



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

**“EFICACIA DEL USO DE BIFOSFONATOS PARA EL TRATAMIENTO DE LA CALCINOSIS  
DISTRÓFICA EN PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES”.**

**“DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y METABOLISMO MINERAL ÓSEO EN PACIENTES  
CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES Y CALCINOSIS DISTRÓFICA”**

**TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:  
ENDOCRINOLOGÍA PEDIÁTRICA**

**PRESENTA:  
DRA. DEYANIRA RUIZ OCHOA**

**TUTOR DE TESIS:  
DRA. NELLY ALTAMIRANO BUSTAMANTE**

**CO-TUTORES DE TESIS  
DRA. MARIA DEL MAR SAEZ DE OCARIZ GUTIERREZ  
DRA. MYRIAM M. ALTAMIRANO BUSTAMANTE  
DR. JOSE ALONSO GUTIERREZ HERNANDEZ  
M. EN C. CHIHARU MURATA**

2013



Universidad Nacional  
Autónoma de México



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

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

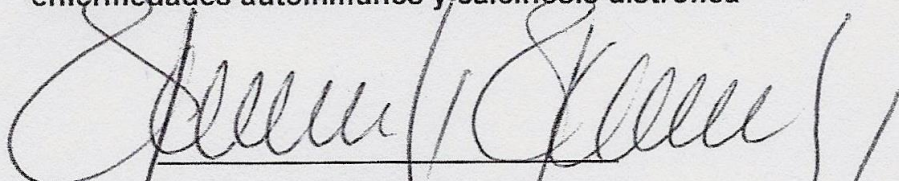
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

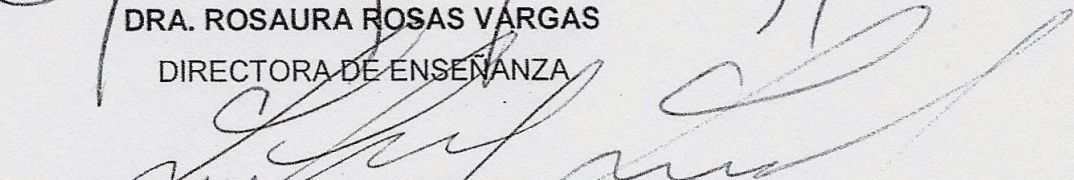
El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición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

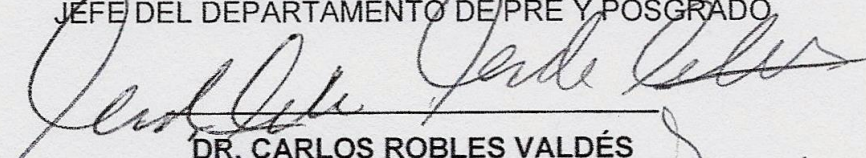
TÍTULO DEL PROYECTO

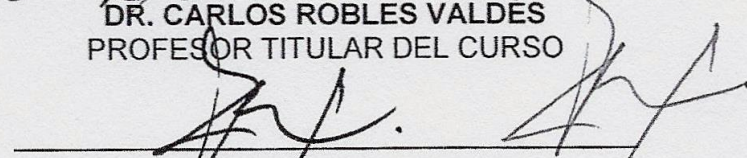
“Eficacia del uso de bifosfonatos para el tratamiento de la calcinosis  
distrófica en pacientes con enfermedades autoinmunes”.

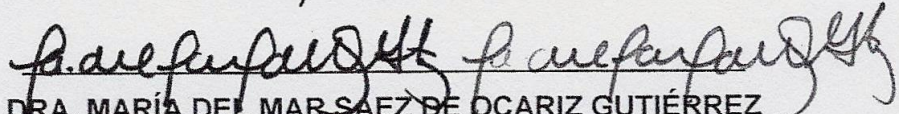
“Densidad mineral ósea y metabolismo mineral óseo en pacientes con  
enfermedades autoinmunes y calcinosis distrófica”

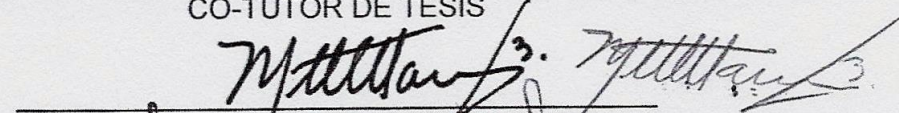
  
DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA

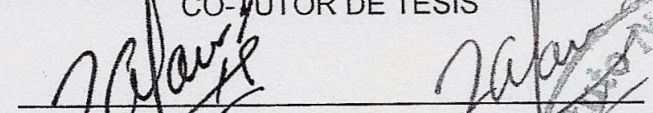
  
DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCIA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO

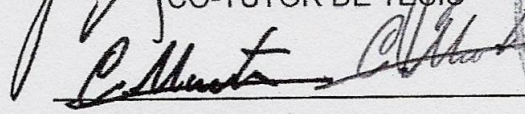
  
DR. CARLOS ROBLES VALDÉS  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO

  
DRA. NELLY F. ALTAMIRANO BUSTAMANTE  
TUTOR DE TESIS

  
DRA. MARÍA DEL MAR SAEZ DE OCARIZ GUTIÉRREZ  
CO-TUTOR DE TESIS

  
DRA. MYRIAM M. ALTAMIRANO BUSTAMANTE  
CO-TUTOR DE TESIS

  
DR. JOSÉ ALONSO GUTIÉRREZ HERNÁNDEZ  
CO-TUTOR DE TESIS

  
M. EN C. CHIHARU MURATA  
CO-TUTOR DE TESIS



A.F. Alejandro Valderrama Hernández  
MC Hortencia Montesinos Correa  
Q.F.B. María Eugenia Costantini Millán  
Dr. Roberto Chavira Ramirez  
Dra. Rosa Maria Palma Rosillo  
Dra. María Antonieta Mora Tiscareño  
Dra. Sara Solórzano Morales  
T.R. Martha Alicia Avilés Hernández

**Agradecemos el apoyo a CONACYT con el número 87204 de la  
Convocatoria 2008 de los fondos sectoriales.**

## INDICE

<b>INDICE</b>	<b>4</b>
<b>RESUMEN</b>	<b>5</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>10</b>
<b>ANTECEDENTES</b>	<b>11</b>
<b>JUSTIFICACION</b>	<b>23</b>
<b>OBJETIVOS</b>	<b>25</b>
<b>HIPÓTESIS</b>	<b>26</b>
<b>MATERIAL Y METODOS</b>	<b>27</b>
<b>TAMAÑO DE MUESTRA</b>	<b>30</b>
<b>ASIGNACIÓN DE TRATAMIENTO</b>	<b>31</b>
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b>	<b>32</b>
<b>CONSIDERACIONES ÉTICAS</b>	<b>33</b>
<b>RECURSOS</b>	<b>34</b>
<b>CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES</b>	<b>36</b>
<b>RESULTADOS</b>	<b>37</b>
<b>DISCUSION</b>	<b>45</b>
<b>CONCLUSIONES</b>	<b>51</b>
<b>CUADROS</b>	<b>53</b>
<b>FIGURAS</b>	<b>77</b>
<b>ANEXO 1</b> CRITERIOS MODIFICADOS DE BOHAN Y PETER PARA EL DIAGNÓSTICO DE DERMATOMIOSITIS JUVENIL	<b>104</b>
<b>ANEXO 2</b> CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSIS SISTÉMICA PROGRESIVA/SÍNDROME CREST	<b>105</b>
<b>ANEXO 3</b> VARIABLES	<b>106</b>
<b>ANEXO 4</b> HOJA DE CAPTURA	<b>114</b>
<b>ANEXO 5</b> CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	<b>118</b>
<b>ANEXO 6</b> CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO	<b>123</b>
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>128</b>

## **RESUMEN**

Los pacientes con enfermedades autoinmunes, en particular dermatomiositis juvenil (DMJ) y esclerosis sistémica progresiva/síndrome CREST (ESP/CREST), pueden cursar con calcinosis distrófica que aparece en tejidos alterados por daño estructural, hipovascularidad o hipoxia tisular, en presencia de un metabolismo normal de calcio y fósforo. Pese a que la calcinosis distrófica aparece con relativa frecuencia en enfermedades autoinmunes, y que se acompaña de complicaciones infecciosas o que alteran la funcionalidad del que la padece, no existe un tratamiento farmacológico aceptado de forma estándar para prevenirla o reducirla.

Los bifosfonatos podrían ser una opción terapéutica para el tratamiento de la calcinosis distrófica en pacientes con enfermedades autoinmunes, al impedir no sólo el depósito de calcio en diversos tejidos blandos, sino al modificar las condiciones proinflamatorias que favorecen su depósito. Además, por su efecto sobre la remodelación ósea, podrían ser de utilidad para revertir la pérdida ósea que se asocia con el tratamiento sistémico de la patología de base.

### **Objetivo General**

Determinar la eficacia de los bifosfonatos para revertir o disminuir la calcificación distrófica en pacientes con DMJ o ESP/CREST,

### **Objetivos Específico**

Valorar la densidad mineral ósea y el metabolismo mineral óseo antes del inicio del tratamiento con bifosfonatos en pacientes con DMJ o ESP/CREST, Determinar la frecuencia de baja reserva ósea y los factores asociados con su presentación.

## **Tipo de estudio**

Cohorte, longitudinal, experimental y prospectiva.

## **Material y Métodos**

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado con cegamiento en el cual se incluyeron todos los pacientes de ambos sexos, de 5 a 17 años de edad, ya sea de primera vez o subsecuentes, atendidos por los Departamentos de Dermatología, Inmunología o Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría, que cumplan con los criterios diagnósticos de DMJ o ESP/CREST con calcinosis distrófica secundaria identificada por clínica y/o centelleografía ósea con Tc<sup>99</sup>-MDP y se realizará una aleatorización por bloques balanceados para formar dos grupos. El primer grupo recibirá el bifosfonato además del tratamiento convencional con esteroides y un citotóxico (metotrexate, azatioprina o ciclofosfamida), y el segundo grupo recibirá únicamente el tratamiento convencional.

En esta fase del proyecto describiremos los datos basales de toda la población, es decir, antes de la aleatorización, de la DMO (medida por densitometría en tres regiones: corporal total, columna, y cadera), la tasa de remodelamiento óseo (marcadores de mineralización (calcio, fósforo, magnesio), de formación (osteocalcina) y de resorción (calcio/creatinina y DPD en orina de 2 horas)); hormonas calciotrópicas (vitamina D y PTH) y factores relacionados con la enfermedad (tiempo de evolución, dosis acumulada de esteroides, extensión de

la calcinosis), alimentación (relación calcio/fósforo en la alimentación, porcentaje de proteínas, hidratos de carbono, grasas)

### **Análisis estadístico**

Se reportan las medidas de tendencia central y de dispersión adecuadas. Aplicamos pruebas paramétricas y no paramétricas dependiendo del comportamiento de los datos satisficían o no la normalidad. Las asociaciones entre la DMO y variables demográficas, clínicas, bioquímicas y de estilo de vida se determinaron utilizando correlación de Spearman. La prueba de Wilcoxon se usó para comparar las variables cuantitativas entre pacientes con DMO menor o igual a -2 d.e. (DMO baja). Realizamos análisis de regresión logística utilizando la reserva ósea como variable dependiente y los parámetros que fueron significativos en el análisis bivariado como variable independiente, para identificar el factor asociado con la DMO. Por el tamaño de la muestra no fue posible realizar análisis multivariado. Consideramos estadísticamente significativo un valor de p menor de 0.05. Utilizamos el paquete estadístico SPSS-16 y JMP8.

### **Resultados de la primera fase**

Presentamos los datos basales de 12 pacientes con EAI y calcinosis distrófica (10 pacientes con dermatomiositis (2 niños y 8 niñas), una paciente con esclerodermia y otra con esclerosis sistémica). La edad actual de los pacientes fue de  $10.93 \pm 3.14$  años. La edad al diagnóstico de la EAI fue a los  $6.73 \pm 2.91$  años. Todos los pacientes habían recibido tratamiento con prednisona con dosis acumulada de  $14.25 (0.36-57.68)$  g/Kg de peso durante  $34.75 (1-120)$  meses. Tenían enfermedad activa (tratamiento actual con prednisona) el 58.3% de los pacientes.



La prevalencia de DMO baja ( $PZ\ DMO < | -2 |$ ) es alta y se acompaña de alta tasa de remodelamiento óseo. De acuerdo con los parámetros de la Sociedad Internacional de Densitometría ósea, en esqueleto trabecular, tomando la base de referencia del densitómetro, es del 30% y se incrementa al 40% si se analiza en base a población mexicana. El comportamiento en la DMO corporal total es similar, es decir, subestima la población en riesgo (20% vs 40%, respectivamente). En cuello de fémur el 66.6% de los pacientes tiene DMO baja y el 80% en cadera total.

La dosis acumulada de glucocorticoides, la talla baja y la hipocalciuria son los factores asociados con significancia estadística con baja reserva ósea en las tres regiones: corporal total, cuello femoral, cadera y columna.

La prevalencia de deficiencia o insuficiencia de vitamina D fue alta (90.9%) y se asoció con baja reserva ósea en esqueleto trabecular.

Existe alta prevalencia de dislipidemia acompañado de peso bajo (33.3%) o de sobrepeso (33.3%) asociado con baja reserva ósea, sobre todo en esqueleto trabecular y mayor grosor de la íntima.

La ingesta baja de calcio y de vitamina D acompañada de alta ingesta de hidratos de carbono simples en la alimentación se asoció con baja reserva ósea.

## **Conclusiones**

La baja reserva ósea con alta tasa de remodelamiento, en pacientes con EAI y calcinosis distrófica, es frecuente y predomina en esqueleto cortical. Son de mayor gravedad en pacientes puberales, con peso y talla bajos, con mayor dosis acumulada de glucocorticoides e insuficiencia o deficiencia de vitamina D, asociados con alimentación diaria con bajo aporte de calcio, de vitamina D y de grasas monoinsaturadas, en combinación con alta ingesta de hidratos de carbono simples e inactividad.

Es imperativo establecer en el modelo de detección, tratamiento supervisado y continuo por un equipo transfuncional, la salud ósea, desde el

momento del diagnóstico e incluso previo al tratamiento farmacológico específico y durante el seguimiento, en todos los pacientes con EAI, particularmente si está asociada con calcinosis distrófica, con el fin de prevenir discapacidad y mejorar su calidad de vida.

Palabras clave: Postura, Lupus, esteroide, inmunosupresor.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

La calcinosis distrófica es una complicación que aparece con relativa frecuencia en enfermedades autoinmunes (dermatomiositis juvenil, esclerosis sistémica progresiva/síndrome CREST), y que se acompaña de complicaciones infecciosas o que alteran la funcionalidad del que la padece. El diagnóstico puede ser clínico o auxiliarse de estudios de gabinete, sin embargo, no existe ningún método validado para demostrar su extensión y severidad. Tampoco existe un tratamiento farmacológico aceptado de forma estándar para prevenirla o reducirla. Se han utilizado con resultados variables: warfarina, colchicina, probenecid, diltiazem, minociclina, hidróxido de aluminio, salicilatos, bifosfonatos, extirpación quirúrgica, dióxido de carbono y laser, sin que para ninguno de estos tratamientos se haya demostrado su utilidad ni cuantitativa ni cualitativamente. Los pacientes con enfermedades autoinmunes (DMJ, ESP/CREST) tienen menor masa ósea asociada con pico subóptimo de masa ósea. Existen pocos estudios en la literatura y así mismo, no se presentan ese tipo de estudios en México. Por lo anterior, nos planteamos las siguientes preguntas de investigación.

## **PREGUNTA CENTRAL DE INVESTIGACIÓN**

¿Pueden los bifosfonatos revertir o disminuir la calcinosis distrófica asociada a enfermedades autoinmunes (dermatomiositis juvenil, esclerosis sistémica progresiva/síndrome CREST)?

## **PREGUNTAS SECUNDARIAS**

¿Es la calcinosis distrófica un marcador clínico de pico de masa ósea subóptimo?

¿Cómo es la densidad mineral ósea en estas pacientes?

¿Cuál es la frecuencia de osteoporosis u osteopenia?

¿Cuál es su tasa de remodelamiento óseo?

¿Qué factores se asocian con densidad mineral ósea alterada?

## **ANTECEDENTES**

### **I CALCINOSIS**

La calcinosis es una enfermedad poco frecuente, caracterizada por el depósito de cristales de hidroxapatita o fosfato de calcio amorfo en los tejidos blandos, incluyendo la piel (calcinosis cutis). En la calcinosis cutis, los depósitos anormales de sales de calcio aparecen en la dermis o hipodermis<sup>1</sup>.

La calcinosis cutis se clasifica en base a los mecanismos fisiopatogénicos en<sup>2</sup>:

1. Distrófica, que se describe en detalle más adelante.
2. Metastásica: asociada con niveles séricos elevados de calcio y/o fósforo, como los observados en pacientes con hipervitaminosis D, hiperparatiroidismo e hipercalcemia paraneoplásica, entre otros.
3. Idiopática: aparece en ausencia de anomalías tisulares o metabólicas evidentes, como la calcinosis idiopática del escroto.
4. Iatrogénica.

La **calcinosis distrófica** es la forma más común de calcinosis cutis y ocurre en presencia de un metabolismo normal de calcio y fósforo. Los depósitos de calcio aparecen en tejidos previamente alterados por daño estructural, hipovascularidad o hipoxia tisular<sup>3</sup>. La afección cutánea es una característica frecuente. Se asocia con enfermedades autoinmunes, observándose en pacientes con esclerosis sistémica progresiva, síndrome CREST, dermatomiositis y en menor grado en lupus eritematoso sistémico<sup>1</sup>.

