparativo de las medidas de la unión craneocervical entre los distintos tipos de OI y Controles.

* $p<0,05$

Se realizó el test de comparaciones múltiples de Bonferroni, encontrando que las diferencias se hallaban entre los grupos control y III, y control y IV en ambas mediciones.

1.4.3. Por grupos de edad y género:

En los pacientes entre 6 y 8 años, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al 95% en la variable de Ranawat ($p=0,01$) entre las niñas con OI y las niñas del grupo control.

Medidas unión craneocervical	Niños 6-8 años		Test T (Valor p)	Niñas 6-8 años		Test T (Valor p)
	OI (n=3) $\bar{x}\pm DS$	Controles(n=6) $\bar{x}\pm DS$		OI(n=2) $\bar{x}\pm DS$	Controles(n=4) $\bar{x}\pm DS$	
Chamberlain	-5,44 \pm 0,49	-1,95 \pm 3,54	0,06	-1,39 \pm 0,14	-4,46 \pm 2,52	0,18
McGregor	-2,03 \pm 1,48	0,54 \pm 3,51	0,28	0,73 \pm 0,96	-1,47 \pm 3,73	0,34
McRae	-6,91 \pm 3,37	-5,24 \pm 2,88	0,46	-3,47 \pm 3,29	-8,19 \pm 3,35	0,18
Kovero	-10,12 \pm 3,68	-5,14 \pm 2,73	0,05	-8,49 \pm 12,32	-4,27 \pm 3,55	0,71
Ranawat	10,18 \pm 1,41	15,07 \pm 3,88	0,08	10,05 \pm 2,34	16,87 \pm 1,3	0,01*
N-S-Ba	144,91 \pm 3,21	135,45 \pm 8,15	0,10	142,47 \pm 9,55	131,41 \pm 6,05	0,15
Cr-Verteb	102,66 \pm 7,03	92,17 \pm 2,34	0,12	100,28 \pm 13,69	96,27 \pm 3,58	0,75
Ba-eje apof	2,66 \pm 1,13	0,33 \pm 3,59	0,32	3,67 \pm 1,63	1,12 \pm 1,57	0,14

Tabla XLV. Análisis comparativo de las medidas de la unión craneocervical de niños/as 6-8 años, OI Vs Controles.

* $p<0,05$

En los pacientes varones entre 9 y 11 años, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al 95% en la medición de Ranawat ($p=0,03$), ángulo N-S-

Ba (<0,01) y Ba-eje apof (<0,01). Entre las niñas de 9-11 años las diferencias se aprecian en el ángulo N-S-Ba ($p=0,04$).

Medidas unión craneocervical	Niños 9-11 años		Test T (Valor p)	Niñas 9-11 años		Test T (Valor p)
	OI (n=4) $\bar{x}\pm DS$	Controles(n=8) $\bar{x}\pm DS$		OI (n=2) $\bar{x}\pm DS$	Controles(n=4) $\bar{x}\pm DS$	
Chamberlain	2,44 \pm 7,39	-3,57 \pm 1,38	0,20	-1,91 \pm 3,22	-2,39 \pm 1,24	0,87
McGregor	4,78 \pm 6,39	0,2 \pm 1,52	0,07	0,42 \pm 6,85	0,46 \pm 2,31	0,99
McRae	-4,36 \pm 3,67	-6,81 \pm 2,27	0,18	-6,64 \pm 3,67	-4,41 \pm 1,96	0,36
Kovero	-0,04 \pm 8,01	-4,11 \pm 2,41	0,39	-3,44 \pm 10,76	-3,97 \pm 4,71	0,93
Ranawat	8,86 \pm 5,16	14,67 \pm 2,7	0,03*	9,79 \pm 5,05	16,04 \pm 1,84	0,32
N-S-Ba	144,92 \pm 4,17	131,35 \pm 3,28	<0,01*	146,74 \pm 4,5	132,33 \pm 5,94	0,04*
Cr-Verteb	88,36 \pm 12,36	92,47 \pm 5,17	0,42	100,49 \pm 15,44	91,43 \pm 3,54	0,56
Ba-eje apof	7,19 \pm 3,22	2,38 \pm 2,09	<0,01*	1,6 \pm 3,71	2,31 \pm 3,28	0,82

Tabla XLVI. Análisis comparativo de las medidas de la unión craneocervical de los niños/as 9-11 años, OI Vs Controles.
* $p<0,05$

En los pacientes entre 12 y 14 años, se pueden ver diferencias estadísticamente significativas al 95% en la variable de Mc Gregor ($p=0,03$) entre las niñas con OI y las niñas de nuestro grupo control.

Medidas unión craneocervical	Niños 12-14 años		Test T (Valor p)	Niñas 12-14 años		Test T (Valor p)
	OI(n=1) \bar{x}	Controles(n=2) $\bar{x}\pm DS$		OI(n=1) \bar{x}	Controles(n=2) $\bar{x}\pm DS$	
Chamberlain	0,17	-2,67 \pm 1,89	0,44	3,79	-0,77 \pm 0,42	0,07
McGregor	2,26	1,86 \pm 0,68	0,72	7,63	3,9 \pm 0,12	0,03*
McRae	-7,42	-5,62 \pm 0,54	0,23	-1,5	-2,33 \pm 0,37	0,32
Kovero	-1,89	-3,64 \pm 3,44	0,75	2,21	-3,86 \pm 1,2	0,15
Ranawat	13,59	16,36 \pm 1,79	0,43	3,45	12,13 \pm 2,66	0,23
N-S-Ba	144,1	134,88 \pm 6,87	0,47	154,96	137,2 \pm 9,06	0,36
Cr-Verteb	87,77	88,15 \pm 12,88	0,99	91,46	94,56 \pm 5,56	0,73
Ba-eje apof	2,54	2,2 \pm 0,75	0,77	0,88	0,88 \pm 1,2	1,00

Tabla XLVII. Análisis comparativo de las medidas de la unión craneocervical de los niños/as 12-14 años, OI Vs Controles.
* $p<0,05$

1.4.4. Por grupos de edad y género de cada tipo de OI con todos los controles:

Para estudiar la diferencia entre los distintos subgrupos clasificados por género, edad y tipo de OI y el grupo control se ha realizado el test de análisis de la varianza, aún cuando por la subdivisión de los grupos se tenían sólo dos muestras a cotejar.

En los niños con rango de edad 6-8 años, encontramos diferencias estadísticamente significativas al 95% en la medición del ángulo craneovertebral ($p<0,01$).

No se pudo realizar el test de comparaciones múltiples para determinar entre qué grupos se hallaba la diferencia, por haber grupos con un solo individuo.

Medidas unión craneocervical	Niños 6-8 años				ANOVA (Valor p)
	OI (n=3)			Controles (n=6) $\bar{x}\pm DS$	
	Tipo I (n=1) \bar{x}	Tipo III (n=1) \bar{x}	Tipo IV (n=1) \bar{x}		
Chamberlain	-5,92	-5,47	-4,94	-1,95 \pm 3,54	0,61
McGregor	-3,63	-1,74	-0,71	0,54 \pm 3,51	0,71
McRae	-10,11	-7,23	-3,4	-5,24 \pm 2,88	0,42
Kovero	-14,31	-7,45	-8,59	-5,14 \pm 2,73	0,11
Ranawat	11,49	8,69	10,35	15,07 \pm 3,88	0,42
N-S-Ba	148,59	142,74	143,39	135,45 \pm 8,15	0,46
Cr-Verteb	94,72	105,21	108,06	92,17 \pm 2,34	<0,01*
Ba-eje apof	3,89	1,67	2,42	0,33 \pm 3,59	0,79

Tabla XLVIII. Análisis comparativo de las medidas de la unión craneocervical de niños 6-8 años, tipos OI Vs Controles.
* $p<0,05$

En los niños con rango de edad 9-11 años, se han observado diferencias estadísticamente significativas al 95% en las mediciones de Chamberlain, McGregor y el ángulo N-S-Ba ($p<0,01$) y en las mediciones de Kovero, Ranawat y Ba-eje apófisis ($p=0,01$).