### **II CALCINOSIS DISTRÓFICA EN PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES**

Como ya se mencionó, la calcinosis distrófica aparece en tejidos dañados o desvitalizados en la presencia de un metabolismo normal del calcio y el fósforo. Se observa con relativa frecuencia en los tejidos subcutáneos de pacientes con enfermedades del tejido conectivo, principalmente la dermatomiositis juvenil (DMJ) y la esclerosis sistémica progresiva/síndrome CREST (ESP/CREST)<sup>4</sup>.

La calcificación puede afectar un área relativamente localizada o ser diseminada, causando en forma secundaria atrofia muscular, contracturas

articulares y ulceración de la piel, con episodios recurrentes de inflamación local o infección, y complicaciones debilitantes<sup>4</sup>.

### **Dermatomiositis juvenil**

La DMJ es una enfermedad multisistémica de etiología desconocida, caracterizada por vasculitis que afecta primordialmente la piel y los músculos. Mientras la fase inicial se caracteriza por vasculitis, la calcinosis aparece de 2 a 3 años después del inicio de la enfermedad<sup>5</sup>.

La calcinosis es más común en los pacientes pediátricos, en donde afecta del 30% al 70% de los niños y adolescentes<sup>6</sup>, comparado con sólo el 30% de los adultos con dermatomiositis<sup>7</sup>. La etiopatogénesis de la calcinosis es desconocida, pero se considera que los depósitos de calcio aparecen en casos severos de la enfermedad con inflamación persistente y que no responden a esteroides sistémicos. Algunos estudios han demostrado la presencia de macrófagos y citocinas proinflamatorias como IL-6, IL-1 y factor de necrosis tumora alfa ( $TNF\alpha$ ) en el líquido con calcio<sup>8</sup>. El estudio de polimorfismos genéticos del  $TNF\alpha$  ha demostrado la asociación del  $TNF\alpha$  308A con calcificaciones distróficas, un curso prolongado de la enfermedad y la elevación de esta citocina proinflamatoria<sup>9</sup>.

Los nódulos subcutáneos calcificados aparecen con mayor frecuencia en los codos, rodillas, hombros y nalgas. Los depósitos de calcio pueden ser dolorosos y llegar a ulcerarse. También pueden exudar un material “yesoso”, formar tractos sinuosos e infectarse crónicamente. En los pacientes pediátricos, el depósito de sales de calcio puede ser muy extenso, progresando a través de los planos de la fascia de la piel y el músculo, formando un “exoesqueleto”, ocasionando morbilidad y mortalidad significativa<sup>10,11</sup>.

La calcinosis distrófica en pacientes con DMJ puede clasificarse como: lineal profunda, calcánea profunda, calcánea superficial y patrón superficial reticulado. En particular, el patrón superficial reticulado se ha asociado con osteopenia<sup>12</sup>.

Se ha referido que el retraso en el diagnóstico e inicio en el tratamiento de la enfermedad es el factor de riesgo más importante asociado con el desarrollo de calcinosis<sup>11,13</sup>. Estudios recientes demostraron que la afección pulmonar y la necesidad de utilizar tratamiento citotóxico para el control de la DMJ son factores de riesgo independientes para su desarrollo<sup>5</sup>.

### **Esclerosis Sistémica Progresiva/Síndrome CREST**

La ESP/CREST es una enfermedad caracterizada por fibrosis cutánea y visceral. Aunque su etiopatogénesis es desconocida, su componente autoinmune se ha evidenciado por la presencia de autoanticuerpos circulantes altamente específicos dirigidos contra autoantígenos nucleares y nucleolares, incluyendo DNA topoisomerasa, proteínas centroméricas y RNA polimerasas, entre otros<sup>14</sup>.

La calcinosis es un hallazgo habitual en los pacientes con ESP/CREST, y se ha asociado con mayor frecuencia en pacientes en los que se detectan anticuerpos anticentrómero. También se ha demostrado que el daño cutáneo vascular (evidenciado por capilaroscopia) es más importante en pacientes con calcinosis que sin ella<sup>14</sup>.

En estas enfermedades, aparecen placas y nódulos en la piel, tejido celular subcutáneo, músculo o tendones, varios años después del inicio de la enfermedad. Los depósitos de calcio ocurren con mayor frecuencia en las extremidades superiores (en especial dedos y muñecas), pero pueden aparecer en cualquier sitio sujeto a trauma o movimiento. Conforme las lesiones crecen, pueden ulcerarse y liberar un material de aspecto “yesoso”<sup>15</sup>.

### **Identificación de la calcinosis distrófica**

El diagnóstico de calcinosis distrófica puede realizarse mediante el examen físico, con la detección de nódulos subcutáneos, pétreos, que pueden ulcerarse y liberar material blanquecino. No obstante, los depósitos profundos o los nódulos pequeños pueden no ser apreciados durante el examen físico. Los métodos radiográficos convencionales pueden evidenciar los depósitos de calcio, sin embargo, en casos de depósitos incipientes, la radiografía puede ser

insuficiente. En algunos casos se ha utilizado la centelleografía ósea marcada con  $Tc^{99}$ -MDP<sup>16,17</sup> o estudios de resonancia magnética para la identificación de la calcinosis distrófica. Sin embargo, no existe ningún método validado para demostrar la extensión y severidad de la calcinosis.

### **Composición de la calcinosis distrófica**

Un estudio realizado por Pachman y cols.,<sup>18</sup> en 5 pacientes con DMJ demostró que la calcinosis estaba constituida por proteínas óseas, osteopontina, osteonectina y sialoproteína ósea dentro de los extractos proteicos e hidroxapatita como el único mineral, con un elevado contenido y una distribución irregular.

### **Glucocorticoides y hueso**

Los glucocorticoides disminuyen la absorción intestinal de calcio, lo que condiciona una elevación en la síntesis y secreción de PTH, sin llegar a ser un hiperparatiroidismo y los cambios esqueléticos observados en la osteoporosis inducida por glucocorticoides no se explican solo por el aumento de la PTH.

La histomorfometría ósea en pacientes tratados con glucocorticoides muestra resorción ósea levemente aumentada, con una formación ósea profundamente disminuida. El tratamiento crónico con glucocorticoides causa una redistribución de la secreción espontánea de PTH, reduciendo la liberación tónica y aumenta la liberación pulsátil de PTH.

Los cambios esqueléticos inducidos directamente en hueso por los glucocorticoides se producen modificando la expresión genética por mecanismo transcripcionales y posttranscripcionales. La activación de genes requiere la unión de DNA con receptores dímeros para reconocer elementos en el gene promotor, mientras que la represión está mediada predominantemente por interacciones proteína/ proteína dentro de receptores monómeros y factores transcripcionales.

## **Masa ósea**

El hueso es un sistema dinámico integrado por dos sistemas: el sistema biológico y el sistema mecánico, donde la actividad de un sistema repercute en la función del otro. El sistema biológico se refiere a los procesos de modelamiento y remodelamiento óseo; y el sistema mecánico explica la capacidad de movimiento, de elasticidad y de sostén del hueso.

La función del hueso depende como en cualquier otro sistema de tener células apropiadas, de disponer de la maquinaria bioquímica necesaria y de la generación de energía mecánica. El ser humano tiene dos tipos de hueso: el cortical y el trabecular. El hueso cortical o compacto, constituye el 80% del hueso mineralizado, esta presente en el cráneo, escápula, mandíbula, iliaco y huesos largos. El hueso trabecular o esponjoso constituye el 20% restante del hueso mineralizado, se localiza en columna vertebral, base del cráneo, pelvis y porción distal de los huesos largos. El hueso trabecular tiene mayor área que el hueso cortical, ya que sólo del 15% al 20% está calcificado, es metabólicamente más activo con una alta tasa de remodelamiento óseo, lo que lo hace más sensible a patologías que afectan la mineralización ósea<sup>38</sup>.

Composición del esqueleto:

- Fase celular: constituye el 3% del peso del hueso, formada por osteocitos, osteoblastos y osteoclastos.
- Fase mineral: constituye el 65% del peso del hueso, formada básicamente por minerales de hidroxapatita.
- Fase de matriz orgánica: constituye el 33% del peso del hueso. El 90% es colágeno tipo I y el 10% por otras proteínas como son sialoproteínas, osteonectina, BMP, IGF-I, IGF-II, TGF- $\beta$  y heparán sulfato (proteoglicanos). La colágeno tipo I es una proteína de triple hélice formada por dos cadenas de colágeno 1 $\alpha$  y una cadena de colágeno 2  $\alpha$  unidas por un puente disulfuro intra e intermolecularmente a telopéptidos amino y carboxiterminal por piridinilo que permite al colágeno formar fibras y fibrillas.



## **Modelamiento óseo**

La osificación endocondral es el proceso biológico responsable del modelamiento óseo por el cual el ser humano alcanza la talla final y pico máximo de masa ósea. La densidad mineral ósea es diferente entre poblaciones caucásicas, blancas, asiáticas y negras<sup>39</sup>. Es decir, el pico máximo de masa ósea está genéticamente determinado pero la velocidad de acreción ósea está muy estrechamente relacionada con la actividad hormonal. En la vida intrauterina depende de la actividad de la insulina, IGF-L y lactógeno placentario. En los primeros dos años fundamentalmente está regulada por hormonas tiroideas; y a partir de los dos años de vida el sistema de la hormona de crecimiento IGF-I / IGF BP3, adquiere un papel preponderante potenciado por los andrógenos suprarrenales en la adrenarca (7-9 años) y por los esteroides sexuales en la pubertad.

El pico de masa ósea es la cantidad máxima de masa ósea que obtenemos en la vida a través del proceso denominado modelamiento óseo. Se alcanza en esqueleto trabecular alrededor de los 18 años y en esqueleto cortical entre los 18 a 24 años<sup>39</sup>. De acuerdo con la cantidad de masa ósea máxima que alcancemos será la que conservaremos, a lo largo de la vida respecto al máximo de la juventud.

La composición corporal, la alimentación y la actividad física son los tres factores modificadores más importantes de la masa ósea.

- **COMPOSICIÓN CORPORAL:** La densidad mineral ósea correlaciona con la masa magra<sup>40</sup>. Los hombres tienen mayor masa ósea que las mujeres debido a un mayor peso corporal y mayor tamaño óseo.
- **ALIMENTACIÓN:** La ingesta de calcio correlaciona con la densidad mineral en niños, adolescentes y en cualquier etapa de la vida. El aporte de calcio diario debe ser entre 1 a 1.5 g/día, sobre todo en la pubertad, para que el depósito diario de calcio en el hueso sea de 220 mg/día necesarios para lograr un pico óptimo de masa ósea<sup>41</sup>. La ingesta alimentaria de calcio debe mantener una relación calcio/fósforo mayor de 1, con una proporción adecuada de macronutrientes para la edad y sexo<sup>42</sup>.

- **ACTIVIDAD FÍSICA:** la cantidad de hueso que se forma depende de la cantidad de hueso que se requiere, es por ello que el ejercicio es fundamental para estimular la formación de masa ósea. Su efecto depende del tiempo, la duración y la intensidad del ejercicio<sup>43,44</sup>.

El método diagnóstico ideal sería determinar la masa ósea en sus tres componentes, en la práctica clínica diaria no hay un método fácilmente accesible, por lo que mundialmente se utiliza la determinación de la fase mineral como un marcador de la masa ósea. Existen varios métodos, hasta el momento, el estándar de oro es la densitometría ósea DEXA en columna vertebral (esqueleto trabecular) y en cadera (esqueleto cortical), aunque hay que puntualizar que sólo mide la cantidad de mineral por  $\text{cm}^2$ . En pediatría la hemos adoptado por su facilidad de realización y la posibilidad de seguimiento. Sin embargo, es importante determinar por área o volumen y para el análisis se utiliza la puntuación Z, es decir, cómo esta con respecto a su edad, en tanto que en población adulta, se analiza la puntuación T, es decir, cuánto conserva para su edad con respecto al máximo pico ideal.

### **Remodelamiento óseo**

La arquitectura ósea del hueso ya formado se mantiene a través del remodelamiento óseo, y del equilibrio que exista entre la tasa de formación y de la resorción ósea depende la posibilidad de conservar en la vida adulta una masa ósea por arriba del umbral de fractura.

La unidad formadora de hueso, o unidad básica multicelular, es la unidad funcional donde se lleva a cabo el remodelamiento óseo. Es un proceso continuo en el cual el hueso viejo es destruido y reemplazado por hueso nuevo, y se realiza tanto en el esqueleto que está creciendo como en el hueso maduro. La tasa de remodelamiento óseo es más alta en el esqueleto trabecular, alrededor de 3 meses, mientras que en el esqueleto cortical se lleva el proceso de 6 a 9 meses. Cada año se puede remodelar el 10% del esqueleto.

La tasa de remodelamiento óseo se puede valorar de acuerdo con la determinación de marcadores, en sangre y/o en orina.

- Marcadores de mineralización: en sangre calcio, fósforo y magnesio.
- Marcadores de formación ósea: en sangre fosfatasa alcalina total, fosfatasa alcalina fracción ósea y osteocalcina.
- Marcadores de resorción ósea: en orina de ayuno de dos horas: calcio, creatinina y desoxipiridinolina. En sangre N telopéptido, C telopéptido y desoxipiridinolina.

Una tasa alta de remodelación ósea en edades pediátricas implica riesgo de pico de masa ósea subóptima, porque, no sólo la formación ósea puede ser menor, sino que además tiene una pérdida acelerada.

### **Sistema mecánico**

La capacidad funcional del hueso depende del área del hueso en relación con el esfuerzo que se somete, el cual puede ser por compresión (longitudinal, transversal o por torsión) y por tensión.

La relación entre el área del hueso y la carga a que se somete, depende de la intensidad pero sobre todo de la velocidad con que se recibe ese esfuerzo, es decir kilos/cm<sup>2</sup>. Por ejemplo, si el fémur tiene un área de 6 cm y el peso de la persona es de 89 kg, al brincar sobre un pie recibe una carga de hasta 5 veces el peso: 400 kg.

La capacidad mecánica del hueso se basa en el binomio esfuerzo/ deformación que sigue una curva sigmoidea. La deformación depende de la elasticidad del hueso hasta llegar al punto de deformación máxima. A partir de un programa de entrenamiento se alcanza la deformación plástica, cuando ésta se rebasa, se llega al punto de fractura.

Para incrementar la adquisición de masa ósea, el mejor ejercicio es aquel que permite desarrollar los cuatro puntos fundamentales en el binomio esfuerzo/deformación, de manera tal, que mejora la biomecánica, la fuerza muscular y la capacidad cardiorrespiratoria. Los cuatro puntos son:

- a) Movilidad articular amplia.
- b) Aeróbico.
- c) Musculatura abdominal.
- d) Incremento fuerza muscular.

### **Efecto del tratamiento sobre la calcinosis distrófica**

El tratamiento de la calcinosis es controvertido. Existen algunos reportes de eficacia con EDTA<sup>19</sup>, diltiazem<sup>14,20</sup>, warfarina<sup>21</sup>, probenecid<sup>22</sup>, minociclina<sup>23</sup>, bifosfonatos (alendronato<sup>24</sup> o pamidronato<sup>17</sup>), y en algunos casos con excisión quirúrgica<sup>25</sup>, litotripsia<sup>26</sup> o infiltración con acetónido de triamcinolona<sup>27</sup>. En su mayoría son reportes de un caso o series de casos, pero no existen estudios controlados para evaluar la eficacia de ninguna de estas modalidades de tratamiento - según búsquedas electrónicas en el Registro Cochrane Central de Ensayos Controlados, MEDLINE (1966 a junio de 2008), EMBASE (1980 a junio de 2008); se hicieron búsquedas de artículos relevantes en OVID (1957 a junio de 2008), ARTEMISA (1957 a junio de 2008), PUBMED (1957 a junio de 2008) .

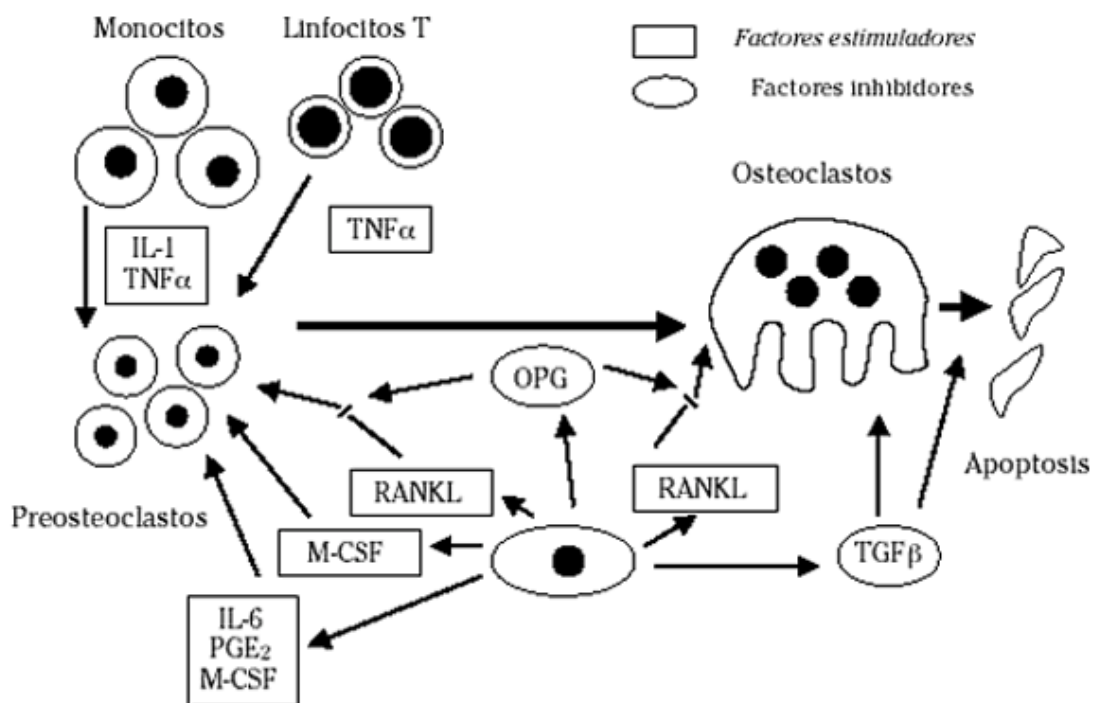
### **III BIFOSFONATOS Y SU PAPEL EN EL TRATAMIENTO DE LA CALCINOSIS**

Los bifosfonatos son compuestos que contienen enlaces fósforo-carbono-fósforo. Reducen el recambio de calcio, que es una fuente para el depósito del mismo, inhiben la precipitación de varias sales de calcio en solución y bloquean la conversión del fosfato de calcio amorfo en hidroxiapatita<sup>28</sup>.

Por su mecanismo de acción se han clasificado en 2 grupos. El primer grupo corresponde a los bifosfonatos sin nitrógeno como el clodronato y etidronato, que pueden ser metabólicamente incorporados en análogos no hidrolizables de ATP y producir diversos metabolitos que al acumularse en los osteoclastos inhiben su función y pueden causar muerte celular del osteoclasto. El segundo grupo son los bifosfonatos que contienen nitrógeno como el alendronato, risedronato y zoledronato, e interfieren con otras reacciones metabólicas a través de la inhibición de la farnesil sintetasa<sup>29, 30</sup> (de la vía biosintética del

mevalonato), y afectan la actividad y la supervivencia celular al interferir con la prenilación de proteínas y por ende las funciones de señalización de proteínas regulatorias clave para la adecuada función de los osteoclastos<sup>29</sup>.

Además, se ha observado que tienen un efecto potente sobre los macrófagos, causando destrucción selectiva de los mismos e inhibiendo la producción de citocinas proinflamatorias a partir de éstos (figura 1). Este efecto también se explicaría mediante la entrada del bifosfonato a las células y la inhibición de la vía biosintética del mevalonato<sup>29</sup>.



**Figura 1.** Mecanismos de regulación de la resorción ósea.

Cabrera Gonzalez J, Barrios Viera O. Anatomofisiología y fisiopatología de la osteoporosis. Revista de Ciencias Médicas La Habana (seriada en línea) 2007; 13(2) Disponible en: [http://cpicmha.sld.cu/hab/vol13\\_2\\_07/hab16207.htm](http://cpicmha.sld.cu/hab/vol13_2_07/hab16207.htm)

Con el conocimiento de que los bifosfonatos inhibían de forma experimental la calcificación inducida experimentalmente y la resorción ósea, se iniciaron sus aplicaciones clínicas. Una de las primeras fue el uso de etidronato para inhibir la calcificación en la fibrodisplasia osificante progresiva (o miositis osificante). Sin embargo, su utilidad clínica más impresionante ha sido como inhibidores de

la resorción ósea, por lo que se convirtieron en tratamiento de elección para una variedad de enfermedades óseas con actividad osteoclástica excesiva como la enfermedad de Paget del hueso, la enfermedad ósea metastásica y osteolítica, la hipercalcemia asociada a neoplasias malignas como mieloma múltiple o cáncer de mama, y la osteoporosis<sup>29</sup>.

La principal limitación en el uso de bifosfonatos por vía oral es su pobre absorción y sus efectos adversos sobre el tracto gastrointestinal, en particular la irritación esofágica. Por ese motivo, se han desarrollado compuestos que pueden ser administrados por vía intravenosa. En general son bien tolerados, aunque en ocasiones se pueden acompañar de cuadros “gripales” e hipocalcemia transitoria<sup>31</sup>. Otro efecto colateral lo constituye el desarrollo de osteonecrosis de la mandíbula, más observado con la administración intravenosa. Los factores de riesgo asociados con esta complicación son diversos y en su mayoría se han descrito en pacientes con cáncer que reciben altas dosis de bifosfonatos de forma intravenosa. La duración del tratamiento constituye también un factor relevante, pues en general aparece cuando la exposición al fármaco es prolongada<sup>31</sup>.

La revisión de los 368 casos de osteoquimionerosis después de la administración continuada de bifosfonatos publicados hasta mayo del 2006, reveló que el 46.5% de los pacientes tenían diagnóstico de mieloma múltiple, el 38.8% de cáncer de mama metastásico, el 6.2% de cáncer de próstata metastático, el 4.1% osteoporosis, el 3.5% otras enfermedades metastásicas, y el 0.8% de enfermedad de Paget. Los fármacos que producen la mayor incidencia de osteoquimionerosis son: zoledronato, pamidronato, alendronato, risendronato e ibandronato<sup>32</sup>.

Recientemente se realizó una revisión de casos de osteoquimionerosis en pacientes pediátricos con osteogénesis imperfecta bajo tratamiento con bifosfonatos sin que se encontrara algún caso de necrosis mandibular en 64 pacientes, aún con procedimientos de cirugía dental (que incrementan el riesgo de esta complicación) en 22 de ellos. Por esa razón, los autores del estudio

concluyeron que el riesgo en estos pacientes es tan bajo que no debería privarse a los pacientes del beneficio del bifosfonato<sup>33</sup>.

Los bifosfonatos podrían ser una opción terapéutica adecuada para el tratamiento de la calcinosis distrófica en pacientes con enfermedades autoinmunes, pues por sus mecanismos de acción podrían no sólo impedir el depósito de calcio en diversos tejidos blandos, sino también modificar las condiciones proinflamatorias que favorecen su depósito. Además, por su efecto sobre la remodelación ósea, podrían ser de utilidad para revertir la pérdida ósea que se asocia con el tratamiento sistémico (fundamentalmente esteroides) de la patología de base.

Existen reportes de casos aislados del uso de estos medicamentos en pacientes pediátricos con enfermedades autoinmunes<sup>17,24,34</sup>, por lo que consideramos importante realizar un estudio donde se determine su eficacia en un mayor número de pacientes, evaluando su capacidad para revertir o disminuir la calcinosis *per se* y secundariamente para evitar la resorción ósea.

## JUSTIFICACIÓN

Este estudio pretende revertir o disminuir la calcinosis distrófica, que se presenta como complicación en aproximadamente el 30% de los pacientes con enfermedades autoinmunes, en particular DMJ y ESP/CREST. Este estudio nos permitirá, por un lado, aumentar la sensibilidad en la detección de la calcinosis distrófica, aún si es subclínica; y por el otro, utilizar para su evaluación un procedimiento de imagen (centelleografía ósea con Tc<sup>99</sup>-MDP) que permita determinar de forma más objetiva su extensión, y el seguimiento de su evolución (empeoramiento o mejoría) de forma cuantitativa. Una vez identificados los pacientes con el problema en estudio (calcinosis distrófica), seremos capaces de determinar si la intervención farmacológica con un bifosfonato es eficaz para revertir o disminuir el proceso de la calcinosis distrófica. Aún en el supuesto de que la intervención farmacológica no diera lugar al resultado deseado, se espera que por su mecanismo de acción sobre la remodelación ósea, los bifosfonatos sean capaces de mejorar como un beneficio secundario de la intervención, la densidad ósea en nuestros pacientes. Así pues, el presente es un estudio que involucra a diferentes áreas del conocimiento: inmunología, dermatología, endocrinología, medicina nuclear, y radiología e imagen. Dentro del Instituto Nacional de Pediatría contamos con todas estas especialidades, con el equipo de laboratorio y de imagen necesario, con personal técnico especializado, lo que hace totalmente factible el estudio y representa una ventana de oportunidad para investigar un área poco explorada y que por tanto generaría un conocimiento novedoso. La osteoporosis es un problema de salud pública y es una alteración del sistema esquelético caracterizado por masa ósea baja y deterioro de la microarquitectura del tejido óseo que lo predispone a un riesgo alto de fracturas. El principal factor en la génesis de la osteoporosis es un pico de masa ósea subóptimo, factor reportado prácticamente en todas las enfermedades autoinmunes y particularmente en niñas con DMJ y agravada por la dosis acumulada de glucocorticoides, periodos de inactividad física, déficits nutricionales y de vitamina D; es por ello que para conocer la DMO y la tasa de remodelamiento óseo en pacientes con enfermedades autoinmunes y calcinosis distrófica (DMJ/ESP/CREST) se decide realizar este estudio; para analizar cómo es el comportamiento de nuestros pacientes, compararlos con



los datos de la literatura y con ello plantear un abordaje diagnóstico y terapéutico temprano que les permita estas niñas optimizar el pico máximo de masa ósea.

## **OBJETIVOS**

### **Objetivo primario**

1. Determinar la eficacia de los bifosfonatos para revertir o disminuir la calcificación distrófica en pacientes con DMJ o ESP/CREST.

### **Objetivos secundarios**

1. Establecer un método de imagen (centelleografía ósea con Tc<sup>99</sup>-MDP) para la determinación cuantitativa de la presencia y extensión de la calcinosis.
2. Estimar la frecuencia de calcinosis distrófica en pacientes con DMJ o ESP/CREST en un hospital de tercer nivel y de referencia para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades autoinmunes.
3. Mejorar la densidad ósea en pacientes con DMJ o ESP/CREST y calcinosis distrófica.
  - a. Valorar la densidad mineral ósea y el metabolismo mineral antes del inicio del tratamiento con bifosfonatos.

## **HIPÓTESIS**

1. Después de un año de tratamiento con bifosfonatos, la calcinosis distrófica asociada a enfermedades autoinmunes disminuye en al menos un 30% en extensión y/o en densidad, mientras que no se espera disminución de la misma en el grupo control.
2. La DMO basal esta disminuida en más del 15% de los pacientes.
3. La DMO se asocia con alta tasa de remodelamiento óseo.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

### **Tipo de estudio**

- Ensayo clínico aleatorizado, controlado, con cegamiento (el ciego será para quienes realicen los estudios de imagen –centelleografía ósea y densitometría ósea- que no sabrán si el paciente está recibiendo o no el bifosfonato y para el analista de estadística).

### **Población objetivo**

- Pacientes con calcinosis distrófica secundaria a DMJ o ESP/CREST.

### **Población elegible**

- Pacientes con calcinosis distrófica secundaria a DMJ o ESP/CREST atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría.

### **Criterios de inclusión**

- Edad de 5 a 17 años.
- Ambos sexos.
- Diagnóstico de DMJ o ESP/CREST establecido de acuerdo a criterios clínicos (ver anexos 1 y 2).
- Determinación de calcinosis distrófica secundaria a DMJ o ESP/CREST identificada por clínica y/o por centelleografía ósea.
- Niveles séricos de calcio y fósforo normales.
- Aquellos pacientes que cuenten con la carta de consentimiento informado firmada por sus padres. Y en el caso de mayores de 12 años, que acepten mediante la firma de asentimiento su participación en el estudio.

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes con falla renal moderada a severa, con niveles de creatinina sérica >4.5 mg/dl.
- Pacientes que hayan recibido tratamiento para la calcinosis distrófica un mes antes de la administración del bifosfonato.

### **Criterios de eliminación**

- Pacientes que abandonen el estudio.
- Pacientes en quienes después de la administración del bifosfonato, no se realice centelleografía ósea con Tc<sup>99</sup>-MDP para evaluar la respuesta al tratamiento.
- Presencia de reacciones adversas serias tras la administración del fármaco (reacciones anafilácticas, hipocalcemia severa) que impidan la administración del total de la dosis.

### **Ubicación del estudio**

- Servicios de inmunología, dermatología, endocrinología, medicina nuclear y radiología e imagen del Instituto Nacional de Pediatría.

### **Variables**

- Ver anexo 3 y hoja de captura de datos (anexo 4).

### **Procedimiento de la primera etapa del proyecto**

1. Se seleccionaron los pacientes con diagnóstico de DMJ o ESP/CREST el día de su cita a los servicios de inmunología (A).
2. Se realizó revisión clínica completa para la detección de calcinosis distrófica.
3. Se realizó centelleografía ósea con Tc<sup>99</sup>-MDP inicial para la detección de calcinosis distrófica en todos aquellos pacientes que autorizaron la realización del estudio, mediante la firma de cartas de consentimiento informado o asentimiento (anexos 5 y 6).
4. Se ingresó a este estudio a todos los pacientes que demostraron calcinosis distrófica en el estudio de centelleografía ósea inicial. (MS y/O A).
5. Se realizó revisión clínica y del expediente para consignar variables demográficas (fecha de nacimiento, edad, sexo, edad al diagnóstico, residencia), variables auxológicas (talla al nacer, peso al nacer, talla, percentila de talla, z score de talla, peso, percentila de peso, z score de peso, IMC, percentila IMC, z score de IMC, talla de los padres, talla blanco

- familiar); variables clínicas (estadio de Tanner, edad de la menarca, diagnóstico, densidad mineral ósea, tiempo de uso de GCC, dosis total acumulada de GCC por kg y por m<sup>2</sup>, bolos de metilprednisolona, dosis por bolo, dosis total acumulada de bolos).
6. Se determinó la densidad mineral ósea inicial en tres regiones (corporal total, cadera y columna lumbar) utilizando el densitómetro General Electric Lunar Prodigy Advance.
  7. Se calculó la puntuación zeta de la densidad mineral ósea para la edad de las tres regiones con el software de la base de datos y se comparó con los datos en población mexicana de Tamayo y cols <sup>45-46</sup>.
  8. Calculamos la densidad volumétrica tridimensional, denominada densidad mineral ósea aparente (DMA) utilizando la fórmula  $DMO \text{ región} / \sqrt{\text{área de la región}}$  <sup>47-49</sup>.
  9. Se determinaron marcadores bioquímicos de remodelamiento óseo en forma inicial. En sangre: calcio, fósforo, fosfatasa alcalina y osteocalcina. En orina de dos horas: relación calcio/creatinina y calcio/desoxipiridinolina (Método inmunoensayo por quimioluminiscencia).
  10. Determinación de hormonas calciotrópicas y vitamina D PTH (ambas determinadas por inmunoensayo por quimioluminiscencia).
  11. Se realizó estadística descriptiva e inferencial.

## TAMAÑO DE MUESTRA

Por la baja frecuencia de presentación, en la presente investigación someteremos al estudio todos los casos disponibles de DMJ o ESP/CREST. En términos generales, acuden al servicio de inmunología entre 80 y 90 pacientes con DMJ o ESP/CREST. Si por lo menos el 30% de estos pacientes tuviera calcinosis distrófica, esperaríamos entre 24 y 27 pacientes con calcinosis distrófica secundaria e DMJ o ESP/CREST, y que al menos 20 de ellos, 10 para cada grupo, podrían ser incluidos en el estudio.

Para este tamaño de muestra podremos esperar el poder  $(1-\beta)$  basándonos en el siguiente cálculo<sup>35</sup>:

$$\text{Poder} = \Phi \left( -z_{1-\alpha} + \frac{\sqrt{n} \Delta}{\sqrt{2 * \sigma^2}} \right)$$

donde establecemos los valores de  $-z_{1-\alpha}$ ,  $n$ ,  $\Delta$  y  $\sigma$  con base en los estudios previos:

$$\alpha = 0.05$$

$$n = 10$$

$$\Delta = 30\%$$

$$\sigma = 20\%$$

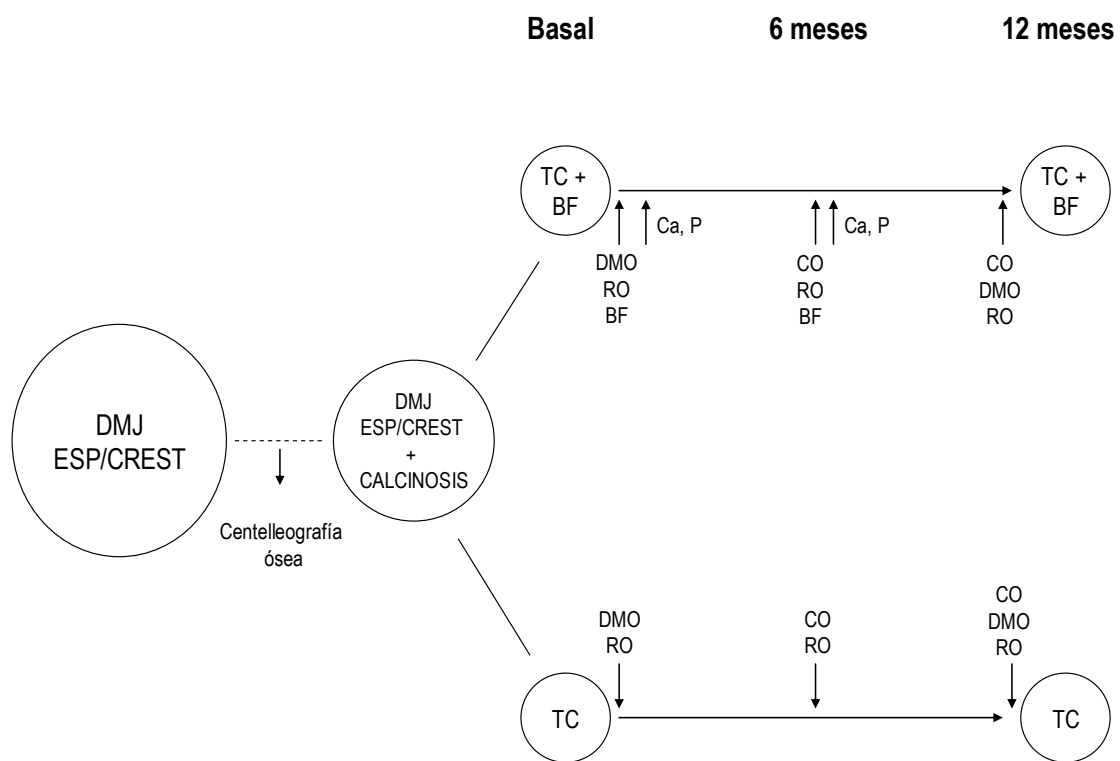
Entonces,

$$\begin{aligned} \text{Poder} &= \Phi \left( -1.645 + \frac{\sqrt{10 * 30}}{\sqrt{2 * 20^2}} \right) \\ &= 0.96 \end{aligned}$$

Por tener el tamaño de muestra de 10 pacientes en cada grupo, al establecer el nivel de  $\alpha$  como  $p < 0.05$ , esperamos el poder  $(1-\beta)$  de  $p = 0.96$ .