Medidas unión craneocervical	Niños 9-11 años				ANOVA (Valor p)
	OI (n=4)			Controles (n=8) $\bar{x}\pm DS$	
	Tipo I (n=1) \bar{x}	Tipo III (n=1) \bar{x}	Tipo IV (n=2) $\bar{x}\pm DS$		
Chamberlain	2,1	12,11	-2,24 \pm 5,17	-3,57 \pm 1,38	<0,01*
McGregor	4,75	13,3	0,53 \pm 3,69	0,2 \pm 1,52	<0,01*
McRae	-4,72	0,95	-6,83 \pm 0,08	-6,81 \pm 2,27	0,05
Kovero	2,78	9,29	-6,12 \pm 4,86	-4,11 \pm 2,41	0,01*
Ranawat	10,24	1,22	11,98 \pm 0,38	14,67 \pm 2,7	0,01*
N-S-Ba	142,11	150,63	143,47 \pm 2,72	131,35 \pm 3,28	<0,01*
Cr-Verteb	85,01	93,94	87,25 \pm 20,33	92,47 \pm 5,17	0,76
Ba-eje apof	9,08	10,43	4,62 \pm 1,95	2,38 \pm 2,09	0,01*

Tabla XLIX. Análisis comparativo de las medidas de la unión craneocervical de niños 9-11 años, tipos OI Vs Controles.
* $p<0,05$

En los niños con rango de edad 12-14 años, no se han visto diferencias estadísticamente significativas al 95% en ninguna de las mediciones calculadas.

Medidas unión craneocervical	Niños 12-14 años		ANOVA (Valor p)
	OI Tipo IV (n=1) \bar{x}	Controles (n=2) $\bar{x} \pm DS$	
Chamberlain	0,17	-2,67 \pm 1,89	0,44
McGregor	2,26	1,86 \pm 0,68	0,72
McRae	-7,42	-5,62 \pm 0,54	0,23
Kovero	-1,89	-3,64 \pm 3,44	0,75
Ranawat	13,59	16,36 \pm 1,79	0,43
N-S-Ba	144,1	134,88 \pm 6,87	0,47
Cr-Verteb	87,77	88,15 \pm 12,88	0,99
Ba-eje apof	2,54	2,2 \pm 0,75	0,77

Tabla L. Análisis comparativo de las medidas de la unión craneocervical de niños 12-14 años, tipos OI Vs Controles.

En las niñas con rango de edad, 6-8 años, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al 95% en la medición de Ranawat ($p=0,02$).

No se pudo realizar el test de comparaciones múltiples para determinar entre qué grupos se hallaba la diferencia, por haber grupos con un solo individuo.

Medidas unión craneocervical	Niñas 6-8 años			ANOVA (Valor p)
	OI (n=2)		Controles (n=4) $\bar{x} \pm DS$	
	Tipo I(n=1) \bar{x}	Tipo III(n=1) \bar{x}		
Chamberlain	-1,29	-1,49	-4,46 \pm 2,52	0,47
McGregor	1,41	0,05	-1,47 \pm 3,73	0,78
McRae	-5,79	-1,14	-8,19 \pm 3,35	0,31
Kovero	0,23	-17,2	-4,27 \pm 3,55	0,08
Ranawat	11,7	8,39	16,87 \pm 1,3	0,02*
N-S-Ba	135,72	149,22	131,41 \pm 6,05	0,17
Cr-Verteb	90,6	109,96	96,27 \pm 3,58	0,06
Ba-eje apof	4,82	2,52	1,12 \pm 1,57	0,25

Tabla LI. Análisis comparativo de las medidas de la unión craneocervical de niñas 6-8 años, tipos OI Vs Controles.
* $p < 0,05$

En las niñas con rango de edad 9-11 años, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al 95% en el ángulo de la base craneal anterior ($p=0,04$).

Medidas unión craneocervical	Niñas 9-11 años		ANOVA (Valor p)
	OI Tipo III(n=2) $\bar{x} \pm DS$	Controles(n=4) $\bar{x} \pm DS$	
Chamberlain	-1,91 \pm 3,22	-2,39 \pm 1,24	0,79
McGregor	0,42 \pm 6,85	0,46 \pm 2,31	0,99
McRae	-6,64 \pm 3,67	-4,41 \pm 1,96	0,36
Kovero	-3,44 \pm 10,76	-3,97 \pm 4,71	0,93
Ranawat	9,79 \pm 5,05	16,04 \pm 1,84	0,07
N-S-Ba	146,74 \pm 4,5	132,33 \pm 5,94	0,04*
Cr-Verteb	100,49 \pm 15,44	91,43 \pm 3,54	0,28
Ba-eje apof	1,6 \pm 3,71	2,31 \pm 3,28	0,82

Tabla LII. Análisis comparativo de las medidas de la unión craneocervical de niñas 9-11 años, tipos OI Vs Controles.
*p<0.05

En las niñas con rango de edad 12-14 años, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas al 95% en la medición de McGregor (p=0,03).

Medidas unión craneocervical	Niñas 12-14 años		ANOVA (Valor p)
	OI Tipo IV(n=1) \bar{x}	Controles (n=2) $\bar{x} \pm DS$	
Chamberlain	3,79	-0,77 \pm 0,42	0,07
McGregor	7,63	3,9 \pm 0,12	0,03*
McRae	-1,5	-2,33 \pm 0,37	0,32
Kovero	2,21	-3,86 \pm 1,2	0,15
Ranawat	3,45	12,13 \pm 2,66	0,23
N-S-Ba	154,96	137,2 \pm 9,06	0,36
Cr-Verteb	91,46	94,56 \pm 5,56	0,73
Ba-eje apof	0,88	0,88 \pm 1,2	1,00

Tabla LIII. Análisis comparativo de las medidas de la unión craneocervical de niñas 12-14 años, tipos OI Vs Controles.
*p<0.05

D. Muestra con OI Vs Muestra Control extraída de la literatura:

También se han analizado los datos de nuestros pacientes con OI con las medias que hemos tomado como referencia de la literatura. Para la variable Ba-eje apóf no se han encontrado valores numéricos de referencia.

En pacientes entre 6-8 años, se han encontrado diferencias estadísticamente significativas en niños para las variables de Chamberlain y N-S-Ba (p=0,01) que se han comparado con la muestra de Arponen, y para la variable de Ranawat (p=0,02) que se han comparado con la muestra de adultos de Tassanawipas.

Medidas unión craneocervical	Niños 6-8 años		Test T (Valor p)	Niñas 6-8 años		Test T (Valor p)
	OI (n=3) $\bar{x} \pm DS$	Controles \bar{x}		OI (n=2) $\bar{x} \pm DS$	Controles \bar{x}	
Chamberlain	-5,44±0,49	-2,3	0,01*	-1,39±0,14	-2	0,10
McGregor	-2,03±1,48	0	0,14	0,73±0,96	-0,5	0,32
McRae	-6,91±3,37	-5,6	0,57	-3,47±3,29	-5,4	0,56
Kovero	-10,12±3,68	-1,2	0,05	-8,49±12,32	-2,3	0,61
Ranawat	10,18±1,41	15,75	0,02*	10,05±2,34	14,09	0,28
N-S-Ba	144,91±3,21	128,9	0,01*	142,47±9,55	132	0,37
Cr-Verteb	102,66±7,03	92,5	0,13	100,28±13,69	92,5	0,57

Tabla LIV. Análisis comparativo de las medidas de la unión craneocervical de niños/as 6-8 años OI Vs Controles literatura.
*p<0.05

En pacientes entre 9-11 años, se han observado diferencias estadísticamente significativas en niños para el ángulo de la base craneal anterior (p<0,01) y se han comparado con la muestra de Arponen.

Medidas unión craneocervical	Niños 9-11 años		Test T (Valor p)	Niñas 9-11 años		Test T (Valor p)
	OI (n=4) $\bar{x} \pm DS$	Controles \bar{x}		OI (n=2) $\bar{x} \pm DS$	Controles \bar{x}	
Chamberlain	2,44±7,39	-1,5	0,37	-1,91±3,22	-1,4	0,86
McGregor	4,78±6,39	0,6	0,28	0,42±6,85	0,5	0,99
McRae	-4,36±3,67	-4,7	0,86	-6,64±3,67	-4,2	0,52
Kovero	-0,04±8,01	-0,9	0,84	-3,44±10,76	-1,8	0,87
Ranawat	8,86±5,16	15,75	0,08	9,79±5,05	14,09	0,44
N-S-Ba	144,92±4,17	127,3	<0,01*	146,74±4,5	130,4	0,12
Cr-Verteb	88,36±12,36	92,5	0,55	100,49±15,44	92,5	0,60

Tabla LV. Análisis comparativo de las medidas de la unión craneocervical de niños/as 9-11 años OI Vs Controles literatura.
*p<0.05

En niños y niñas de 12-14 años, al tener solamente un paciente de cada grupo, no puede calcularse T con las medias correspondientes para la edad, porque la suma de las ponderaciones de los casos es menor o igual a 1.