## ASIGNACIÓN ALEATORIA DEL TRATAMIENTO

Se realizará la asignación aleatoria del tratamiento por bloques balanceados de tamaño 10, basándose en una lista de asignación del tratamiento previamente elaborada. Cada uno de los pacientes que satisfaga los criterios de selección entrará en uno de los dos grupos (grupo 1: tratamiento convencional y bifosfonato, grupo 2: tratamiento convencional) de manera consecutiva. El procedimiento se llevará a cabo durante el período de la captación de nuevos casos.



DMJ=Dermatomiositis Juvenil ESP/CREST= Esclerosis sistémica progresiva/Síndrome CREST  
 TC=Tratamiento convencional BF=Bifosfonato DMO=Densitometría ósea RO=Bioquímica de remodelación ósea CO=Centelleografía ósea Ca=Calcio P=Fósforo



## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

### **Análisis Univariado**

Describimos la distribución de las variables demográficas (sexo y edad) y las variables relacionadas con calcinosis y densidad ósea (extensión de la calcinosis, calcio, fósforo, osteocalcina, relación calcio/creatinina y calcio/dpd en orina, grado de densidad mineral) reportando las medidas de tendencia central y de dispersión adecuadas.

Se exploró una relación entre la variable dependiente cuantitativa continua (DMO ) y variables independientes, se comparó las medias de los grupos aplicando la prueba estadística T Student-Fisher para las variables cuantitativas paramétricas y prueba de Wilcoxon para las variables no paramétricas y prueba de  $X^2$  para las variables cualitativas.

Realizamos correlación de Spearman y análisis de regresión logística utilizando la reserva ósea como variable dependiente y los parámetros que fueron significativos en el análisis Univariado como variable independiente, para identificar el factor asociado con la DMO. Por el tamaño de la muestra no fue posible realizar análisis multivariado para identificar el factor de más peso. Consideramos estadísticamente significativo un valor de p menor de 0.05. Utilizamos el paquete estadístico SPSS-16 y JMP8.

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Todas las actividades relacionadas con este protocolo se regularon con lo establecido en los artículos comprendidos en el Capítulo 1 del Reglamento de la Ley General de Salud publicado en el Diario Oficial del 6 de enero de 1987, además que todos los procedimientos se regieron por la Declaración de Helsinki de la WMA, así como están acordes con las Buenas Prácticas Clínicas de la ICH.

Para este protocolo se presenta a los padres o tutores legales del paciente una carta de consentimiento informado (anexo 5), y en el caso de que el paciente sea mayor de 12 años (y dependiendo de su condición cognoscitiva) leyó y entendió una carta de asentimiento (anexo 6) donde se explican los procedimientos y potencial beneficio de este proyecto.

Todos los pacientes continúan con el tratamiento esteroide y/o inmunosupresor indicado por su médico tratante, la única variable añadida fue la administración de bifosfonatos, que se aplicó en forma aleatoria.

El protocolo fue evaluado y aprobado por los Comités de Investigación y de Ética del INP.

## RECURSOS

### PRIMERA ETAPA: CAPTACIÓN DE PACIENTES CON CALCINOSIS DISTRÓFICA ASOCIADA A DMJ O ESP/CREST

Estudio	Costo x un estudio	Número de estudios a realizar	Costo total
Centelleografía ósea	\$1,800.00	90	<b>\$162,000.00</b>
Densitometría óseas	\$1,600.00	30	<b>\$ 45,000.00</b>
Remodelación ósea	\$ 58.00	30	<b>\$ 35,220.00</b>
Calcio sérico	\$ 58.00		\$ 1,740.00
Fósforo sérico	\$ 500.00		\$ 15,000.00
Osteocalcina	\$ 500.00		\$ 15,000.00
DPD/Cr	\$ 58.00		\$ 1,740.00
Ca/Cr			
			<b>\$242,220.00</b>

Además de la adquisición de un software especializado para la interpretación de las densitometrías óseas con un costo de \$45,000.

### SEGUNDA ETAPA: ADMINISTRACIÓN DEL BIFOSFONATO (ZOLEDRONATO) EN EL GRUPO 1 Y REALIZACIÓN DE LOS ESTUDIOS COMPARATIVOS ENTRE AMBOS GRUPOS.

Estudio o fármaco	Costo	Número de estudios a realizar o pacientes a tratar	Costo total
Zoledronato 4mg IV (1ª dosis)	\$3,500.00	15	<b>\$ 52,500.00</b>
Calcio sérico	\$ 58.00	45	<b>\$ 2,610.00</b>
Fósforo sérico	\$ 58.00	45	<b>\$ 2,610.00</b>
Centelleografía ósea	\$1,800.00	30	<b>\$54,000.00</b>
Remodelación ósea	\$ 58.00	30	<b>\$ 35,220.00</b>
Calcio sérico	\$ 58.00		\$ 1,740.00
Fósforo sérico	\$ 500.00		\$ 15,000.00
Osteocalcina	\$ 500.00		\$ 15,000.00
DPD/Cr	\$ 58.00		\$ 1,740.00
Ca/Cr			

Zoledronato 4mg IV (2ª dosis)	\$3,500.00	15	<b>\$ 52,500.00</b>
Calcio sérico	\$ 58.00	45	<b>\$ 2,610.00</b>
Fósforo sérico	\$ 58.00	45	<b>\$ 2,610.00</b>
Centelleografía ósea final	\$1,800.00	30	<b>\$54,000.00</b>
Densitometrías óseas finales	\$1,600.00	30	<b>\$48,000.00</b>
Remodelación ósea final		30	<b>\$ 35,220.00</b>
Calcio sérico	\$ 58.00		\$ 1,740.00
Fósforo sérico	\$ 58.00		\$ 1,740.00
Osteocalcina	\$ 500.00		\$ 15,000.00
DPD/Cr	\$ 500.00		\$ 15,000.00
Ca/Cr	\$ 58.00		\$ 1,740.00
			<b>\$341,880.00</b>

El protocolo se presentó como propuesta para la convocatoria 2008 de los fondos sectoriales, número de proyecto CONACYT 87204. Investigador responsable: Dra. María del Mar Sáez de Ocariz Gutiérrez.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

1. Realización del protocolo de investigación.

3 meses (abril – mayo – junio 2008).

2. Solicitud de aprobación del protocolo de investigación.

Julio 2008.

3. Primera etapa: captación de los pacientes con calcinosis distrófica.

8 meses a partir de la aprobación del protocolo de investigación.

### CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES EVALUACIÓN BASAL.

Fecha de inicio: Mayo 2012

Fecha de terminación: Marzo 2013

	2008-2012	ENERO-junio 2012	Junio 2012- Octubre 2012	Noviembre 2012- Enero 2013	Febrero 2013- Marzo 2013
Realización y aprobación del protocolo de investigación.					
Captación de los pacientes con calcinosis distrófica.					
Realización de estudios basales					
Aplicación del tratamiento y realización de los estudios comparativos.					
Análisis de resultados					
Divulgación de resultados					

4. Segunda etapa: aplicación del tratamiento en el grupo 1 y realización de los estudios comparativos entre ambos grupos.

14 meses a partir de la conclusión del punto 3.

5. Análisis de resultados.

3 meses a partir de la conclusión del punto 4.

6. Divulgación de los resultados.

6 meses a partir de la conclusión del punto 5.

## RESULTADOS DE LA PRIMERA FASE

Presentamos los datos basales de 12 pacientes con EAI y calcinosis distrófica, con franco predominio del sexo femenino [ (83.3%),  $p = 0.021$ ]. El diagnóstico en 10 pacientes fue dermatomiositis, una paciente con esclerodermia y otra con esclerosis sistémica (Cuadro 1). Ninguno de los pacientes tenía otra enfermedad o tratamiento previo con otros medicamentos (vitamina D y/o suplementos de calcio y/o antiresortivos) que afectan el metabolismo mineral óseo, además de los glucocorticoides. Ninguno tenía antecedente de fractura vertebral.

### **Características demográficas y auxológicas:**

La edad actual de los pacientes fue de  $10.93 \pm 3.14$  años, con PZ de talla de  $-1.22$  ( $-2.77$  a  $0.51$ ), PZ de peso de  $-1.07$  ( $-4.46$  a  $1.9$ ) y PZ de IMC de  $-0.7$  ( $-3.9$  a  $1.41$ ). Tenían talla baja tres pacientes. El 67.7% tenían peso anormal [5 (41.7%) con sobrepeso y 3 (25%) estaban desnutridos. El 50% eran prepuberales y el 25% ya habían presentado menarca [edad de la menarca 12 (10-13) años]. (Cuadros 2 y 3).

### **Características clínicas**

De acuerdo con la enfermedad autoinmune los datos clínicos individuales se muestran en el cuadro 4. La edad al diagnóstico de la EAI fue a los  $6.73 \pm 2.91$  años, los pacientes tenían una evolución de 4.00 (0.30-10.00) años. Todos los pacientes habían recibido tratamiento con prednisona con dosis acumulada de 14.25 (0.36-57.68) g/Kg de peso durante 34.75 (1-120) meses y tomaban inmunosupresor no esteroideo (metrotexate, metilfenidato, solo o en combinación). Tres pacientes recibieron bolos de metilprednisolona. Tenían enfermedad activa (tratamiento actual con prednisona) el 58.3% de los pacientes (Cuadro 5). Al comparar con los cinco pacientes que tenían enfermedad inactiva, no hubo diferencias significativas en las variables demográficas, ni en los parámetros auxológicos o clínicos. Sin embargo, los pacientes con enfermedad activa tendían a tener menor pz de talla [ $-1.79$  ( $-2.77$  a  $-0.77$ ) vs  $-0.54$  ( $-1.5$  a  $0.51$ )  $p = 0.07$ ] (cuadro 6).

## **Actividad física**

El 91% de los pacientes tenía vida sedentaria. Uno no camina

## **Densidad mineral ósea**

Como era esperado, la densidad mineral ósea corporal total, de cuello femoral, de cadera total y de columna correlacionaron con la talla ( $r = 0.633$ ,  $p = 0.037$ ;  $r = 0.718$ ,  $p = 0.013$ ,  $r = 0.707$ ,  $p = 0.03$ ;  $r = 0.717$ ,  $p = 0.011$ , respectivamente)

Al analizar la densidad mineral ósea y la densidad mineral ósea aparente, por enfermedad autoinmune, sólo encontramos diferencias significativas en la Z DMO CT ( $p = 0.019$ ). Las pacientes con esclerodermia y con esclerosis presentan mayor afectación. Cuadro 7.

La densidad mineral ósea (DMO) corporal subtotal (sin cabeza) (DMO CT) basal, fue similar en ambos sexos [ PZ DMO CT - 0.74 (-2.10 a 2.10) en niñas vs - 0.5 (-0.70 a -0.30) en niños  $p = 0.9$ ]. La paciente con esclerodermia tenía hiperdensidad corporal total. En columna lumbar (Z L1-L4) tendió a ser menor en niños [- 1.35 (-1.60 a -1.10) vs - 0.80(- 3.7 a - 0.3),  $p = 0.85$ ] que en niñas. [RR = 1.5 (.852 - 2.64)]. En la DMO en cuello femoral no encontramos diferencias por sexo [0.698 (0.126 - 1.451) en niñas vs 0.559 (0.525 – 0.593) en niños,  $p = 0.57$ ]. Una paciente con dermatomiositis tenía hiperdensidad en cuello femoral y en cadera total, asociada con osteopenia en columna lumbar. Cuadro 8.

## **Reserva ósea: Variabilidad en la Interpretación de la DMO**

### **a) base de datos del densitómetro**

Al interpretar por sexo de acuerdo con la base de referencia del densitómetro [Normal (PZ DMO  $\pm 1$ ), osteopenia (PZ DMO - 1 a - 2.49) y osteoporosis ((PZ DMO  $< | -2.5 |$ ))] la DMO corporal total sólo fue anormal en el 30% de las niñas en tanto que en columna tiene baja reserva ósea el 44% de las niñas versus el 100 % de las niños, pero con alta prevalencia de osteoporosis (33%). Cuadro 9.

Encontramos afectación en el esqueleto trabecular en el 54.54% de los pacientes (3 con osteopenia (dermatomiositis) y 3 con osteoporosis (2 con dermatomiositis y 1 con esclerosis sistémica). La paciente con esclerodermia tenía reserva ósea en esqueleto trabecular normal. La menor afectación fue en la densidad mineral ósea corporal total 25% (2 con osteopenia y 1 con hiperdensidad). (Figura 1).

#### **b) Base de datos de densidad mineral ósea pico en población mexicana**

Al analizar la prevalencia de osteopenia y osteoporosis en pacientes mexicanos con EAI y calcinosis distrófica utilizando las dos bases de referencia (la del aparato de densitometría de rayos X (DXA) y la de población mexicana) para la DMO corporal total y en columna [Normal (PZ DMO  $\pm$  1), osteopenia (PZ DMO - 1 a - 2.49) y osteoporosis ((PZ DMO < | -2.5 | ))] encontramos que las bases de referencia del fabricante subestiman significativamente el número de casos con densidad mineral ósea anormal. En la densidad mineral corporal total (30% vs 50%) (Figura 2). En cambio en esqueleto trabecular tiene una alta concordancia en la identificación de baja reserva ósea 54.4% pero sobreestima la prevalencia de osteoporosis 25 % vs 8.3%. (Figura 3).

En nuestro medio, no disponemos de la base de referencia del densitómetro para cuello femoral y cadera, por lo que, la interpretación se realizó comparándolos con la base de datos de población mexicana. La densidad mineral ósea en esqueleto cortical, medido en cuello de fémur, mostró una alta prevalencia de baja reserva (72.7 %): osteopenia en el 18.1 % y osteoporosis en el 54.54% de los pacientes. Sorprendentemente encontramos mayor afectación del esqueleto cortical del lado dominante del cuerpo en cuello derecho (91.7% vs 72.7%) (Cuadro 10). Figura 4

En cadera no dominante la DMO fue normal en el 20% de los pacientes, la prevalencia de osteopenia fue del 50%, encontramos osteoporosis en el 20% e hiperdensidad en el 10% de los pacientes (Cuadro 11). Figura 5



### **c) Parámetro de la Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (ISCD)**

En aras de estandarizar los datos clínicos la ISDC definió la densidad mineral ósea baja como una puntuación zeta por debajo de -2 en niños y adolescentes.

Se corrobora que el interpretar los resultados de la DMO de acuerdo con la base de datos del densitómetro, se subestima la población de riesgo tanto en columna como en corporal total. En esqueleto trabecular tomando la base de referencia de densitómetro el 30% de los pacientes tiene DMO baja y se incrementa al 40% si se analiza en base a población mexicana (45-46), el comportamiento en la DMO corporal total es similar (20% vs 40%, respectivamente). En cuello de fémur el 66.6% de los pacientes tiene DMO baja y el 80% en cadera total. Figura 6

### **d) Densidad volumétrica (DMA)**

Para minimizar los efectos confusores del tamaño óseo sobre la densidad mineral ósea, calculamos la densidad volumétrica tridimensional, denominada densidad mineral ósea aparente (DMA) utilizando la fórmula  $DMO \text{ región} / \sqrt{\text{área de la región}}$ .

Los parámetros que correlacionaron con la DMA por análisis de correlación de Spearman ( $p < .11$ ) como variables independientes se muestran en el cuadro 12.

### **Factores asociados con baja reserva ósea**

De acuerdo con la ISCD dividimos a los pacientes en dos grupos: con densidad mineral ósea normal o baja [Normal ( $PZ \text{ DMO} \pm 2$ ), baja ( $PZ \text{ DMO} < | -2.0 |$ )] y exploramos los factores asociados con baja reserva.

### **Tiempo de Evolución y Etapa de Tanner**

Al analizar las características clínicas encontramos que los pacientes con menor reserva ósea tienen mayor tiempo de evolución de la enfermedad y están en etapa puberal tardía ( $p = 0.03$ ) (Cuadros 13 y 14, Figuras 7y 8)

### **Actividad de la enfermedad**

Si los pacientes recibían al momento del estudio prednisona se consideró que la enfermedad estaba activa encontramos diferencias significativas en la Z DMO CT (  $p = 0.022$ ) y limítrofe en Z DMO de columna (  $p = 0.109$ ) y se asoció con menor concentración sérica de osteocalcina (0.062), menor calciuria ( $p = 0.07$ ), menor consumo de vitamina D en la dieta ( $p = 0.09$ ) y concentraciones significativamente más bajas de fosfatasa alcalina (  $p = 0.042$ ) y más altas de triglicéridos ( $p = 0.030$ ), así como, de colesterol de VLDL ( $p = 0.042$ ) (cuadro 15 y Figuras 9-12)

### **Dosis acumulada de glucocorticoides**

La dosis acumulada de glucocorticoides modifica los parámetros auxológicos y la densidad mineral ósea. Encontramos diferencia significativa en cuello izquierdo ( $p=0.014$ ), en cuello femoral derecho (  $p = 0.0001$ ), en cadera total izquierda ( $p = 0.0016$ ), cadera derecha ( $p = 0.041$ ) y en columna ( $p=0.0003$ ) y limítrofe corporal total ( $p=0.12$ ). Encontramos correlación negativa en la ZDMO de columna ( $r = -.723$ ,  $p= .012$ ), en la PZ de talla ( $r = -.721$ ,  $p= .019$ ), en la PZ de peso ( $r = -.764$ ,  $p= .006$ ) y en la PZ del IMC ( $r = -.736$ ,  $p= .010$ ). Encontramos correlación con la administración de bolos de metilprednisolona con la DMA. Figuras 13-15.

### **Tiempo de administración de glucocorticoides**

La duración del tratamiento modificó la densidad mineral ósea, encontramos diferencia significativa en columna ( $p=0.004$ ) y en cuello derecho (  $p = 0.03$ ) y limítrofe en cuello izquierdo ( $p=0.07$ ). Encontramos correlación negativa con la ZDMO de cuello izquierdo ( $r = -0.612$ ,  $p= .048$ ) y en la ZDMO de columna ( $r = -.621$ ,  $p= .042$ ). (Figura 16 y 17).

### **Parámetros auxológicos**

#### **a. Antropométricos**

La densidad mineral ósea baja en las tres regiones, sobre todo en esqueleto trabecular, se asoció con modificaciones antropométricas. En columna encontramos menor PZ de talla ( $p=0.0007$ ), de Z de peso ( $p=0.0005$ ), de Z de

IMC ( $p=0.012$ ) y de centila de cintura 0.0025). En cuello femoral con Z de talla ( $p=0.014$ ) y con Z de peso ( $p=0.045$ ) y en la DMO corporal total con la Z de talla ( $p=0.042$ ). (Figuras 18-20)

### **b. Composición corporal**

La composición corporal medida por DXA se comparó con la determinada por impedancia bioeléctrica (IBE). Encontramos una alta correlación en el porcentaje de músculo ( $r = 0.732$ ,  $p = 0.39$ ) pero no con el porcentaje de grasa ( $r = 0.220$ ,  $p = 0.6$ ), que es sobrestimado con la IBE. Por el tamaño de la muestra no encontramos diferencias significativas por sexo. Las niñas con baja reserva ósea tienden a tener menor porcentaje de músculo y mayor porcentaje de grasa total con distribución androide y menor contenido mineral óseo, pero sin ser estadísticamente significativos. (Cuadros 16 y 17).

### **Bioquímica de remodelamiento óseo**

No encontramos diferencias en los marcadores de mineralización (calcio, fósforo, magnesio). La tasa de remodelamiento óseo tendió a ser más alta en los pacientes con baja reserva ósea, aunque no alcanzaron significancia estadística, excepto el calcio urinario ( $p = 0.04$ ) en esqueleto trabecular y osteocalcina ( $p= 0.02$ ) y 25 OH Vitamina D ( $p=0.002$ ) en esqueleto cortical y PTH limítrofe en la DMO corporal total ( $p=0.06$ ) (Cuadro 17 y Figuras 21 y 22). La tasa de remodelamiento óseo no se modificó por el tipo de enfermedad autoinmune, si bien el paciente con esclerodermia tenía hiperparatiroidismo secundario (Cuadro 18)

### **Alimentación**

La ingesta baja de calcio ( $p = 0.024$ ) y de vitamina D ( $p=0.048$ ), acompañada de alta ingesta de fósforo (0.05), de hidratos de carbono simples ( $p = 0.021$ ), de relación grasas poliinsaturadas/saturadas ( $p=0.06$ ) se asoció con baja reserva ósea, si bien, solo fue estadísticamente significativa en esqueleto cortical. (Cuadros 19 y 20) (Figura 23)

## **Factores de riesgo cardiovascular**

En los pacientes con baja reserva ósea en esqueleto cortical tienen concentraciones séricas de colesterol total ( $p = 0.03$ ), y de colesterol de baja densidad ( $p=0.03$ ) más altas pero también colesterol de alta densidad más alta ( $p=0.009$ ) con menor grosor de la íntima ( $p=0.024$ ). (Cuadro 21 y Figura 24).

## **Baja reserva ósea (PZ -1 a -3.7)**

En los pacientes con baja reserva ósea en esqueleto trabecular (40%) encontramos diferencias estadísticamente significativas en la PZ de talla ( $p = 0.036$ ), menor peso ( $p= 0.032$ ), estadio puberal tardío de Tanner [ (1 (1-3) vs 4 (2-4),  $p = 0.05$  ) ], tiempo de uso de glucocorticoides [ (18,14 (1-34) vs 56.5(27-120),  $p = 0.024$  ) ], dosis acumulada de glucocorticoides (g/Kg) [(781.5 (36-1563.6) vs 2689.3 (1559.9 -4571.4),  $p = 0.012$ )], y 25 hidroxí vitamina D [ (26.5 (20.4-50.0)) vs 21.1 (9.5 - 50),  $p = 0.05$  ] , calcio urinario ( $p = 0.042$ ), limítrofe con tiempo de evolución ( $p = 0.07$ ) y con edad actual ( $p=0.07$ ).

La presencia de baja reserva ósea en esqueleto cortical (cuello de fémur 66.6% y el 80% en cadera total), se asoció con diferencias significativas en la dosis acumulada de esteroides ( $p = 0.044$ ), menor PZ de talla ( $p=0.041$ ), menor concentración de osteocalcina ( $p= 0.024$ ), mayor grosor de la íntima ( $p= 0.024$ ) y concentración sérica mayor de colesterol total ( $p = 0.048$ ) y baja ingesta en la dieta diaria de calcio ( $p=0.024$ ), de vitamina D (0.04) y alta ingesta de hidratos de carbono simple (0.021).

En el análisis de correlación de Spearman encontramos que la densidad mineral ósea, tanto en cuello de fémur como en columna fueron la dosis acumulada de glucocorticoides ( $r = - .628$ ,  $p = 0.029$ ;  $r = - .777$ ,  $p = 0.005$ ), la presencia de talla baja ( $r = - .605$ ,  $p = 0.037$ ;  $r = - .822$ ,  $p = 0.001$ ) y la calciuria ( $r = - .725$ ,  $p = 0.027$ ;  $r = - .663$ ,  $p = 0.026$ ). En esqueleto trabecular encontramos correlación positiva con estadio de Tanner ( $r = .554$ ,  $p = 0.05$ ) y correlación negativa con Tiempo uso de GC ( $r = - .706$ ,  $p = 0.015$ ), peso ( $r = - .640$ ,  $p = 0.046$ ), centila del diámetro de cintura ( $r = - .636$ ,  $p = 0.035$ ),

Colesterol de LDL ( $r = - .646$ ,  $p = 0.044$ ), 25 OH vitamina D ( $r = - .640$ ,  $p = 0.046$ ). (Cuadro 22)

### **Densidad mineral ósea baja (PZ < | -2 |**

De acuerdo con los parámetros de la ISCD la DMO baja correlacionó con talla baja en las tres regiones. Con bajo peso, tiempo y dosis acumulada de glucocorticoides, en esqueleto cortical y trabecular. En esqueleto cortical encontramos correlación negativa con deficiencia o insuficiencia de vitamina D, calcio urinario, ingesta de calcio y relación calcio/fósforo en la dieta. En esqueleto trabecular encontramos correlación positiva con Tanner y negativa con pz de peso y de IMC, con centila de cintura y de presión arterial diastólica y con colesterol de LDL. En la densidad mineral ósea corporal total encontramos correlación con ingesta de calcio y relación calcio/fósforo en la dieta (Cuadro 24).

## DISCUSIÓN

La patogenésis, el diagnóstico y el tratamiento de la EAI son un reto para la medicina del siglo XXI<sup>50</sup>. Los avances alcanzados por la genómica, la proteómica y la imagenología iluminan nuestro entendimiento acerca de las comorbilidades de las EAI. Es relevante destacar que la tasa de mortalidad no es tan alta, como previamente se estimaba, con incremento en la esperanza de vida que da como consecuencia inmediata que los pacientes queden expuestos a los riesgos del envejecimiento.

La osteoporosis, es sin lugar a dudas, una de estas enfermedades asociadas que deben considerarse en el proceso salud-enfermedad, en su prevención, en su diagnóstico temprano y en el tratamiento oportuno, especialmente en la población pediátrica. Andrade<sup>51</sup> reporta que las pacientes adultas con dermatomiositis tienen una mayor prevalencia de osteoporosis en columna lumbar (20 vs. 3.8%,  $P = 0.007$ ) ( $OR = 6.25$ , 95% CI: 1.55–25.10;  $P = 0.007$ ). y en cuello femoral (27.5 vs 10.3%,  $p = 0.016$ ), y de fracturas (17.9 vs. 5.1%,  $P = 0.040$ ;  $OR = 3.92$ ; IC 95%:1.07–14.33) comparadas con población sana.

Este estudio, resalta importantes consideraciones sobre la valoración de la masa ósea y el metabolismo óseo en niños y adolescentes con enfermedades autoinmunes (EAI) en general, pero particularmente las asociadas con calcinosis distrófica, con un franco predominio de dermatomiositis juvenil (83.3 %). Es un estudio pionero en identificar las aportaciones al conocimiento del metabolismo óseo a través de la antropometría, la clínica, la bioquímica y la imagenología en población pediátrica mexicana.

Existe controversia en la literatura internacional sobre si la actividad de la enfermedad afecta la densidad mineral ósea. Castro et al.<sup>52</sup>, al evaluar la DMO en columna en niñas con dermatomiositis no encontró correlación con la actividad de la enfermedad. Alsufyani et al<sup>53</sup> y Hofbauer<sup>54</sup> tampoco encontraron correlación entre la actividad de la enfermedad en niños con

dermatomiositis, lupus y vasculitis sistémica. Nuestro estudio, es similar a **Stewart**<sup>55</sup> que encontró osteopenia en pacientes con dermatomiositis aún después de 3 a 8 años sin tratamiento con glucocorticoides (60 vs 80%). Nosotros demostramos que la baja reserva ósea en pacientes con EAI y calcinosis distrófica es frecuente, aún en los pacientes con enfermedad inactiva, pero es mayor si los pacientes continúan con tratamiento con glucocorticoides, (25% vs 71.5%, respectivamente) sin encontrar diferencia significativa ( $p=0.10$ ), en la ZDMO de columna ( $r = .540$ ,  $p = 0.08$ ) probablemente por el tamaño de la muestra, pero sí, en la Z de la DMO CT ( $p = 0.018$ ), asociada con marcadores de osteoformación bajos [fosfatasa alcalina total ( $p=0.042$ ) ( $r= .662$ ,  $p= 0.019$ ), osteocalcina ( $p = 0.06$ ) y, actividad de la enfermedad. La dislipidemia fue también más frecuente [triglicéridos ( $p = 0.028$ ) ( $r = 0.748$ ,  $p = 0.005$ ) y colesterol de VLDL ( $r = 0.740$ ,  $p = 0.009$ ) más altos)]. No hubo diferencias significativas en las variables demográficas, ni en los parámetros auxológicos o clínicos. Sin embargo, los pacientes con enfermedad activa tienden a tener menor pz de talla [ $r = .579$   $p = 0.079$ ]. Estos datos son similares a los encontrados por Rouster-Stevens et al<sup>56</sup> y no hubo diferencias significativas en la densidad mineral ósea en ninguna de las regiones estudiadas por el tipo de enfermedad autoinmune.

La prevalencia de densidad mineral ósea baja en niños con EAI es difícil de conocer, ya que diferentes estudios tienen diferentes puntos de corte ( $z < -1$ , otros  $z < -2$ ). La Sociedad Internacional de Densitometría Clínica definió la densidad mineral ósea baja como una puntuación zeta por debajo de  $-2$  en niños y adolescentes, en aras de estandarizar los datos clínicos. En este estudio demostramos que la prevalencia en nuestra población de baja reserva ósea coincide con las más altas reportadas en la literatura (38.7 al 70%) en población adulta y pediátrica (66.7-70%) **Regio et al.**<sup>57</sup> con enfermedad reumática autoinmune. Pereira<sup>58</sup> En el esqueleto trabecular el 54.4 % de los pacientes tiene alteraciones: el 27.2% con osteopenia y el 27.2 % con osteoporosis. Stewart y col., encontraron osteopenia en el 18% en sus pacientes. Rouster et al., reportan resultados similares, encontraron osteopenia en el 61% de sus pacientes en columna lumbar. De acuerdo con lo

reportado en la literatura la paciente con esclerosis sistémica tuvo mayor afectación en esqueleto trabecular<sup>59-61</sup>. En la literatura se ha reportado que el 6-33% de los pacientes con EAI presentan incidencia de fracturas vertebrales (Rodd y col<sup>62</sup> Huber<sup>63</sup> y col), clínicamente en nuestra serie no encontramos evidencia de ello, similar a lo reportado por Castro et al.

Otra particularidad, es el análisis de la densidad mineral ósea de acuerdo no sólo con la base de referencia del aparato, sino también de acuerdo con datos de población mexicana. La puntuación zeta de la densidad mineral ósea corporal total fue altamente correlacionada pero significativamente diferente ( $r = .577$ ,  $p = 0.049$ ), sin embargo, en columna lumbar no encontramos correlación ( $r = .315$ ,  $p = 0.3$ ). El análisis dual, nos permitió evidenciar errores diagnósticos potenciales y significativos y la importancia de analizar los resultados de acuerdo no solo con la edad sexo, sino también con el grupo étnico<sup>64</sup>: Si interpretamos utilizando la base de referencia del densitómetro subestimamos la población en riesgo en la densidad mineral ósea corporal total y sobreestimamos la presencia de osteoporosis en columna lumbar. con un riesgo relativo para las niñas de CT .778 [IC95% (.549 - 1.10),  $p = 0.10$ ]

En nuestro estudio el 72% de los pacientes tenían una reserva ósea anormal en esqueleto cortical, más alta que en esqueleto trabecular 54.4%, diferente a lo reportado por Vacca<sup>65</sup> (60.4% vs 72.9%) en pacientes con esclerosis sistémica (agregar las referencias) y, mayor afectación del lado dominante de cuerpo, probablemente relacionado con el estilo de vida ( vida sedentaria el 91%, bajo aporte de calcio  $1061.3 \pm 288.8$  mg/día, similar a lo reportado por Santiago<sup>66</sup> ( $1160 \pm 393.57$ ) y, de vitamina D, poca exposición al sol evidenciado por concentraciones séricas de vitamina D menores de 30 ng/mL en el 91.6% de la población, similar a lo reportado en al literatura en pacientes con esclerosis sistémica por Shinjo<sup>67</sup>, Vacca, Gambichler<sup>68</sup> y Ríos Fernández<sup>69</sup> y, potenciado por la enfermedad per sé, el tratamiento específico y probablemente por el proceso inflamatorio. Similar a lo reportado por Carbone<sup>70</sup> en la paciente con esclerodermia encontramos afectación



preponderante y exclusiva en todas las regiones de la cadera y en la densidad mineral ósea corporal total, sin afectación en esqueleto trabecular.

Rouster-Steven y col., reportan en niños al diagnóstico de dermatomiositis una relación ligando de RANKL/osteoprotegerina alta que habla de una expansión de osteoclastos y activación de la resorción, con una asociación inversa entre duración de la enfermedad no tratada y la PZ DMO de columna lumbar ( $R = .0.50$ ,  $P = 0.003$ ), nosotros encontramos que la densidad mineral ósea se asocia con alta tasa de remodelamiento óseo: marcadores de resorción más altos que los marcadores de formación, que potencialmente propicia falta de acreción ósea y por ende mayor reducción en la DMO durante la evolución de la enfermedad, lo que explica que el déficit sea mayor en los pacientes puberales tardíos y, confirma que estos pacientes están en riesgo de fracturas osteoporóticas futuras, y resalta lo primordial del diagnóstico temprano.

Debido a que nuestra población tenía talla y peso menor a la centila 25, el 75% y el 66.6% respectivamente, para edad y sexo calculamos la densidad volumétrica, que reduce el efecto del tamaño óseo sobre la masa ósea, así mismo estimamos la densidad volumétrica (DMA), ya que niños que son pequeños para su edad pueden tener DMO es más baja comparada con niños con talla normal o alta pero su DMA es idéntica.

Los factores asociados con baja reserva ósea a diferencia de lo reportado Castro et al y Stewart et al quienes no encontraron en niñas asociación con glucocorticoides y la DMO, nosotros si encontramos que el tratamiento con glucocorticoides disminuye la densidad mineral ósea,: tiempo de tratamiento con glucocorticoides [ columna ( $r = -.643$ ,  $p = .042$ ), cuello ( $r = -.612$ ,  $p = .046$ )], dosis acumulada de glucocorticoides [ columna ( $r = -.723$ ,  $p = .012$ ), (cuello  $r = -.426$ ,  $p = .19$ )], mayor edad, peso y talla bajos, y mayor tiempo de evolución, similar a lo reportado por de Andrade en pacientes adultas con dermatomiositis y por Alsufyane y Castro. De acuerdo con Santiago en niñas con dermatomiositis que la composición corporal modifica la DMA a través de mecanismos multifactoriales (estilo de vida, tratamiento con glucocorticoides, la

enfermedad per sé, etc). Observamos una asociación positiva entre la masa magra y negativa con la masa grasa y la DMA corporal total y la DMA en cuello femoral.

Similar a lo reportado por Santiago y Haugeberg et al encontramos a la administración de bolos de metilprednisolona como factor de riesgo para disminuir la DMA pero no sólo en cuello (22.2%) y en cadera total (21%), sino también en columna ( $r = - 1.0$ ,  $p < .000$ ) en niñas con dermatomiositis. En las pacientes con esclerodermia y con esclerosis sistémica los bolos de metilprednisolona sólo se asociaron con menor DMA en columna.