ANOMALÍAS DE LA UNIÓN CRANEOCERVICAL EN NIÑOS CON OI

- A. Invaginación basilar:** protrusión del proceso odontoide de la segunda vértebra (axis) dentro del foramen magnum.

El criterio radiográfico ha sido una medición de McRae por encima de 0.

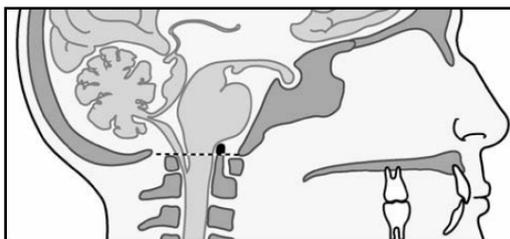


Figura 25. Invaginación basilar. Tomado de Cheung 2011 (12).

De la muestra de pacientes con OI, uno de ellos presentaba signos radiográficos de invaginación basilar.

		Frecuencia	Porcentaje
McRae	≤ 0	12	92,3
	> 0	1	7,7
	Total pacientes OI	13	100

Tabla LVI. Análisis comparativo de la medición de McRae en la muestra de pacientes con OI.

B. Impresión basilar: condición en la que el proceso odontoide del axis está posicionado por encima de los bordes caudales del cráneo, sin llegar a penetrar en el interior del foramen magnum.

El criterio radiográfico se cumple si la medición de Chamberlain, la medición de McGregor o la medición de Kovero se elevan más de 2,5 DS por encima de la media determinada por su edad en sujetos sanos.

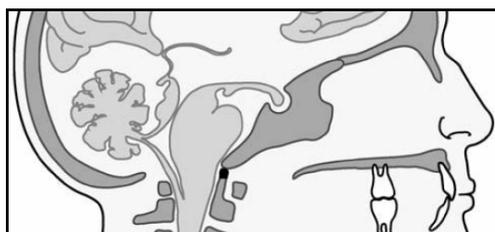


Figura 26. Impresión basilar. Tomado de Cheung 2011 (12).

Se han analizado cuántos niños con OI cumplirían estos criterios, encontrándose que 4 pacientes presentarían una medición de Chamberlain $>2,5$ DS y 3 una medición de McGregor y Kovero $>2,5$ DS. Siendo las medias y DS los valores obtenidos de nuestra muestra control con pacientes pareados con la misma edad y género.

Si se utilizan las medias y DS de la muestra de Arponen en niños finlandeses, un solo paciente cumpliría estos tres criterios.

	OI	Chamberlain $> 2,5$ DS		Mc Gregor $> 2,5$ DS		Kovero $> 2,5$ DS	
		Muestra propia	Muestra Arponen	Muestra propia	Muestra Arponen	Muestra propia	Muestra Arponen
Niños 6-8	3	0	0	0	0	0	0
Niñas 6-8	2	0	0	0	0	0	0
Niños 9-11	4	3	1	2	1	2	1
Niñas 9-11	2	0	0	0	0	0	0
Niños 12-14	1	0	0	0	0	0	0
Niñas 12-14	1	1	0	1	0	1	0
TOTAL	13	4	1	3	1	3	1

Tabla LVII. Pacientes con OI con más de 2,5 DS por encima de niños sanos procedentes de Muestra propia y Muestra de Arponen.

- C. **Platibasia:** anomalía morfológica en la que se produce un aplanamiento de la base craneal anterior.

Se diagnostica cuando este ángulo tiene más de 2,5 DS por encima de la media de los controles sanos.



Figura 27. Platibasia. Tomado de Cheung 2011 (12).

Si se analizan cuántos pacientes de la muestra con OI presentarían platibasia, aplicando este criterio sobre la muestra de niños sanos propia, 6 de los 13 padecerían esta anomalía. En cambio, 11 de los 13 niños tendrían un ángulo basal mayor de 2,5 desviaciones estándar, sobre la media de niños de su mismo género y edad.

Pacientes OI	N	N-S-Ba>2,5 DS	
		Muestra propia	Muestra Arponen
Niños 6-8	3	0	3
Niñas 6-8	2	1	1
Niños 9-11	4	4	4
Niñas 9-11	2	1	1
Niños 12-14	1	0	1
Niñas 12-14	1	0	1
TOTAL	13	6	11

Tabla LVIII. Pacientes con OI con más de 2,5 DS por encima de niños sanos procedentes de muestra propia y de muestra niños finlandeses.

Los pacientes que tenían por lo menos uno de estos diagnósticos, se dice que tiene una anomalía de la base del cráneo.

Para determinar cuáles de los pacientes con OI van a requerir un seguimiento más exhaustivo con el crecimiento, se analizaron los valores de la desviación estándar que están por encima de 2,5 para su género y edad y se compararon con los niños y niñas sanos procedentes de la muestra.

De los niños con OI, 7 de los 13 niños, presentaría alguna anomalía de la base del cráneo si tomamos como valores control de referencia, los 26 pacientes sanos propios.

Pac	Sexo	Edad (años/meses)	Tipo OI	Invaginación basilar	Impresión basilar			Platibasia
				McRae >0 mm	Chamberlain >2,5DS	McGregor >2,5DS	Kovero >2,5DS	N-S-Ba >2,5DS
1	Niña	6/10	I					
2	Niño	7/9	I					
3	Niña	8/1	III					2,94
4	Niño	8/10	IV					
5	Niño	8/10	III					
6	Niño	9/5	III	0,95	11,36	8,61	5,56	5,87
7	Niña	10/1	III					2,96
8	Niña	11/2	III					
9	Niño	11/2	IV					3,1
10	Niño	11/2	I		4,1	2,99	2,85	3,28
11	Niño	11/2	IV		3,61			4,28
12	Niña	13/0	IV		10,85	31,08	5,05	
13	Niño	13/0	IV					

Tabla LIX. Pacientes con OI con más de 2,5 DS por encima de niños sanos procedentes de muestra propia.

Se hizo lo mismo pero con los pacientes procedentes de la muestra de Arponen. Así, 11 de los 13 niños presentaría alguna anomalía de la base del cráneo, siendo la más frecuente platibasia.

Pac	Sexo	Edad (años/meses)	Tipo OI	Invaginación basilar	Impresión basilar			Platibasia
				Mc Rae > 0 mm	Chamberlain >2,5DS	Mc Gregor >2,5DS	Kovero >2,5DS	N-S-Ba >2,5DS
1	Niña	6/10	I					
2	Niño	7/9	I					5,04
3	Niña	8/1	III					3,82
4	Niño	8/10	IV					3,71
5	Niño	8/10	III					3,54
6	Niño	9/5	III	0,95	5,04	4,88	3,28	6,66
7	Niña	10/1	III					3,05
8	Niña	11/2	III					
9	Niño	11/2	IV					4,07
10	Niño	11/2	I					4,23
11	Niño	11/2	IV					5,16
12	Niña	13/0	IV					4,04
13	Niño	13/0	IV					4,67

Tabla LX. Pacientes con OI con más de 2,5 DS por encima de niños sanos procedentes de una muestra niños finlandeses

VII. DISCUSIÓN

APLICABILIDAD DE LOS HALLAZGOS CEFALOMÉTRICOS

La fiabilidad de los criterios radiográficos utilizados en radiografías convencionales está en entredicho por algunos autores, como Benke y cols. Argumentan que ninguna de las mediciones que se hace en este tipo de radiografías, tiene una sensibilidad mayor al 90%, basándose en un artículo de Riew y cols. titulado: “Diagnóstico de la invaginación basilar en el paciente con artritis reumatoide. La fiabilidad de los criterios radiográficos” publicado en la revista *J Bone Joint Surg Am.* en el año 2001 (38).

Para evaluar la fiabilidad de los puntos de referencia anatómicos en radiografías laterales de cráneo para el diagnóstico de relaciones patológicas de la unión craneocervical en individuos jóvenes sin patología, Arponen y cols. seleccionaron 20 radiografías laterales, que fueron analizadas por 2 examinadores. Ambos localizaban 2 veces en el tiempo 7 puntos cefalométricos (Silla turca, Nasión, Espina nasal posterior, Basión, Opisthión, punto más inferior de la curva del occipital y punto más superior de la punta del proceso odontoide del axis). Se compararon las diferencias en los resultados. De forma similar, 3 radiografías se analizaron por 11 examinadores y se compararon los resultados (37).