La importancia de esta tesis es evidente en el hecho de que permite la identificación de los pacientes con EAI con densidad mineral ósea disminuida, no sólo por edad y sexo, sino también por grupo étnico. Esto potencialmente puede prevenir el riesgo de fracturas osteoporóticas, lo cual implica costos tangibles e intangibles muy altos a mediano y largo plazo.

Aunado a lo anterior, es claro que la calcificación en los niños, es un componente esencial del crecimiento esquelético, en pacientes con enfermedades autoinmunes. El equilibrio finamente controlado se pierde y aparecen las calcificaciones ectópicas. Encontramos asociación de calcinosis y baja reserva ósea con factores de riesgo cardiovascular como es la dislipidemia altamente prevalente, así como, la composición corporal alterada, que obliga por los mecanismos fisiopatológicos comunes, a especular, en base a lo reportado por G. Marhaug et al.<sup>71</sup>, que la presencia de calcinosis puede predecir mayor riesgo para el desarrollo futuro de morbilidad cardiovascular en niños y adolescentes con enfermedad autoinmune.

Por lo tanto, proponemos que se realice el seguimiento de los pacientes por un equipo transfuncional que evalúe integralmente a los pacientes, que proponga un programa supervisado de cambio terapéutico de estilo de vida: plan de alimentación y de ejercicio, para mejorar la capacidad física en particular y la calidad de vida en general de los pacientes (Omori y col)<sup>72</sup>, e implementar un abordaje diagnóstico temprano del riesgo potencial futuro de osteoporosis-

ateroesclerosis, para ofrecer tratamiento oportuno, con evaluaciones periódicas, para aprovechar esta ventana de tiempo, que tenemos los pediatras de realizar prevención primaria óptima, y de esta manera, cumpliríamos con las recomendaciones emitidas por distintas entidades internacionales como son: American College of Rheumatology , Department of Veterans Affairs Medical Centers, Dutch Society of Rheumatology, Royal College of Physicians.

La principal limitación del estudio es el tamaño de la muestra, y por ende, nuestra capacidad para generalizar nuestros hallazgos, sin embargo, nos sitúa en la realidad sobre la necesidad de estudios prospectivos longitudinales para evaluar la salud ósea y los potenciales factores que la pueden modificar desde el momento del diagnóstico y durante el seguimiento de los pacientes con EAI en general, pero sobre todo si existe calcinosis distrófica, aun si la enfermedad se encuentra inactiva.

Este estudio tiene como perspectiva crear guías diagnósticas y terapéuticas efectivas para el seguimiento de los pacientes pediátricos con EAI.

## CONCLUSIONES

La prevalencia de baja reserva ósea es alta [osteopenia (PZ DMO – 1 a - 2.49) y osteoporosis ((PZ DMO < |-2.5 |))] y se asocia con alta tasa de remodelamiento óseo. En esqueleto cortical en cuello femoral tiene baja reserva ósea el 72.2%: osteopenia en el 18.1 % y osteoporosis en el 54.54% de los pacientes. Sorprendentemente encontramos mayor afectación del esqueleto cortical del lado dominante del cuerpo en cuello derecho (91.7% vs 72.7%); en cadera total no dominante (80%), la prevalencia de osteopenia fue del 50%, encontramos osteoporosis en el 20% e hiperdensidad en el 10% de los pacientes. En esqueleto trabecular en el 54.2% y en la DMO corporal total el 30% de los pacientes, tomando en cuenta la base de datos del densitómetro, que subestima la población en riesgo al interpretar la DMO en base a la población mexicana aumenta la prevalencia al 50% en la DMO corporal total, pero en esqueleto trabecular tiene una alta concordancia (54.2%) en la identificación de baja reserva ósea pero sobreestima la prevalencia de osteoporosis 25 % vs 8.3%.

La prevalencia de DMO baja (PZ DMO < |-2 |) de acuerdo con los parámetros de la ISCD, en esqueleto trabecular, tomando la base de referencia del densitómetro, el 30% de los pacientes tiene DMO baja y se incrementa al 40% si se analiza en base a población mexicana, el comportamiento en la DMO corporal total es similar (20% vs 40%, respectivamente). En cuello de fémur el 66.6% de los pacientes tiene DMO baja y el 80% en cadera total.

La dosis acumulada de glucocorticoides, la talla baja y la hipocalciuria son los factores asociados con significancia estadística con baja reserva ósea en las tres regiones: corporal total, cuello femoral, cadera y columna.

La prevalencia de deficiencia o insuficiencia de vitamina D fue alta (90.9%) y se asoció con baja reserva ósea en esqueleto trabecular.

La densidad mineral ósea tendió a ser menor en los pacientes puberales, con mayor tiempo de evolución, sobre todo en esqueleto cortical.

Existe alta prevalencia de dislipidemia acompañado de peso bajo (33.3%) o de sobrepeso (33.3%) asociado con baja reserva ósea, sobre todo en esqueleto trabecular y mayor grosor de la íntima.

La ingesta baja de calcio y de vitamina D acompañada de alta ingesta de hidratos de carbono simples en la alimentación se asoció con baja reserva ósea.

Concluimos que los pacientes con EAI y calcinosis distrófica constituyen un grupo de alto riesgo para desarrollar osteoporosis-aterosclerosis, por lo que se justifica incluir dentro del abordaje diagnóstico inicial la valoración de la salud ósea y la búsqueda intencionada de factores de riesgo cardiovasculares, con el fin de elaborar estrategias para modificar estilo de vida y decidir la intervención terapéutica óptima para cada paciente, para disminuir la presentación futura de fracturas o de eventos cardiovasculares a edades tempranas.

ENFERMEDAD	NIÑAS	NIÑOS	TOTAL
Dermatomiositis	8	2	10
Esclerodermia	1	0	1
Esclerosis sistémica	1	0	1
p	0.021		
Total	10	2	12

**Cuadro 1. Distribución de la población de acuerdo con enfermedad autoinmune y género.** Franco predominio de niñas con dermatomiositis.

GÉNERO	FEMENINO	MASCULINO	TOTAL	p
Edad actual (años)*	11.80 ± 2.56	6.61 ± 2.24	10.93 ± 3.14	0.025
Talla pie (cm)**	144.00 (120.00-149.00)	139.30 (109.00-149.00)	139.30 (109.00-149.00)	0.05
Talla decúbito (cm)**	142.65 (121.00-150.10)	120.55 (110.00 -131.10)	138.65 (110.00- 150.10)	0.05
Segmento superior (cm)**	69.55 (58.7-74.8)	60.70 (56.60-64.80)	66.50 [(56.60-74.80)	0.15
Segmento inferior (cm)**	74.55 (62.30-78.30)	59.85 (53.40 - 66.30)	72.00 (53.40 – 78.30)	0.29
Brazada (cm)**	137.15(115.00–151.00)	120.25 (107.60-132.90)	135.35 (107.60-151.00)	0.08
Relación de segmentos (SS/SI)	0.92 (0.80-1.06)	1.01 (0.97-1.05)	0.94(0.80-1.06)	0.18
Brazada – talla (cm)	0.20 (-10.90 a 6.00)	0.70 (-1.40 a 2.80)	0.20 (-10.90 a 6.00)	0.61

**Cuadro 2. Características demográficas y auxológicas de acuerdo con género.** Las niñas tienen mayor edad que los niños. La proporción de segmentos es la esperada para la edad y sexo.\*Los resultados se expresan en promedio ± desviación estándar. \*\*Los resultados se expresan en mediana (mínimo-máximo)

GÉNERO	FEMENINO	MASCULINO	TOTAL	p
Edad menarca (años)	12.00 (10.00- 13.06)		12.00 (10-13)	
Tanner	3.00 (1-4)	1	2.00 (1-4)	0.14
Z talla (d.e)	-1.37(-2.77 a 0.51)	-0.02 (-0.21 a 0.16)	-1.22 (-2.77 a 0.51)	0.07
Peso (kg)	35.87(17.00-49.30)	24.85 (17.10 – 32.60)	32.57 (17.00-49.30)	0.28
Z peso (d.e.)	-1.89 (-4.46 a 1.03)	0.59 (-0.72-a 1.90)	-1.07 (-4.46 a 1.90)	0.19
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	17.50 (11.80-23.60)	16.85 (14.4-19.30)	17.50 (11.80-23.60)	0.79
Z IMC (d.e)	-0.70 (-3.90 a 1-14)	0.22 (-0.97 a 1.41)	-0.70 (-3.90 a 1.41)	0.39
Cintura (cm)*	65.6 (49.1-80.2)	62.3 (52.3 -74.3)	65.6 (49.1-80.2)	0.70
Centila de cintura	42.5 (3-95)	60 (25-95)	42.5 (3-95)	
Cadera (cm)	73.3 ( 51.2-83.3)	63.9 (52.7-75.1)	72.3 (51.2-83.3)	0.18
Relación cintura cadera	0.95 (0.85-1.01)	0.985 (0.98-0.99)	0.955(0.85-1.01)	

**Cuadro 3. Características puberales y auxológicas de acuerdo con género.** Los niños tienen menor afectación en talla y peso que las niñas, pero también son prepuberales. Los resultados se expresan en mediana (mínimo-máximo)



	Sexo	Edad al Dx. (años)	Tiempo de evolución (años)	Tiempo de uso de GCC (meses)	DTA GCC (mg/kg)	Número de bolos de MPD	DTA bolos de MPD (mg/kg)	Medicamentos
Dermatomiositis	F	11.0	4.0	50	1559.9	0		IMURAN
	M	4.0	0.6	8	781.5	0		PDN, MFO y PQL
	F	5.0	10.0	120	4571.4	0		PDN, MFO y PQL
	F	7.0	2.2	27	1590.6	0		PDN, MFO
	M	2.0	6.0	28	591.1	0		PQL, MTX
	F	5.0	5.0	30	5768.3	0		PQL
	F	6.0	4.3	24	508.9	0		MTX
	F	11.3	0.3	1	36.0	0		PDN, PQL
	F	9.0	2.8	24	1299.3	5	470	PDN
	F	9.2	0.6	8	1008.6	2	216	PDN, MFO
Esclerodermia	1	4.0	4.0	24	1563.6	0		PDN, MTX
Esclerosis sistémica	1	7.0	8.3	63	3788.0	2	190	MTX

**Cuadro 4. Características clínicas individuales de los pacientes de acuerdo con el diagnóstico de enfermedad autoinmune.** Dx = diagnóstico, F= Femenino, M= Masculino, GCC= Glucocorticoides, DTA= Dosis total acumulada, MPD= Metilprednisolona, PDN= Prednisona, MFO= Metilfenidato, PQL= Plaquenil, MTX= Metotrexate.

Diagnóstico	Edad Dx EAI (años)*	Evolución (años)**	Tiempo de uso de GCC (meses)**	DTA GCC acumulada (mg/Kg)**
Dermatomiositis	6.98 ± 3.08	3.42(0.05-9.00)	27.5 (1-120)	1149.03(36-5768.3)
Esclerodermia	4.00	4.00	24	1563.64
Esclerosis sistémica	7.00	8.3	63	1188.37
TODOS	6.73 ± 2.91	4.00 (0.05-10)	27.5 (1-120)	1424.13(36-5768.3)
p	0.66	ns	ns	ns

**Cuadro 5. Características clínicas de acuerdo con diagnóstico de EAI.** Dx.= Diagnóstico, EAI= Enfermedad autoinmune, GCC= Glucocorticoides, DTA= Dosis total acumulada. Los resultados se expresan en \*promedio ± desviación estándar o en \*\*mediana (mínimo-máximo).

Actividad	Edad (años)**	Edad Menarca (años) *	Talla (cm) *	Z Score talla* (d.e.)	Peso (kg) *	Z score peso* (d.e.)	IMC* (kg/m <sup>2</sup> )	Z IMC * (d.e.)	Tanner **
NO	10.0 (8.1 – 15.1)	11.6 ± 1.5	137.5 ± 13.0	-0.5 ± 1.0	34.0 ± 11.9	-0.2 ± 1.8	17.7 ± 3.8	-0.2 ± 1.6	3.0 (1-4)
SI	11.7 (5.0 - 15.5)	12.5 ± 0.7	134.7 ± 14.7	-1.7 ± 0.9	32.8 ± 12.4	-1.8 ± 1.9	17.4 ± 4.1	-1.2 ± 1.7	1 (1-4)
TOTAL	10.8 (5.0 – 15.5)	12.0 ± 1.2	135.7 ± 13.5	-1.2 ± 1.1	33.3 ± 11.7	-1.1 ± 2.0	17.5 ± 3.95	-0.7 ± 1.7	1.5 (1-4)
p	0.7	0.5	0.7	0.0	0.8	0.2	0.9	0.6	0.6

**Cuadro 6 . Parámetros auxológicos de acuerdo con actividad de la enfermedad (tratamiento actual con prednisona).** IMC= Índice de masa corporal. Los resultados se expresan en \*promedio ± desviación estándar o en \*\*mediana (mínimo-máximo).

EAI(n)	DMT (10)	ECD (1)	ES(1)	Todos	p
DMO CT (g/cm <sup>2</sup> )	0.865±0.08	1.011	0.920	0.881± 0.09	0.30
DMA CT (g/cm <sup>3</sup> )	.753 (.569-.855)	1.06	.749	.781 (.569-1.060))	.11
Z CT (d.e.)	-0.7 (-1.6 a -0.2))	2.10	-2.10	-0.7 (-2.1 a 2.1)	0.019
DMO L1-L4 (g/cm <sup>2</sup> )	0.797 (0.427-0.823)	0.637	0.749	0.778 (0.427-0.823)	0.88
DMA L1L4 (g/cm <sup>3</sup> )	.119 (.065-.147)	.120	.213	.125 (.065-.213)	.86
Z L1-L4 (d.e.)	-1.1 (-3.3 a -0.3))	-0.60	-3.7	-1.1 (-3.7 a -0.3)	0.34
DMO CUELLO (g/cm <sup>2</sup> )	0.698 (0.360- 1.451)	0.126	0.568	0.672 (0.126-1.451)	0.17
DMA CUELLO(g/cm <sup>3</sup> )	.407 (.097-.454)	.159	.286	.341 (.097-.454)	.22
DMO WARDS (g/cm <sup>2</sup> )	0.725 (0.334-1.544)	0.073	0.494	0.659 (0.073- 1.544)	0.17
CMO (g)	3.3 (2.8-4.8)	4.34	4.1	3.3(2.8-4.8)	0.24

**Cuadro 7. Densidad mineral ósea de acuerdo con enfermedad autoinmune.** DMT= Dermatomiositis, ECD= Esclerodermia, ES= Esclerosis sistémica, DMO= Densidad mineral ósea, CT= Corporal total, DAM = densidad mineral aparente, CMO= Contenido mineral óseo. Los resultados se expresan en promedio ± desviación estándar o en mediana (mínimo-máximo).

<b>Sexo</b>	<b>Femenino</b>	<b>Masculino</b>	<b>Todos</b>	<b>p</b>
<b>DMO CT (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0.91 (0.75-1.01)	0.77 (0.73 - 0.82)	0.90 (0.73 - 1.01)	<b>0.0</b>
<b>Z score CT</b>	-0.7 (-2.1 a 2.1)	-0.5 (-0.7 a -0.3)	-0.7 (-2.1 a 2.1)	<b>0.9</b>
<b>DMO L1-L4 (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0.79 (0.42 - 0.82)	0.52 (0.47 - 0.58)	0.77 (0.42-0.82)	<b>0.0</b>
<b>Z score L1-L4</b>	-0.8 (-3.7 a -0.3)	-1.3 (-1.6 a -1.1)	-1.1 (-3.7 a -0.3)	<b>0.8</b>
<b>DMO CUELLO DER. (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0.69 (0.12-1.45)	0.55 (0.52 - 0.59)	0.67 (0.12-1.45)	<b>0.5</b>
<b>DMO WARDS DER. (g/cm<sup>2</sup>)</b>	0.72 (0.07-1.54)	0.53 (0.46 - 0.60)	0.65 (0.07- 1.54)	<b>0.5</b>
<b>CMO (g)</b>	<b>3.4 (2.8-4.8)</b>	<b>3.2 (3.2 - 3.3)</b>	<b>3.3 (2.8 - 4.8)</b>	<b>0.4</b>

**Cuadro 8. Densidad mineral ósea de acuerdo con el sexo.** Encontramos diferencias límite (p = 0.06) en la DMO corporal total y en columna. DMO= Densidad mineral ósea, CT= Corporal total, CMO= Contenido mineral óseo. Los resultados se expresan en mediana (mínimo-máximo).

	CORPORAL TOTAL n(%)		COLUMNA (L1-L4) n(%)	
	FEMENINO	MASCULINO	FEMENINO	MASCULINO
<b>NORMAL</b>	7 (70)	2 (100)	5 (50)	-
<b>OSTEOPENIA</b>	2 (20)	-	1 (10)	2 (100)
<b>OSTEOPOROSIS</b>	-	-	3 (30)	-
<b>HIPERDENSIDAD</b>	1 (10)	-	-	-

**Cuadro 9. Diagnóstico de reserva ósea corporal total y en columna de acuerdo con sexo.** Sólo el 44% de las niñas en columna tiene baja reserva ósea versus el 100 % de los niños, pero con alta prevalencia de osteoporosis (33%) [OR778 [IC95% (.549 - 1.10), p = 0.10]. Normal (PZ DMO  $\pm$  1), osteopenia (PZ DMO  $-$  1 a  $-$  2.49) y osteoporosis ((PZ DMO  $<$   $-$ 2.5 | )]

	CUELLO IZQUIERDO n(%)		CUELLO DERECHO n(%)	
	FEMENINO	MASCULINO	FEMENINO	MASCULINO
NORMAL	2 (20)	1 (50)	1 (10)	-
OSTEOPENIA	2 (20)	-	1 (10)	2 (100)
OSTEOPOROSIS	6 (60)	-	7 (70)	-
HIPERDENSIDAD			1 (10)	-

**Cuadro 10. Diagnóstico de reserva ósea en cuello femoral de acuerdo con sexo.** Encontramos mayor afectación en lado dominante del cuerpo. Las niñas tienen una alta prevalencia de osteoporosis que los niños (70 % vs 0%) ( $p = 0.07$ ). Normal (PZ DMO  $\pm 1$ ), osteopenia (PZ DMO  $- 1$  a  $- 2.49$ ) y osteoporosis (PZ DMO  $< -2.5$ )]

	CADERA IZQUIERDA n(%)		CADERA DERECHA n(%)	
	FEMENINO	MASCULINO	FEMENINO	MASCULINO
NORMAL	2 (20)	-	3 (30)	2 (100)
OSTEOPENIA	4 (40)	1 (50)	1 (10)	-
OSTEOPOROSIS	2 (20)	-	5 (50)	-
HIPERDENSIDAD	1 (10)		1 (10)	-

**Cuadro 11. Diagnóstico de reserva ósea en cadera total de acuerdo con sexo.** Encontramos mayor afectación en lado no dominante del cuerpo. Las niñas tienen mayor frecuencia de baja reserva ósea. Normal (PZ DMO  $\pm 1$ ), osteopenia (PZ DMO  $- 1$  a  $- 2.49$ ) y osteoporosis ((PZ DMO  $< -2.5$  | ])



DMA	columna		Corporal total		Cuello femoral	
	r	p	r	p	r	p
edad	.718	.013				
Tanner	.526	.096				
PZ talla			-.783	.013		
PZ Peso			-.685	.029		
PZ IMC			-.855	.002		
PC cintura			-.714	.014		
Masa total			-.845	.001	.518	.10
Magro			.809	.003		
Grasa	.536	.089	-.791	.004		
Androide			-.708	.015	.560	.073
Ginecoide			.509	.10	-.691	.019
CMO					.633	.036
Bolos de MPD	-.581	.061				
Dosis bolos MPS	1	< .000				
Calcio					.570	.067
Fósforo	-.862	.003				
25 OH vitamina D					.661	.038
Osteocalcina	-.709	.015				
PTH						
DPD	-.667	.050				
Ca urinario			-.651	.03		
Vitamina D dieta	-.586	.097				

Cuadro 12. Correlación de Spearman entre la Densidad volumétrica DMA en tres regiones y las variables clínicas y bioquímicas.

	RESERVA OSEA L1-L4		p
	NORMAL	BAJA	
PZ DMO L1L4	- 0.5 (-0.5 a -0.5)	-1.65 (-3.7 a -1.1)	0.05
Edad actual (años)	9.5 ± 2.5	13.5 ± 3.0	0.07
Edad al diagnóstico	6.5 ± 2.5	7.5 ± 2.4	ns
Tiempo de Evolución (meses)	2.6 ± 2.2	6.1 ± 3.6	0.07
Tanner M/G	1 (1-3)	4 (1-4)	0.05

Cuadro 13. Parámetros clínicos de acuerdo con la reserva ósea en columna L1-L4. Los resultados se expresan en promedio ± desviación estándar o en mediana (mínimo-máximo).

	RESERVA OSEA CUELLO DE FÉMUR		p
	NORMAL	BAJA	
PZ DMO cuello	-0.5 (-0.5 a -0.5)	-2.5 (-2.5 a -1.5)	0.000
Edad actual (años)	8.7 ± 3.2	12.0 ± 2.8	ns
Edad al diagnóstico	5.05 ± 1.01	7.9 ± 2.6	ns
Tiempo de Evolución (meses)	3.3 ± 2.3	4.0 ± 3.4	ns
Tanner M/G	3 (1-3)	2 (1-4)	ns

**Cuadro 14. Parámetros clínicos de acuerdo con la reserva ósea en cuello femoral.** Los resultados se expresan en promedio ± desviación estándar o en mediana (mínimo-máximo). GC glucocorticoides.

	actividad		P
	NO	SÍ	
n	5	7	
PZ DMO CT (d.e)	- 0,550 (-1.1 a -0.5)	--0.800 (-2.1 a -0.3))	<b>0.022</b>
PZ CUELLO IZQ (d.e)	-1,500 (-2.5 a -0.5)	-2.5 (-2.5 a -2.5)	.532
PZ CUELLO DER (d.e)	-1.5 (-2.5 a 2.5)	-2.5 (-2.5 a -1.5)	.171
PZ CADERA IZQ (d.e)	- 0.75 (-2 a 2)	-1.75 (-2 a 0)	.278
PZ CADERA DER (d.e)	- 0.5 (- 2.5 a 2.5)	-1.5 (-2.5 a - 0.5)	.391
PZ L1L4 (d.e)	- 0,50 (-2 a 0)	-1.6 (-3.7 a -0.3)	<b>0.10</b>
Edad actual (años)	10.0 (8.1 – 15.1)	11.7 (5.0 - 15.5)	.465
Edad al diagnóstico (años)	5 (2-11)	6.54 (2-11)	0.167
Tiempo de Evolución (meses)	4.33 (4-6)	4 (0.05-10)	.222
Tanner M/G	3 (1-4)	1 (1-4)	0.662
Tiempo uso de GC (meses)	28,0 (24-50)	27,0 (1-120)	0.807
Dosis acumulada de GC (g/Kg de peso)	1559,9 (509.0-5768.3)	1289,370 (36-4571,4)	0.935
25 OH Vitamina D	20 (17.1-28.4)	18.55 (9.5-50)	.066
OSTEOCALCINA UI	40.9 (18.4-84.2)	11.5 (2-53.5)	<b>.062</b>
Fosfatasa alcalina (UI)	224.0 ± 81.98	129.0 ± 33.6	<b>0.019</b>
PTH (pg/ml)	52.9 (16.5 -290)	39.7 (14.3-117)	.202
DPD (nM/mMcr)	34.3 (13.8-90.7)	21 (13.7-84)	.530
Ca urinario (mg/dl)	8.8 (3.6-91)	2 (1.5-12.2)	<b>0.060</b>
Relación Ca/Cr	.07 (.04-14)	0.07 (0.02-0.2)	0.683
Colesterol total (mg/dl)	144,4 ± 28.75	149.0 ± 46.6	0.193
LDL colesterol (mg/dl)	76.7 (58.5-117.0)	78.3 (5.9-141.3)	0.85
HDL colesterol (mg/dl)	42.7 (26.0-45.7)	31,85 (26.5-65.7)	0.46
VLDL Colesterol (mg/dl)	20.8 (17.4-25.6)	50.7 (19.6-72.6)	<b>0.045</b>
No HDL Colesterol (mg/dl)	102.3 (85.0-138.2)	133.5 (77.5-190.5)	0.20
Triglicéridos (mg/dl)	104 (87-128)	255 (90-363)	<b>0.028</b>
Relación Ca/P dieta	0.83 (0.53-1.10)	0.73 (0.62-0.83)	0.66
Vitamina D dieta	25.1 (0-79)	14.2 (0-17)	<b>0.094</b>

Cuadro. 15. Comportamiento de la densidad mineral ósea de acuerdo con actividad de la enfermedad. CT corporal total, GC glucocorticoides

	RESERVA ÓSEA DE COLUMNA L1-L4		P
	NORMAL	BAJA	
<b>PZ talla</b>	-0.9 (-1.5 a 0.5)	-2.5 (-2.8 a -0.8)	0.036
<b>PZ peso</b>	-0.1 ± 1.2	-3.3 ± 1.1	0.036
<b>PZ IMC</b>	-0.1 ± 1.0	-1.48 ± 2.1	ns
<b>PC cintura</b>	62.0 ± 24.6	34.5 ± 35.2	0.032
<b>Cintura/cadera</b>	0.9 (0.9 a 1.0)	0.94 (0.85 a 0.99)	ns
<b>CMO (g)</b>	3.4 ± 0.6	3.8 ± 0.75	ns
<b>Grasa %</b>	26 (22 a 58)	33 (26 a 90)	ns
<b>Magro (%)</b>	74 (62 a 78)	74 (67 a 85)	ns
<b>Androide</b>	0.46 (0.20 a 0.61)	0.49 (0.27 a 0.58)	ns
<b>Ginecoide</b>	0.36 (0.31 a 0.56)	0.39 (0.25 a 0.45)	ns

**CUADRO 16. Composición corporal por DXA en niñas de acuerdo con reserva ósea en columna L1-L4.** CMO contenido mineral óseo. Los resultados se expresan en promedio ± desviación estándar o en mediana (mínimo-máximo).

	RESERVA OSEA CUELLO DE FEMUR		p
	NORMAL	BAJA	
<b>PZ talla</b>	-0.3 (-1.2 a 0.5)	-1.5 (-2.8 a -0.8)	0.041
<b>PZ peso</b>	-0.7 ± 2.4	-1.73 ± 1.9	ns
<b>PZ IMC</b>	-0.6 ± 2.5	-1.0 ± 1.69	ns
<b>PC cintura</b>	45.0 ± 49.4	46.0 ± 31.1	ns
<b>Cintura/cadera</b>	0.95 (0.94 a 0.97)	0.95 (0.85 a 1.01)	ns
<b>CMO (g)</b>	3.3 ± 0.00	3.6 ± 0.69	ns
<b>Grasa %</b>	26 (26 a 26)	33 (22 a 96)	ns
<b>Magro (%)</b>	74 (74 a 74)	74 (62 a 85)	ns
<b>Androide</b>	0.37 (0.13 a 0.61)	0.46 (0.20 a 0.57)	0.06
<b>Ginecoide</b>	0.50 (0.31 a 0.70)	0.38 (0.25 a 0.56)	ns

**CUADRO 17 Composición corporal por DXA en niñas en de acuerdo con reserva ósea en cuello.** CMO contenido mineral óseo . Los resultados se expresan en promedio ± desviación estándar o en mediana (mínimo-máximo).

	RESERVA ÓSEA L1-L4		p
	NORMAL	BAJA	
<b>PZ DMO L1L4</b>	- 0.5 (-0.5 a -0.5)	-1.65 (-3.7 a -1.1)	0.05
<b>Calcio (mg/dL)</b>	9.3 ± 0.3	9.4 ± 0.21	ns
<b>Fósforo (mg/dl)</b>	4.8 ± 0.6	4.9 ± 0.72	ns
<b>Magnesio (mg/dl)</b>	2.04 ± 0.1	2.04 ± 0.08	ns
<b>Fosfatasa alcalina total (U/l)</b>	184.5 ± 92.2	138 ± 33.2	ns
<b>25 OH Vitamina D (ng/ml)</b>	18.7 (12.0 a 50.0)	23.2 (9.5 a 26.0)	0.06
<b>PTH (pg/ml)</b>	39.7 (14.3 a 290.0)	42.5 (19.0 a 70.5)	ns
<b>Osteocalcina (ng/ml)</b>	25.8 ± 23.1	25.4 ± 19.00	ns
<b>Ca urinario (mg/dl)</b>	8.8 (2.0 a 91.0)	2.0 (1.5 a 6.6)	0.042
<b>Ca/Cr urinaria</b>	0.08 ± 0.06	0.07 ± 0.05	ns
<b>DPD (nM/mMcreat)</b>	24.1 ± 8.43	33.5 ± 33.8	ns

**Cuadro 18. Marcadores de Remodelamiento óseo y hormonas calcitrópicas de acuerdo con la reserva ósea en columna lumbar L1-L4.** Los resultados se expresan en promedio ± desviación estándar o en mediana (mínimo-máximo).

EAI	Dermatomiositis	Esclerodermia	Esclerosis Sistémica	Todos	p
Calcio mg/dL	9.35 ± 0.23	9.70	9.70	9.41 ± 0.25	0.22
Fósforo mg/dL	4.75 (4.00-6.01)	5.40	4.60	4.75 (4.00-6.01)	0.73
Magnesio mg/dL	2.05 ± 0.16	2.2	2.00	2.06 ± 0.15	0.67
Fosfatasa Alcalina UI	146.50 (81.00-333.00)	240.00	111.00	146.50 (81.00-333.00)	0.50
Osteocalcina ng/mL	30.95 ± 24.70	21.70	11.50	28.56 ± 23.14	0.73
Ca/Cru	0.70 (0.02-0.20)	0.10	0.02	0.070 (0.02-0.20)	0.53
DPD/Cr nM/mMcr	21.00 (13.70-84.00)	34.30	21.70	21.10 (13.7-84.00)	0.92
25(OH)D ng/mL	21.80 (12.00-50.00)	20.40	9.50	20.40 (9.50-50.00)	0.51
PTH pg/mL	44.70 (14.30-117.00)	290.00	40.4	44.70 (14.30-290.00)	0.00

**Cuadro 19. Marcadores de Remodelamiento óseo y hormonas calciotrópicas de acuerdo con la enfermedad autoinmune.** Los resultados se expresan en promedio ± desviación estándar o en mediana (mínimo-máximo).



	RESERVA OSEA EN COLUMNA (L1-L4)		p
	NORMAL	BAJA	
Calorías/día	1925.8 (144.4 a 2104.2)	1839.0 (1726.1 a 2202.4)	ns
CHO totales %	54.4 ± 7.2	50.8 ± 7.8	ns
CHO simples %	27.6 ± 3.6	33.9 ± 6.9	
CHO complejos %	26.7 ± 6.33	16.8 ± 5.2	<b>0.05</b>
Fibra (g)	12.1 ± 2.2	10.6 ± 6.5	ns
Proteínas totales %	16.2 ± 1.7	17.1 ± 2.0	ns
Proteínas vegetales %	4.0 ± 0.5	2.6 ± 1.2	<b>0.08</b>
Grasas totales %	30.3 ± 5.42	32.2 ± 6.4	ns
Relación polinsaturadas/saturadas	0.76 ± 0.12	0.62 ± 0.07	ns
Colesterol total (mg)	289.6 ± 74.0	275.1 ± 93.6	ns
Calcio (mg)	893.9 (780.6 a 1519.0)	952.1 (903.2 a 1063.8)	ns
Fósforo (mg)	1479.4 ± 234.1	1314 ± 215.1	ns
Vitamina D (mg)	13.0 ± 10.6	25.0 ± 30.9	ns
Relación calcio/fósforo	<b>0.68 (0.53 a 0.85)</b>	<b>0.73 (0.63 a 0.98)</b>	ns

**CUADRO 20. Características de la alimentación de acuerdo con reserva ósea en columna (L1-L4).**  
 Los resultados se expresan en promedio ± desviación estándar o en mediana (mínimo-máximo). CHO= Carbohidratos.

	RESERVA OSEA EN CUELLO FEMORAL		P
	NORMAL	BAJA	
Calorías/día	2098.2 (1726.1 a 2104.2)	1925.8 (1744.4 a 2202.4)	ns
CHO totales %	48.2 ± 10.1	54.8 ± 5.6	0.024
CHO simples %	24.7 ± 1.2	31.2 ± 3.2	0.052
CHO complejos %	23.5 ± 9.7	23.6 ± 7.5	ns
Fibra (g)	10.8 ± 5.3	12.3 ± 5.2	ns
Proteínas totales %	17.1 ± 2.5	16.1 ± 1.9	ns
Proteínas vegetales %	3.1 ± 1.4	3.7 ± 1.1	ns
Grasas totales %	34.8 ± 8.6	29.6 ± 3.6	ns
Relación polinsaturadas/saturadas	0.66 ± 0.12	0.69 ± 0.13	0.06
Colesterol total (mg)	274.6 ± 88.9	302.0 ± 53	ns
Calcio (mg)	1519 (1063 a 1643)	924 (780 a 1017)	0.024
Fósforo (mg)	1577.5 ± 175.5	1380.8 ± 125.6	0.05
Vitamina D (mg)	24.6 ± 7.6	9.4 ± 7.7	0.048
Relación calcio/fósforo	0.85 (0.73 a 1.11)	0.63 (0.53 a 0.82)	0.09

**CUADRO 21. Características de la alimentación de acuerdo con reserva ósea en cuello.**  
 Los resultados se expresan en promedio ± desviación estándar o en mediana (mínimo-máximo).  
 CHO= Carbohidratos.

	RESERVA OSEA CUELLO DE FÉMUR		p
	NORMAL	BAJA	
CCD proximal (mm)	0.04 ± 0.01	0.03 ± 0.00	ns
CCD Media (mm)	0.04 ± 0.05	0.03 ± 0.00	0.024
CCD distal (mm)	0.04 ± 0.05	0.03 ± 0.00	0.074
Glucosa (mg/dl)	83.0 ± 6.2	82.6 ± 6.9	ns
Colesterol total (mg/dl)	125.6 ± 16.8	176.8 ± 43.4	0.048
Colesterol HDL (mg/dl)	32.6 ± 8.8	39.6 ± 43.4	ns
Colesterol LDL (mg/dl)	60.8 ± 2.6	92.7 ± 30.7	ns
Colesterol de no HDL (mg/dl)	95.6 ± 17.0	134.2 ± 41.0	ns
Colesterol VLDL (mg/dl)	32.2 ± 16.4	41.5 ± 21.8	ns
Triglicéridos (mg/dl)	161.0 ± 82.0	217.7 ± 107	ns

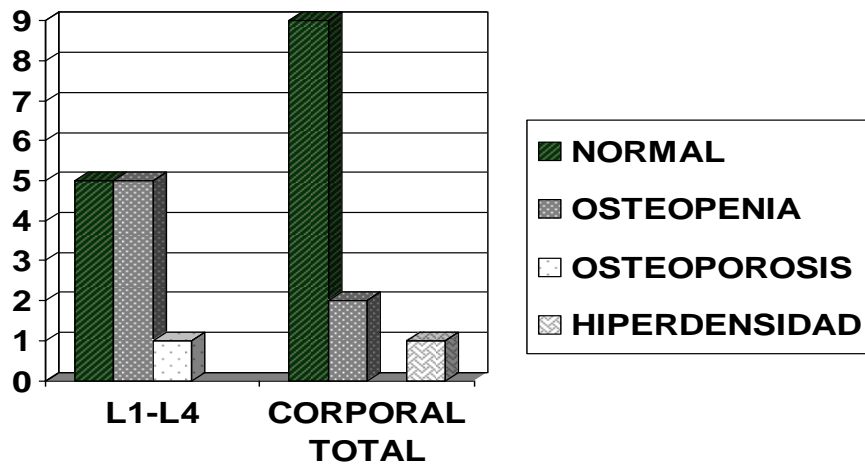
**CUADRO 22. Factores cardiovasculares de acuerdo con reserva ósea en cuello.** Los resultados se expresan en promedio ± desviación estándar o en mediana (mínimo-máximo). CCD= Carótida común derecha.