Los puntos basión y opisthión eran los más difíciles de localizar. El basión afecta a la medición del ángulo de la base craneal anterior y a la línea de McRae, y el opisthión interviene en la línea de Chamberlain y también en la línea de McRae. Estas dificultades se subsanan con la línea de McGregor, que es una de las líneas de medición más reproducible (37).

Los errores intra e interexaminador fueron de similar magnitud, aunque el error intraexaminador disminuía en la identificación de los puntos repetidos. La variación en la localización de un punto de referencia aislado tiene en general un efecto pequeño en el valor de la medición, luego los errores en las mediciones dependientes del examinador no influyen en los resultados diagnosticados (37).

Las variaciones en la localización de puntos de referencia, lleva a diferencias numéricas en la evaluación de las relaciones anatómicas de la base del cráneo. Estas diferencias tienen, sin embargo, poca significación clínica. Así, los métodos documentados son aplicables para evaluar la patología basilar (37).

Los puntos anatómicos para el análisis de las anomalías de la base del cráneo se localizan de forma similar en radiografías laterales de cráneo, imágenes de RM y TC del plano medio sagital. Luego el valor de las mediciones de las relaciones anatómicas de la unión craneovertebral es independiente de la modalidad de la imagen (24).

ESTRUCTURA DE LA BASE DEL CRÁNEO EN POBLACIÓN SANA

Línea de Chamberlain

En 1939, Chamberlain describe la línea basal que se extiende de la espina nasal posterior al borde posterior del foramen magnum (opisthión), como método diagnóstico de impresión basilar. Chamberlain afirmó que todas las partes del atlas y del axis deberían pasar por debajo de esta línea (52). Sin embargo fue Saunders en 1943, quién publicó los valores normales de la medición de Chamberlain en radiografías laterales de cráneo en 100 pacientes sanos, probablemente americanos. La apófisis odontoides del axis estaba, de media, 1 mm por debajo de la línea (-1 mm), siendo su desviación estándar de $\pm 3,6$ mm (24).

La mayor parte de los autores coinciden en considerar que existe patología de la base del cráneo cuando la punta del proceso odontoide del axis se proyecta más de 5 mm sobre la línea de Chamberlain, (14,17,28,59) ya que normalmente pasa por debajo o justo tangente a la línea descrita (7,24).

Kovero y cols. en su muestra de 108 pacientes control entre 18 y 59 años, obtienen una media para la medición de Chamberlain de $0,7 \pm 3,3$ mm. Luego su muestra de pacientes sanos no presentaba de media un valor negativo por debajo de la línea (24).

Posteriormente se han venido realizando estudios que tratan de cotejar si este valor es válido con otros métodos diagnósticos. Así, Cronin y cols. publican sus resultados evaluando retrospectivamente 200 resonancias magnéticas (22) y 150 tomografías computerizadas (23) de pacientes adultos (18-82 años) sin síntomas que pudieran sugerir impresión basilar. Excluyeron a los pacientes con anomalías o traumas en la columna o que tuvieran alguna de las causas de impresión basilar primaria o secundaria. No encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ellas ($p > 0,05$) (23).

Línea de McGregor

La línea de McGregor surge de la dificultad de localizar en una visión lateral estándar el borde posterior del foramen magnum (ophistion), necesario para trazar la línea de Chamberlain. Por esta razón McGregor propone una línea que se dibuja del margen posterior del paladar duro al punto más inferior de la superficie escamosa del occipital. Midió la distancia de la punta de la apófisis odontoides a esta línea en 204 radiografías laterales de cráneo de pacientes africanos, la mayoría adultos jóvenes (53).

Generalmente se considera anormal si la punta del proceso odontoides del axis se proyecta más de 7 mm sobre la línea basal de McGregor (7,17,24,28,59).

Tratando de buscar unos valores que pudiesen aplicarse a individuos asiáticos, Tassanawipas en 2005 publica la media y desviación estándar de esta medición en una muestra de adultos sanos asiáticos.

Sin embargo, Chamberlain y McGregor son criticadas porque el punto de referencia anterior, paladar duro, se puede distorsionar por una configuración facial anormal o por paladares muy ojivales (14).

Línea de McRae

La tercera medida de referencia que se utiliza más frecuentemente es la línea de McRae. Esta línea definida por McRae y Barnum en 1953 determina la dimensión anteroposterior del foramen magnum, y se dibuja del borde anterior al posterior de este.

En pacientes normales, la punta del proceso odontoide del axis no debería proyectarse por encima de esta línea (14,19,22,23,54).

Ninguno de los pacientes control propios tiene valores positivos para esta línea.

Línea de Ranawat

En 1979, Ranawat publica una investigación de la fusión espinal de la columna cervical en pacientes con artritis reumatoide. Para estudiar la patología a nivel de la columna vertebral superior, propone una medición que calcula en una radiografía lateral de cráneo. Dicha medición, denominada línea de Ranawat se determina calculando la distancia perpendicular entre el centro del anillo esclerótico del axis y la línea dibujada a lo largo del eje longitudinal del atlas. Los valores normales de esta distancia que determinó para 26 radiografías laterales de individuos sanos son de 17 ± 2 mm en hombres y 15 ± 2 mm en mujeres (55).

Tassanawipas en pacientes asiáticos determina unos valores ligeramente menores que los originales de Ranawat. Encontrando $15,75\pm 1,71$ mm y $14,09\pm 1,38$ mm en hombres y mujeres respectivamente. Además, después de evaluar como parámetros estándar de impresión basilar las líneas de Chamberlain, McGregor, McRae y Ranawat, recomienda utilizar las líneas de McRae y Ranawat en la evaluación inicial de la impresión basilar. Argumenta que las líneas de Chamberlain y McGregor son alternativas viables, pero se debe saber que pueden dar falsos positivos (14).

Nuestro estudio determina valores similares en niños ($15,03\pm 2,99$ mm) y niñas ($15,59\pm 2,44$ mm) sin diferencias estadísticamente significativas entre ellas ($p=0,62$).

Línea de Kovero

Esta línea la describen por primera vez Kovero y cols. en el año 2006. Ellos la denominan DM, pero en el presente estudio se la ha denominado Línea de Kovero.

Surge para evaluar la anatomía craneovertebral sin utilizar la espina nasal posterior como punto de referencia. Una de las razones que argumentan los autores fue conocer que este punto se modifica en pacientes sometidos a cirugía ortognática del maxilar, lo que no es particularmente raro en pacientes con OI, y se requeriría un método alternativo para el seguimiento de estos pacientes. Además, los pacientes con OI presentan alteraciones en el tamaño y la estructura de sus caras; por ello, la posición de la espina nasal posterior así como de otros puntos de referencia puede diferir de los controles (24).

La medición de esta distancia requiere el cálculo de una línea paralela a la trayectoria de la línea Nasión-Sella que pase a través del punto más caudal del hueso craneal posterior. La distancia se calcula como perpendicular entre la punta del proceso odontoide del axis y esta línea, siendo los valores positivos cuando la punta sobrepasaba la línea (24).

Su población control adulta tiene una media de esta línea de $-1,3 \pm 3,6$ mm, mientras que en nuestra población control infantil se tienen unos valores de $-4,29 \pm 2,84$ mm.

Ángulo de la base craneal anterior

Descrito en las radiografías laterales de cráneo por McGregor como la intersección de Nasión-centro silla turca (Sella) y Sella-Basión. Nos aporta un solo valor para población normal siendo de 134° (53).

Un ángulo obtuso anormal es la mejor indicación de platibasia o aplanamiento de la base del cráneo. Aunque esto puede ser un hallazgo aislado, se asocia frecuentemente con invaginación basilar e impresión basilar (17).

Cuando la punta de la apófisis odontoides es difícil de localizar en las radiografías, el ángulo de la base craneal anterior utilizando como criterio diagnóstico el seleccionar a pacientes con $+2,5$ desviaciones estándar para una evaluación más exhaustiva, puede ser clínicamente importante (25).

Koenigsberg evalúa este ángulo en resonancias magnéticas del plano medio sagital de 200 adultos y 50 niños (edades desconocidas). La media del ángulo es de $129^{\circ}\pm 6$ para adultos y $127^{\circ}\pm 5$ para niños, siendo valores menores a los publicados previamente (60). Kovero encuentra resultados similares en radiografías laterales de adultos ($129,8^{\circ}\pm 5,5$).

El valor que nosotros encontramos en nuestra población control de niños sanos es de $133,18^{\circ}\pm 5,88$, siendo más parecido a los resultados originales publicados por McGregor.

Ángulo craneovertebral

Se define por la intersección de la línea Nasion-Sella y el eje longitudinal del proceso odontoide estimado visualmente (24).

El único estudio que se ha encontrado que utiliza esta variable es el de Kovero y cols. (24) que encuentran un valor de media $92,1^{\circ}\pm 8,3$, similar al nuestro de $92,66^{\circ}\pm 4,88$, sugiriendo que este ángulo se mantiene constante con la edad.

Posición anteroposterior del proceso odontoide con respecto a basión

Se define como la relación del eje longitudinal del proceso odontoide con el borde anterior del foramen magnum (Basió) (24). No hemos encontrado valores numéricos de este parámetro en población sana.

Estudios en población infantil sana

Hasta el año 2010, los valores de referencia que se utilizaban para evaluar la unión craneocervical en niños, habían sido tomados de estudios realizados en población adulta.

Autor (año)	Muestra	Imagen	Chamberlain (mm)	McGregor (mm)	McRae (mm)	Ranawat (mm)	Kovero (mm)	N-S-Ba (grados)	N-S-eje apóf (grados)
Saunders (1943)	n=100	LC	-1±3,6						
McGregor (1948)	n=204 africanos	LC		1,45±2,73 ♂ 0,44±2,8 ♀				134	
Ranawat (1979)	n= 26	LC				17±2 ♂ 15±2 ♀			
Tassanawipas (2005)	20-89 años (n=114 asiáticos)	RM		0,33±1,2 ♂ 0,17±0,7 ♀		15,75±1,71 ♂ 14,09±1,38 ♀			
Koenigsberg (2005)	n=200 adultos y 50 niños	RM						129±6 adultos 127±5 niños	
Kovero (2006)	18-59 años (n=108)	LC	0,7±3,3	2,3±3,2	-5±2,4		-1,3±3,6	129,8±5,5	92,1±8,3
Cronin (2007)	18-80 años (n=200 europeos)	RM	-1,2±3	-0,9±3	-4,6±2,6				
Cronin (2009)	18-82 años (n=150 caucásicos)	TC	-1,4±2,4	-0,8±3	-5±1,8				
Nuestro estudio (2013)	6-13 años (n=26)	LC	-2,86±2,3	0,47±2,68	-5,85±2,74	15,25±2,75	-4,29±2,84	133,18±5,88	92,66±4,88

Tabla LXI. Valores medios de las mediciones de la unión craneocervical en sujetos control no afectados

Arponen y cols. analizan los cambios que se producen en la base del cráneo en población infantil sana, para poder establecer unos valores normales en función del género y por rangos de edad.

Encuentran que en niños pequeños, la apófisis odontoides del axis está situada en una relación caudal con respecto a las estructuras de la base del cráneo. Con la edad, tienen una tendencia a aproximarse en las mediciones de Chamberlain, McGregor y McRae, pero no es así con la línea de Kovero. Esta línea no depende de la edad, así pues, un cambio notable en esta medida puede ser un buen indicador de un desarrollo individual anormal (42).

En niños entre los 5-6 años, las medidas de la base del cráneo tienen diferencias estadísticamente significativas con respecto a los grupos de mayor edad (42).

Cheung y cols. también analizan la anatomía de la base del cráneo en niños sanos. De su muestra de 191 controles sanos, encuentran diferencias estadísticamente significativas entre grupos de edad en las mediciones de McRae, Chamberlain, McGregor y línea de Kovero. Sin embargo, después de los 9 años estas medidas se mantienen

constantes. El ángulo de la base craneal anterior no varía significativamente con la edad (12).

En los pacientes sanos, nosotros no encontramos diferencias estadísticamente significativas por grupos de edad en ninguna de las mediciones.

Ninguno de los sujetos sanos del estudio de Arponen excedía los límites de platibasia o impresión basilar o tenían medidas positivas de la línea de McRae como signo de invaginación basilar (42).

De nuestro grupo control de pacientes sanos (n=26), ninguno tenía valores positivos de la medición de McRae como signo de invaginación basilar, y tampoco presentaban más de 2,5 DS sobre las líneas de Chamberlain, McGregor y Kovero, como criterios de impresión basilar. En cambio, si encontramos que 3 de los 26 pacientes presentaría platibasia con 2,5 DS sobre la norma determinada para su edad en sujetos sanos en el ángulo de la base craneal anterior.

ANOMALÍAS DE LA BASE DEL CRÁNEO EN OI

Son escasos los trabajos que estudian las anomalías de la unión craneocervical en esta enfermedad, aun sabiendo que su incidencia es elevada y que sus consecuencias pueden llegar a ser mortales. Uno de los posibles motivos de ello es que la OI está catalogada dentro de las enfermedades raras, por ello resulta difícil encontrar muestra suficiente para poder realizar un trabajo de investigación.

Además, no existe uniformidad en cuanto a los criterios diagnósticos que sirven para catalogar si el paciente con OI puede padecer patología o no.

Cuando estudiamos las anomalías de la base del cráneo en pacientes con OI el límite diagnóstico más habitual que se ha usado clásicamente es considerar patología cuando la punta de la apófisis odontoides sobresale más de 5 mm sobre la línea de Chamberlain o más de 7 mm sobre la línea de McGregor, como el estudio de Jensen y

cols. Estos autores, publican que el 19% de su grupo de pacientes con OI tienen invaginación basilar, basándose en estos criterios.

Si aplicamos estos valores límite, obtendríamos una prevalencia ligeramente menor, pudiendo clasificarse al 15% de nuestros pacientes con OI (2 niños de 13), de tener resultados anormales.

Sawin sin embargo, utiliza criterios menos exhaustivos, considerando patología cuando la apófisis odontoides sobresalía por encima del foramen magnum (línea de McRae), o alcanzaba más de 2,5 o más de 4,5 mm sobre las líneas de Chamberlain o McGregor respectivamente. En su estudio, los 18 pacientes con OI presentaban invaginación basilar desde el inicio, ya que era un criterio de inclusión (18).

En nuestro estudio si aplicamos los criterios de Sawin, 4 de nuestros 13 pacientes (30,8%) presentarían patología de la base del cráneo.

Engelbert y cols. publican una presencia de anomalías de la base del cráneo en el 17% de sus pacientes con OI (entre 1 y 15 años). Utiliza para ello la medición de McGregor, pero no explica el límite a partir del cual se establece la patología (61).

Janus y cols. en el año 2003, de su muestra de 130 pacientes con OI de entre 0 y 18 años, en 13 sospecharon impresión basilar basándose en la “protrusión del proceso odontoides por encima de las líneas de Chamberlain y McGregor” en radiografías laterales de cráneo (13).

En nuestra muestra de 13 pacientes con OI, si nos basamos en el mismo criterio diagnóstico, seis pacientes tendrían valores positivos de Chamberlain y McGregor. Luego, nuestro porcentaje de pacientes en los que se puede sospechar impresión basilar es significativamente mayor (6 de 13= 46%), comparado con el suyo (13 de 130= 10%).

Encontraron también que el ángulo de la base del cráneo era más obtuso de media en su población con OI comparada con el ángulo en la población normal: 168°, rango 160°-175° (13).

En nuestros pacientes con OI, la media del ángulo de la base del cráneo es $145,53^\circ$ con una desviación estándar de $4,99^\circ$. Su rango varía entre $135,72^\circ$ y $154,96^\circ$.

Para tratar de solventar los problemas de metodología, hemos seguido la de un grupo de investigación de la Universidad de Helsinki, que ha publicado varios trabajos sobre las anomalías de la unión craneovertebral en pacientes con OI.

Kovero y cols. es el artículo pionero. En él, comparan la anatomía de la base del cráneo de 54 pacientes adultos con 104 adultos sanos que toman como controles (24).

Basándose en los resultados de la población control, proponen unos límites diagnósticos para usarse en población adulta independientemente de la modalidad de la imagen, ya que las medidas umbral previamente utilizadas para diagnosticar anomalías basilares en pacientes con OI son demasiado bajas (24).

La invaginación basilar puede ser diagnosticada cuando el proceso odontoide no está situado de forma completa por debajo del nivel del foramen magnum. En los pacientes con OI de su estudio, el proceso odontoide sobresalía dentro del foramen magnum en el 22,2% de los casos (24).

En nuestro estudio sólo 1 de los 13 niños con OI (7,7%) presentaba invaginación basilar basada en la misma definición. Esto se debe a que la mayoría de nuestros pacientes son niños y adolescentes, mientras Kovero y cols. examinaban adultos con una media de edad de 36 años. Estas observaciones sugieren que la invaginación basilar, se desarrolla predominantemente en la edad adulta.

Para impresión basilar proponen unos límites diagnósticos nuevos. Dado que calculan la media y la desviación estándar de sus controles sanos, los pacientes con más de 3 desviaciones estándar por encima de la media en las mediciones de Chamberlain, McGregor y Kovero, presentarían esta patología (24).

Por ello, el límite de evaluación apropiado en pacientes adultos de la medición de Chamberlain sería 10,6 mm (media: 0,7; DS: 3,3) y para la medición de McGregor sería 11,9 mm (media: 2,3; DS: 3,2), con la magnificación corregida. De forma similar, el límite de evaluación para la distancia de Kovero sería de 9,5 mm (media: -1,3; DS: 3,6) (24).

Platibasia (que lo definen con un ángulo base craneal anterior $> 146^\circ$, debido a que la media que tienen en pacientes control es de $129,8^\circ \pm 5,5$, y utilizan el criterio de las 3 DS) se presentó en 11,1% de los pacientes (24).

De nuestros pacientes 5 de 13 (38,4%) presentarían un ángulo mayor de 146° .

El valor medio del ángulo craneovertebral es casi idéntico en ambos grupos control y con OI, pero tienen un mayor rango y variación pacientes con OI (24).

Nuestros hallazgos coinciden con los suyos en esta variable. En nuestra muestra con OI, el ángulo craneovertebral mide una media de $95,55^\circ \pm 11,22$ (rango: $72,9^\circ - 111,4^\circ$). En cambio los niños sanos que hemos evaluado presentan valores menores, con una media de $92,66^\circ \pm 4,88$ (rango: $79,0^\circ - 99,5^\circ$).

Una gran proporción de pacientes con OI comparándolos con los controles, tenían un proceso odontoide angulado o posicionado anteriormente con respecto a Básión (24).

En cambio, en relación con esta variable, diferimos de los resultados de Kovero y cols. En 12 de los 13 pacientes con OI (92,3%), y en 21 de los 26 pacientes control (80,7%) de nuestras muestras, el eje longitudinal de la apófisis odontoides pasa posterior a Básión.

Cheung y cols. (12) encontraron anomalías e la base del cráneo en todos los tipos de OI, lo que se corresponde con nuestros datos. De todos, utilizando el criterio de 3 DS por encima de la media determinada para la edad en sujetos sanos, el 22% de sus pacientes con OI tenía por lo menos una anomalía de la base del cráneo. La platibasia, con el diagnóstico más prevalente, afectaba al 16% de los pacientes, mientras que la

impresión e invaginación basilar se observó en el 6% y 4% de los pacientes respectivamente.

En nuestra muestra de niños con OI, 11 de los 13 (84%) presentaría alguna anomalía de la base del cráneo si establecemos el límite de +3 DS, comparando los datos con los controles extraídos de la literatura del mismo sexo y edad (42). Estos 11 pacientes presentarían platibasia, siendo este el hallazgo más común y uno de estos 13 pacientes, presentaría también signos radiográficos de invaginación e impresión basilar.

Un límite más bajo (+2,5DS) asegura mejor sensibilidad de la evaluación, mientras que un límite más alto produce mejor especificidad en el diagnóstico. En una población adulta, el énfasis puede estar en limitar los hallazgos de falsos positivos, mientras que en niños es beneficioso identificar a todos los sujetos que necesitan un seguimiento más de cerca durante el crecimiento (25).

En el estudio de Cheung y cols., al igual que en el nuestro, se siguen las definiciones y los criterios diagnósticos establecidos por Kovero y cols. para invaginación basilar y la platibasia. Estos criterios parecen no cambiar desde los 3 años a la edad adulta, y son independientes del factor de magnificación radiográfica. Esto es porque la invaginación basilar en todas las edades se define como la protrusión del proceso odontoide dentro del foramen magnum, correspondiendo a una medición de McRae de 0 o mayor. La platibasia se diagnostica con el ángulo de la base craneal anterior (12).

Este ángulo no varía en nuestra población sana, para un rango de edad de entre 6-13 años ($p=0.41$). Sin embargo, el ángulo de la base craneal anterior aumenta con la edad en la muestra con OI, lo que sugiere que el crecimiento craneofacial está alterado en la OI. Además, existen diferencias estadísticamente significativas en el ángulo entre las dos muestras de niños sanos y con OI ($p<0,01$).

De forma distinta, las mediciones utilizadas para el diagnóstico de impresión basilar varían con la edad en la población sana y dependen del factor de magnificación radiográfico. Durante el crecimiento facial, los cambios en el paladar, su posición con relación a la unión craneocervical, y como consecuencia, las mediciones utilizando el

paladar (Chamberlain y McGregor) incrementan dependientemente de la edad. La tercera medida que define la impresión basilar, la línea de Kovero, cambia menos con la edad porque utiliza la base craneal anterior como estructura de referencia, lo que se estabiliza de forma temprana durante el crecimiento de la línea media. Además de por los cambios menores por la edad, la línea de Kovero parece ser el indicador más sensible de impresión basilar (12).

Arponen y cols. en su artículo publicado en el año 2012, utilizan como criterios de anomalía de la base del cráneo una medición de McRae positiva o un rango de 2,5 DS por encima de las líneas de Kovero, de un ángulo que proponen en base a esta línea y del ángulo de la base del cráneo (25).

De todos los pacientes con OI que estudiaron, el 37% presentaba algún tipo de anomalía de la base del cráneo, teniendo el 13% invaginación basilar, el 15% impresión basilar y el 29% platibasia. A nivel de todo el grupo no se encontraron evidencias de la progresión de la patología de la unión craneocervical con la edad (25).

La prevalencia de anomalías de la base del cráneo en nuestra muestra de niños con OI, si establecemos el límite de +2,5 DS, comparando los datos con los controles extraídos de la literatura del mismo sexo y edad (42), 11 de los 13 (84%) presentaría alguna anomalía de la base del cráneo. Estos 11 pacientes presentarían platibasia y uno de estos 13 pacientes, presentaría también signos radiográficos de invaginación e impresión basilar.

Nuestros hallazgos del 84% son elevados, posiblemente, porque lo comparamos con una muestra control extraída de la literatura que puede no corresponder con la población española.

Cuando los pacientes con OI los comparamos con nuestra propia muestra control de niños españoles, siguiendo el criterio de +2,5 DS, 7 pacientes de los 13 (53%) presentarían alguna anomalía de la base del cráneo, 46% platibasia, 30% impresión basilar y 7% invaginación basilar.

Arponen encuentra que el ángulo de la base del cráneo disminuye con la edad tanto en sujetos sanos como en niños con OI, lo que no se corresponde con nuestros hallazgos (25).

Autor (año)	Criterios diagnósticos de anomalía basilar en OI					OI anomalía basilar/ total Muestra (rango edad)
	Chamberlain	McGregor	McRae	Kovero	N-S-Ba	
Jensen (1997)	d>5mm	d>7mm				10/52
Sawin (1997)	d>2,5mm	d>4,5mm	>0mm			18/18 (1-20 años)
Engelbert (1998)		No explica cómo				8/47 (1-15 años)
Janus (2003)	d>0 mm	d>0 mm				8/130 (0-18 años)
Kovero (2006)	+3DS	+3DS	d>0 mm	+3DS	+3DS	14/54 (16-69 años)
Cheung (2011)	+3DS	+3DS	d>0 mm	+3DS	+3DS	41/187 (3-47 años)
Arponen (2012)			d>0 mm	+2,5DS	+2,5DS	28/79 (0-39 años)
Nuestro (2013)	+2,5DS	+2,5DS	d>0 mm	+2,5DS	+2,5DS	7/13 (6-13 años)

Tabla LXII. Prevalencia de anomalías de la base del cráneo en relación con el criterio diagnóstico en pacientes con OI.

Sillence recomienda una evaluación radiográfica cada 2-3 años desde los 5 años en las formas severas de OI. Basándose en sus hallazgos, sugieren que el análisis radiográfico de las dimensiones de la base del cráneo se debería llevar a cabo en todos los pacientes antes de la edad escolar. En las formas severas de OI, una radiografía o resonancia magnética se toman a menudo en la infancia para facilitar el diagnóstico y la clasificación y se debería evaluar en ellas la unión craneocervical. En caso de hallazgos normales en la imagen/es tomada antes de la edad escolar, más imágenes no son necesarias en pacientes asintomáticos para no radiar al paciente. En caso de encontrar hallazgos anormales, se debe justificar un plan de seguimiento y tratamiento individual (25).

Pacientes con OI con signos o síntomas neurológicos, así como aquellos con medidas que difieren dos o más DS se deberían examinar de cerca, realizando un seguimiento por la posible compresión medular. El área bajo la curva de variación normal entre -2 y +2 DS cubre el 95,5% del total (25).

VIII. CONCLUSIONES

1. El estudio de la unión craneocervical a partir de radiografías laterales de cráneo en nuestra muestra de niños con OI, pone de manifiesto que el axis tiende a aproximarse a la base del cráneo con el crecimiento.
2. Si siguiéramos criterios diagnósticos estandarizados, el 53% de los niños podría padecer algún tipo de anomalía de la base del cráneo en comparación con controles sanos.
3. El hallazgo más frecuente en estos niños es la platibasia, establecida por un aplanamiento del ángulo de la base craneal anterior, más de 2,5 desviaciones estándar por encima de la media de los controles sanos.
4. Esta probable mayor patología de la base del cráneo se acentúa en las formas más severas de la enfermedad (OI tipos III y IV), habiendo diferencias significativas en las mediciones de Ranawat y ángulo de la base craneal anterior.
5. En la muestra estudiada, la presencia o no de alteraciones dentales (Dentinogénesis imperfecta tipo I) no se ha asociado a diferencias en relación a las características de la unión craneocervical.
6. A falta de poder contrastar nuestros hallazgos con métodos diagnósticos más precisos, consideramos que la radiografía lateral de cráneo y las medidas estimadas, nos proporcionan una buena herramienta para anticipar problemas de la unión craneocervical en este colectivo.

IX. BIBLIOGRAFÍA

- (1) Rauch F, Glorieux FH. Osteogenesis imperfecta. *Lancet*. 2004; 363 (24): 1377–85.
- (2) Gutiérrez-Díez MP, Molina MA, Prieto L, Parra JI, Bueno AM. Osteogénesis imperfecta: nuevas perspectivas. *Rev Esp Endocrinol Pediatr*. 2013; 4 (Suppl):107-17.
- (3) Forlino A, Cabral WA, Barnes AM, Marini JC. New Perspectives on Osteogenesis Imperfecta. *Nat Rev Endocrinol*. 2011; 7(9): 540–557.
- (4) Sillence DO, Senn A, Danks DM. Genetic heterogeneity in osteogenesis imperfecta. *J Med Genet*. 1979; 16(2):101-16.
- (5) Pauli RM, Gilbert EF. Upper cervical cord compression as cause of death in osteogenesis imperfecta type II. *J Pediatr*. 1986; 108(4): 579-81.
- (6) Van Dijk FS, Pals G, Van Rijn RR, Nikkels PG, Cobben JM. Classification of Osteogenesis Imperfecta revisited. *Eur J Med Genet*. 2010; 53(1):1-5.
- (7) Hayes M, Parker G, Ell J, Sillence D. Basilar impression complicating osteogénesis imperfecta type IV: the clinical and neuroradiological findings in four cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999; 66(3): 357–64.
- (8) Muhney K, Campbell PR. Pediatric dental management of a patient with osteogenesis imperfecta and dentinogenesis imperfecta. *Spec Care Dentist*. 2007; 27(6): 240-5.
- (9) O'Connell AC, Marini JC. Evaluation of oral problems in an osteogenesis imperfecta population. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 1999; 87(2): 189-96.
- (10) Chang PC, Lin SY, Hsu KH. The craniofacial characteristics of osteogenesis imperfecta patients. *Eur J Orthod*. 2007; 29(3): 232-7.
- (11) Waltimo-Sirén J, Kolkka M, Pynnönen S, Kuurila K, Kaitila I, Kovero O. Craniofacial features in osteogenesis imperfecta: a cephalometric study. *Am J Med Genet A*. 2005; 133A(2): 142-50.
- (12) Cheung MS, Arponen H, Roughley P, Azouz ME, Glorieux FH, Waltimo-Sirén J, et al. Cranial base abnormalities in osteogenesis imperfecta: phenotypic and genotypic determinants. *J Bone Miner Res*. 2011; 26(2): 405-13.
- (13) Janus GJ, Engelbert RH, Beek E, Gooskens RH, Pruijs JE. Osteogenesis imperfecta in childhood: MR imaging of basilar impression. *Eur J Radiol*. 2003; 47(1): 19-24.

- (14) Tassanawipas A, Mokkhavesa S, Chatchavong S, Worawittayawong P. Magnetic resonance imaging study of the craniocervical junction. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2005; 13(3): 228-31.
- (15) Ibrahim AG, Crockard HA. Basilar impression and osteogenesis imperfecta: a 21-year retrospective review of outcomes in 20 patients. *J Neurosurg Spine*. 2007; 7(6): 594-600.
- (16) Meneces A. Specific entities affecting the craniocervical region. Osteogenesis imperfecta and related osteochondrodysplasias: medical and surgical management of basilar impression. *Childs Nerv Syst*. 2008; 24(10): 1169–72.
- (17) Smoker W, Khanna G. Imaging the craniocervical junction. *Childs Nerv Syst*. 2008; 24(10): 1123–45.
- (18) Sawin PD, Menezes AH. Basilar invagination in osteogenesis imperfecta and related osteochondrodysplasias: medical and surgical management. *J Neurosurg*. 1997; 86(6): 950-60.
- (19) Soni P, Sharma V, Sengupta J. Cervical vertebrae anomalies-incidental findings on lateral cephalograms. *Angle Orthod*. 2008; 78(1): 176-80.
- (20) Pozo JL, Crockard HA, Ransford AO. Basilar impression in osteogenesis imperfecta. A report of three cases in one family. *J Bone Joint Surg Br*. 1984; 66(2): 233-8.
- (21) Menezes AH. Craniovertebral junction anomalies: diagnosis and management. *Semin Pediatr Neurol*. 1997; 4(3): 209-23.
- (22) Cronin CG, Lohan DG, Mhuirheartigh JN, Meehan CP, Murphy JM, Roche C. MRI evaluation and measurement of the normal odontoid peg position. *Clin Radiol*. 2007; 62(9): 897-903.
- (23) Cronin CG, Lohan DG, Mhuirheartigh JN, Meehan CP, Murphy JM, Roche C. CT evaluation of Chamberlain's, McGregor's, and McRae's skull-base lines. *Clin Radiol*. 2009; 64(1): 64-69.
- (24) Kovero O, Pynnönen S, Kuurila-svahn K, Kaitila I, Waltimo-sirén J. Skull base abnormalities in osteogenesis imperfecta: a cephalometric evaluation of 54 patients and 108 control volunteers. *J Neurosurg*. 2006; 105(3): 361–370.
- (25) Arponen H, Mäkitie O, Haukka J, Ranta H, Ekholm M, Mäyränpää MK, et al. Prevalence and natural course of craniocervical junction anomalies during growth in patients with osteogenesis imperfecta. *J Bone Miner Res*. 2012; 27(5): 1142-9.

- (26) Noske DP, Van Royen BJ, Bron JL, Vandertop WP. Basilar impression in osteogenesis imperfecta: can it be treated with halo traction and posterior fusion?. *Acta Neurochir.* 2006; 148(12): 1301–5.
- (27) Reilly MM, Valentine AR, Ginsberg L. Trigeminal neuralgia associated with osteogenesis imperfecta. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1995; 58(6): 665.
- (28) Hansen MA, DaCruz MJ, Owler BK. Endoscopic transnasal decompression for management of basilar invagination in osteogenesis imperfecta. *J Neurosurg Spine.* 2008; 9(4): 354-7.
- (29) Kurimoto M, Ohara S, Takaku A. Basilar impression in osteogenesis imperfecta tarda. Case report. *J Neurosurg.* 1991; 74(1): 136-8.
- (30) Rush PJ, Berbrayer D, Reilly BJ. Basilar impression and osteogenesis imperfecta in a three-year-old girl: CT and MRI. *Pediatr Radiol.* 1989; 19(2): 142-3.
- (31) Sasaki-Adams D, Kulkarni A, Rutka J, Dirks P, Taylor M, Drake JM. Neurosurgical implications of osteogenesis imperfecta in children. Report of 4 cases. *J Neurosurg Pediatr.* 2008; 1(3): 229-36.
- (32) Kaissi AA, Klaushofer K, Grill F. Distinctive tomographic abnormalities of the craniocervical region in a patient with osteogenesis imperfecta type IV B. *Clinics (Sao Paulo).* 2010; 65(6): 647-9.
- (33) Ghosh PS, Taute CT, Ghosh D. Teaching NeuroImages: platybasia and basilar invagination in osteogenesis imperfecta. *Neurology.* 2011; 77(18): e108.
- (34) Menezes AH, Traynelis VC. Anatomy and biomechanics of normal craniocervical junction (a) and biomechanics of stabilization (b). *Childs Nerv Syst.* 2008;24(10):1091-100.
- (35) Smoker WR, Keyes WD, Dunn VD, Menezes AH. MRI versus conventional radiologic examinations in the evaluation of the craniocervical and cervicomedullary junction. *Radiographics.* 1986; 6(6): 953-94.
- (36) Smoker WR, Khanna G. Imaging the craniocervical junction. *Childs Nerv Syst.* 2008; 24(10):1123-45.
- (37) Arponen H, Elf H, Evälahti M, Waltimo-Sirén J. Reliability of cranial base measurements on lateral skull radiographs. *Orthod Craniofac Res.* 2008; 11(4): 201–10.
- (38) Benke M, Yu WD, Peden SC, O'Brien JR. Occipitocervical Junction: Imaging, Pathology, Instrumentation. *Am J Orthop.* 2011; 40(10): E205-15.

- (39) Kwong Y, Rao N, Latief K. Craniometric measurements in the assessment of craniovertebral settling: are they still relevant in the age of cross-sectional imaging? *AJR Am J Roentgenol.* 2011; 196(4): W421-5.
- (40) Smoker WR. Craniovertebral junction: normal anatomy, craniometry, and congenital anomalies. *Radiographics.* 1994;14(2): 255-77.
- (41) Junewick JJ. Pediatric craniocervical junction injuries. *AJR Am J Roentgenol.* 2011;196(5):1003-10.
- (42) Arponen H, Evälahti M Waltimo-Sirén J. Dimensions of the craniocervical junction in longitudinal analysis of normal growth. *Childs Nerv Syst.* 2010; 26(6): 763–769.
- (43) Meibodi SE, Parhiz H, Motamedi MH, Fetrati A, Meibodi EM, Meshkat A. Cervical vertebrae anomalies in patients with class III skeletal malocclusion. *J Craniovertebr Junction Spine.* 2011; 2(2): 73-6.
- (44) Dufour M. Anatomía del aparato locomotor Tomo 3: Cabeza y tronco. Barcelona: Masson; 2004.
- (45) Flénckenstein P, Tránun-Jensen J. Bases anatómicas del diagnóstico por imagen. Madrid: Mosby-Doyma Libros; 1995.
- (46) Möller TB, Reif E. Anatomía radiológica. 2ª ed. Madrid: Marbán; 2002.
- (47) Möller TB. Parámetros normales en Rx. Madrid: Marbán; 1998.
- (48) Weber EC, Vilensky JA, Carmichael SW. Netter: Anatomía radiológica esencial. Barcelona: Masson; 2009.
- (49) Ryan SP, McNicholas MMJ. Ryan McNicholas Texto de Anatomía radiológica: con Rx, TC, RM, ecografía. Madrid: Marbán; 1997.
- (50) Vion PE. Anatomía Cefálica Telerradiográfica: norma lateralis, norma frontalis, norma axialis. La biblioteca de ortodoncia. Ediciones SID; 1998.
- (51) Putz R, Pabst R. Atlas de Anatomía Humana: Sobotta. 21ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2004.
- (52) Chamberlain WE. Basilar Impression (Platybasia): A Bizarre Developmental Anomaly of the Occipital Bone and Upper Cervical Spine with Striking and Misleading Neurologic Manifestations. *Yale J Biol Med.* 1939 May;11(5):487-96.
- (53) McGregor M. The significance of certain measurements of the skull in the diagnosis of basilar impression. *Br J Radiol.* 1948; 21(244):171-81.
- (54) McRae DL. Bony abnormalities in the region of the foramen magnum: correlation of the anatomic and neurologic findings. *Acta radiol.* 1953; 40(2-3): 335-54.

- (55) Ranawat CS, O'Leary P, Pellicci P, Tsairis P, Marchisello P, Dorr L. Cervical spine fusion in rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg Am.* 1979; 61(7): 1003-10.
- (56) SPSS. *SPSS Statistics 19.0 Command Syntax Reference.* SPSS Inc. 2010.
- (57) Ferrán M. *SPSS para Windows. Programación y Análisis Estadístico.* Mc Graw Hill; 1996.
- (58) Sánchez M, Frutos G, Cuesta PL. *Estadística y matemáticas aplicadas.* Editorial Síntesis; 1996.
- (59) Teodori JB, Painter MJ. Basilar impression in children. *Pediatrics.* 1984; 74(6): 1097-9.
- (60) Koenigsberg RA, Vakil N, Hong TA, Htaik T, Faerber E, Maiorano T, et al. Evaluation of Platybasia with MR Imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2005; 26(1): 89–92.
- (61) Engelbert RH, Gerver WJ, Breslau-Siderius LJ, van der Graaf Y, Pruijs HE, van Doorne JM, et al. Spinal complications in osteogenesis imperfecta: 47 patients 1-16 years of age. *Acta Orthop Scand.* 1998; 69(3): 283-6.

X. ANEXOS

CÓDIGO.....

CONSENTIMIENTO INFORMADO / ASENTIMIENTO DEL MENOR

Doy mi consentimiento para la exploración odontológica de mi hijo/a:
.....(*) y formar parte de un estudio cuyo objetivo es la investigación de las repercusiones orales y craneofaciales de la Osteogénesis Imperfecta, y que llevan a cabo Profesores Odontopediatras de la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid (Curso de Postgrado: Especialista en odontología integrada en el niño con necesidades especiales), en colaboración con Pediatras del Hospital Universitario de Getafe.

Se me ha explicado que la exploración será realizada por Médicos Estomatólogos y Odontólogos, especialistas en Odontopediatría, y consistirá en un examen clínico de la boca, y una exploración radiográfica, que consta de una radiografía panorámica, para el diagnóstico de alteraciones no visibles al examen clínico y, si hay alguna maloclusión que requiere tratamiento correctivo, una teleradiografía lateral de cráneo para el diagnóstico ortodóncico.

Me comunicarán todos aquellos hallazgos relevantes para su salud y, en su caso, las orientaciones terapéuticas adecuadas.

Durante todo el proceso se protegerá la máxima confidencialidad del niño/a mediante un código numérico, respetando la Ley Orgánica de Protección de Datos de carácter personal, 15/1999 de 13 de diciembre.

Soy consciente de mi participación voluntaria y de la posibilidad de renunciar a formar parte del estudio en cualquier momento.

Madrid, a de..... de 200.....

Nombre del firmante:.....
DNI:..... Firma:

Nombre del informante /médico/odontólogo:.....
DNI /nº de Colegiado:..... Firma:

(*) El niño recibirá información adaptada a su nivel de entendimiento y se le solicitará su asentimiento y consentimiento, en mayores de 11 años.

CEIC Hospital Clínico San Carlos

Dra. Mar García Arenillas
Secretaria del CEIC Hospital Clínico San Carlos

CERTIFICA

Que el CEIC Hospital Clínico San Carlos en su reunión del día 20/02/2013, acta 2.2/13 y una vez resueltas las aclaraciones solicitadas, ha evaluado la propuesta del investigador referida al estudio:

Título: "Estudio del desarrollo craneofacial, unión craneocervical y dental y sus alteraciones, en niños con Osteogénesis Imperfecta tratados con bisfosfonatos"

Que en este estudio:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.
- Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Orden SAS 3470/2009 y la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa aplicable en función de las características del estudio.

Es por ello que el Comité informa favorablemente sobre la realización de dicho proyecto por el **Dr. M. Joaquín de Nova García** como investigador principal en la Facultad de Odontología de la Universidad Complutense de Madrid.

Lo que firmo en Madrid, a 22 de febrero de 2013

Dra. Mar García Arenillas
Secretaria del CEIC Hospital Clínico San Carlos