	<b>Cuello</b>	<b>Columna</b>
<b>Gesta</b>	r = .635, p = 0.027	
<b>PZ talla</b>	r = - .605, p = 0.037	r = - .822, p = 0.001
<b>PZ Peso</b>		r = - .640, p = 0.046
<b>PC cintura</b>		r = - .636, p = 0.035
<b>Tanner Mamario/Genital</b>		r = .554, p = 0.05
<b>PC TAD</b>	r = - .754, p = 0.012	
<b>Tiempo uso de GC (meses)</b>		r = - .706, p = 0.015
<b>Dosis acumulada de GC (g/Kg de peso)</b>	r = - .628, p = 0.029	r = - .777, p = 0.005
<b>Colesterol HDL (mg/dl)</b>	r = .725, p = 0.027	
<b>Colesterol LDL (mg/dl)</b>		r = - .646, p = 0.044
<b>25 OH vitamina D (ng/ml)</b>		r = - .640, p = 0.046
<b>Osteocalcina ng/ml)</b>	r = - .710, p = 0.014	
<b>Ca urinario (mg)</b>	r = - .725, p = 0.027	r = - .663, p = 0.026
<b>CCDM</b>	r = - .810, p = 0.003	

**Cuadro 23. Correlación de Spearrman con factores asociados con reserva ósea baja .**  
Normal (PZ DMO  $\pm$  1), osteopenia (PZ DMO - 1 a - 2.49) y osteoporosis (PZ DMO <| -2.5 |)] GC= Glucocorticoides. TAD= Tensión arterial diastolica. PC= Percentila.

DMO BAJA	cadera		cuello		Corporal total		Columna	
	r	p	r	p	r	p	r	p
PZ talla	-.522	.12	-.646	.034	-.646	.042	-.850	.024
PZ Peso	-.520	.11	-.598	.052			-.800	.005
PZ IMC							-.713	.012
PC cintura							-.675	.023
Tanner M/G							.668	.03
PC TAD			-.605	.062			-.909	.032
Tiempo de evolución							.594	.07
Tiempo uso de GC (meses)			.465	.14			.721	.012
Dosis acumulada de GC (g/Kg de peso)	.696	.025	.819	.001			.777	.005
Colesterol LDL							-.562	.09
25 OH vitamina D	-.804	.009	.595	.098				
PTH					0.613	0.03		
Osteocalcina			-.506	.11				
Ca urinario	-.643	.045	-.424	.17				
% HC simples	.590	.12						
Calcio dieta	-.522	.12	-.719	.013	-.646	.044		
Ca/P dieta	-.522	.12	-.693	.039	-.580	.079		

Cuadro 24. Correlación de Spearman con factores asociados con densidad mineral ósea baja de acuerdo con criterios de ISCD. GC= Glucocorticoides, M/G mamario/genital, TAD= Tensión arterial diastolita, PC= Percentila.



**Figura 1. Prevalencia de baja reserva ósea en columna y corporal total en pacientes con enfermedad autoinmune de acuerdo con la base de datos del densitómetro.** [Normal (PZ DMO  $\pm 1$ ), osteopenia (PZ DMO  $- 1$  a  $- 2.49$ ) y osteoporosis ((PZ DMO  $< -2.5$  | )]. Encontramos mayor frecuencia de baja reserva ósea en columna que en la DMO corporal total (54.2 vs 25%)

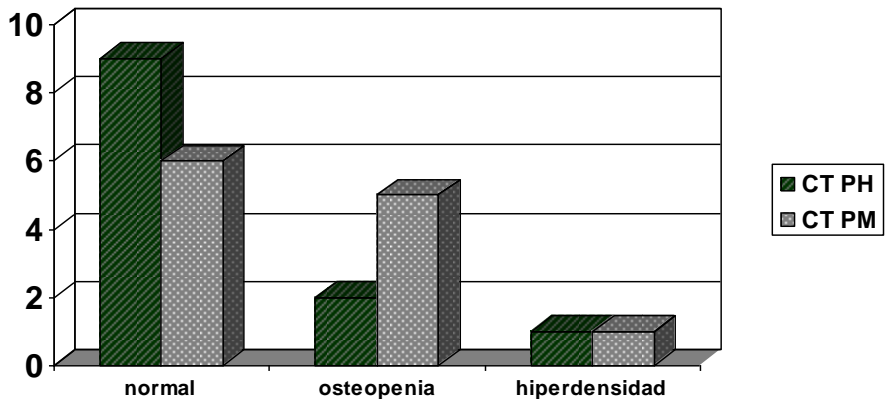


Figura 2. Variabilidad en la prevalencia de baja reserva ósea corporal total (CT) de acuerdo con dos bases de referencia. La interpretación en base al densitómetro subestima la prevalencia de DMO baja. [Normal (PZ DMO  $\pm 1$ ), osteopenia (PZ DMO  $-1$  a  $-2.49$ ) y osteoporosis ((PZ DMO  $< -2.5$  | )] PH base de datos del aparato. PM datos de referencia de densidad mineral ósea pico en población mexicana.

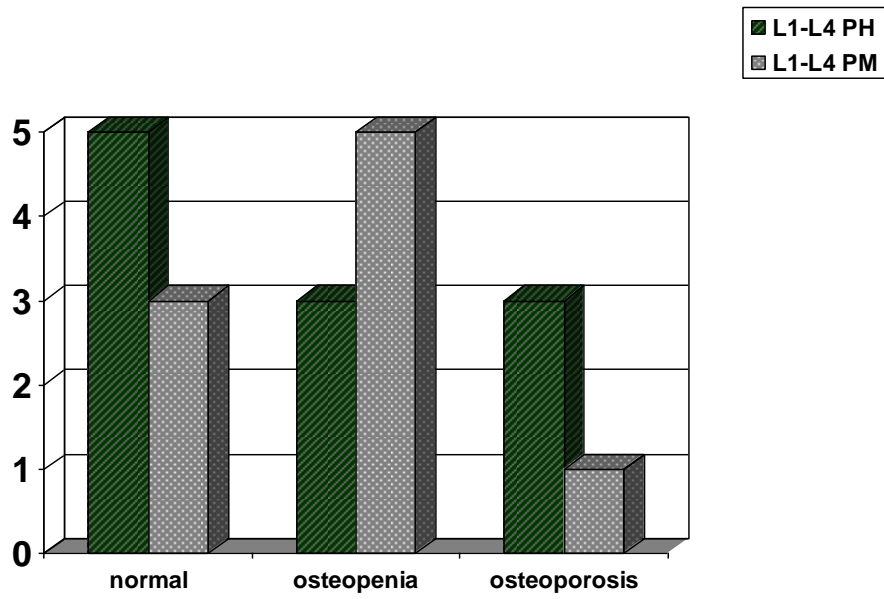


Figura 3. Variabilidad en la prevalencia de baja reserva ósea en columna (L1-L4) de acuerdo con dos bases de referencia. La interpretación en base al densitómetro sobreestima la prevalencia de osteoporosis. [Normal (PZ DMO  $\pm 1$ ), osteopenia (PZ DMO  $-1$  a  $-2.49$ ) y osteoporosis ((PZ DMO  $< -2.5$ )] PH base de datos del aparato. PM datos de referencia de población mexicana.



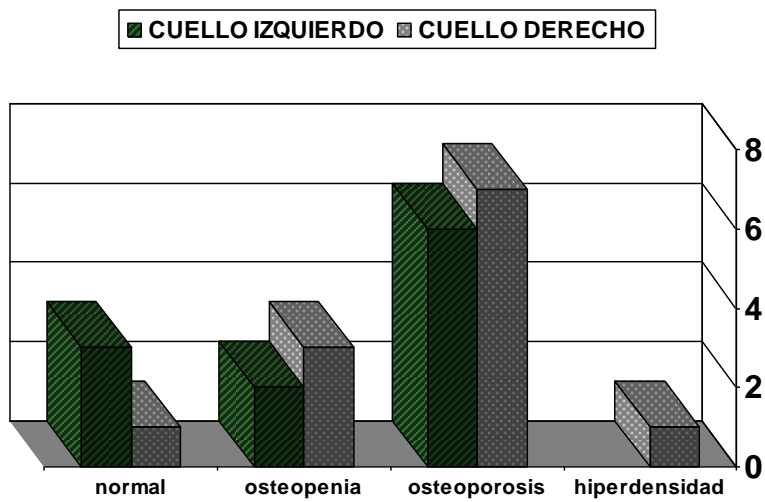


Figura 4. Prevalencia de baja reserva ósea en cuello femoral, de acuerdo con datos de referencia de densidad mineral ósea pico en población mexicana. El lado dominante del cuerpo está más afectado. [Normal (PZ DMO  $\pm 1$ ), osteopenia (PZ DMO  $-1$  a  $-2.49$ ) y osteoporosis (PZ DMO  $< -2.5$ )]

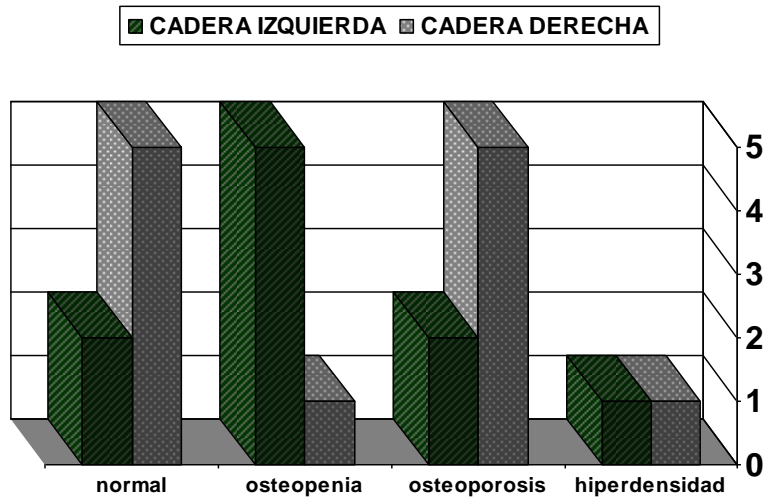


Figura 5. Prevalencia de baja reserva ósea en cadera total de acuerdo con datos de referencia de densidad mineral ósea pico en población mexicana. [Normal (PZ DMO  $\pm 1$ ), osteopenia (PZ DMO - 1 a - 2.49) y osteoporosis ((PZ DMO < -2.5)]

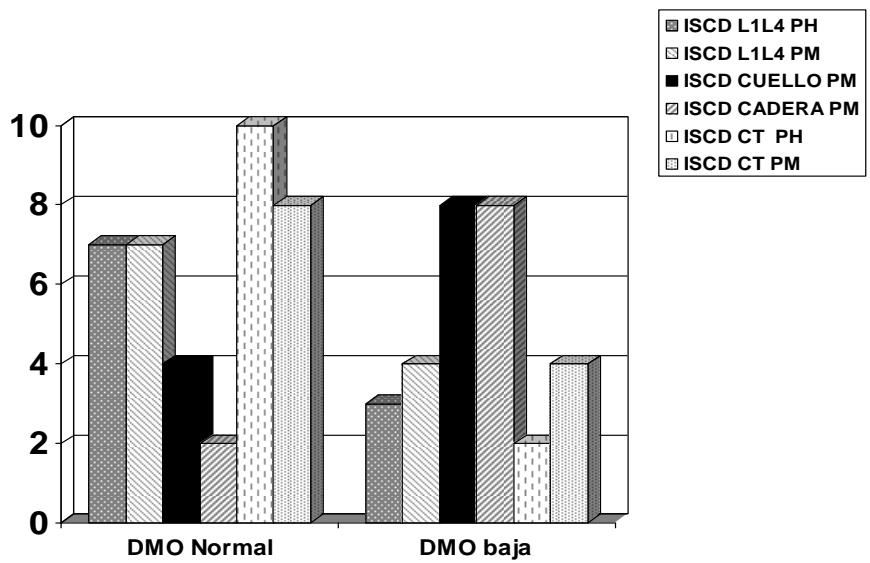


Figura 6. Variabilidad en la prevalencia de DMO baja en las tres regiones de acuerdo con la ISCD. [Normal (PZ DMO  $\pm 2$ ), baja (PZ DMO  $< -2.0$ )] L1-L4 columna, CT corporal total. PH base de datos del aparato, PM datos de referencia de población mexicana.

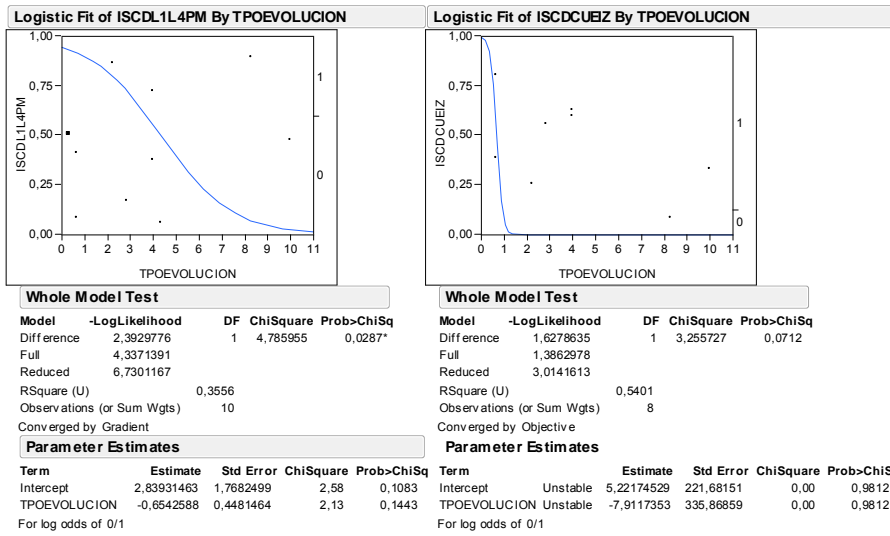
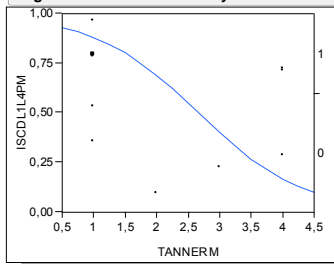


Figura 7. Densidad mineral ósea baja en columna de acuerdo con parámetros de la ISCD y factores asociados tiempo de evolución significativo en columna (p= 0.028) y limitrofe en cuello p=0,07)

**Logistic Fit of ISCDL1L4PM By TANNERM**



**Whole Model Test**

Model	-LogLikelihood	DF	ChiSquare	Prob>ChiSq
Difference	2,2596656	1	4,519331	0,0335*
Full	4,4704511			
Reduced	6,7301167			
RSquare (U)		0,3358		
Observations (or Sum Wgts)		10		

Converged by Gradient

**Parameter Estimates**

Term	Estimate	Std Error	ChiSquare	Prob>ChiSq
Intercept	3,20652516	1,8184585	3,11	0,0778
TANNERM	-1,2024892	0,6715516	3,21	0,0734

For log odds of 0/1

Figura 8. Densidad mineral ósea baja en columna de acuerdo con parámetros de la ISCD y factores asociados estadio de Tanner (0.0016)

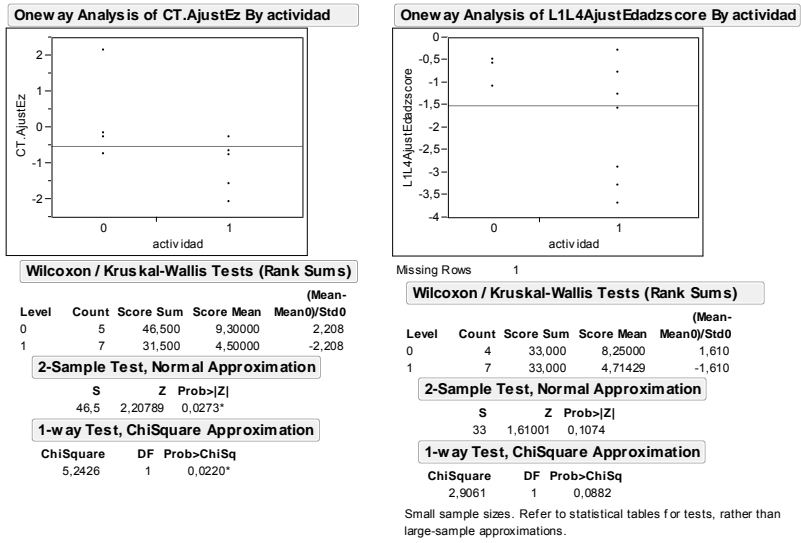
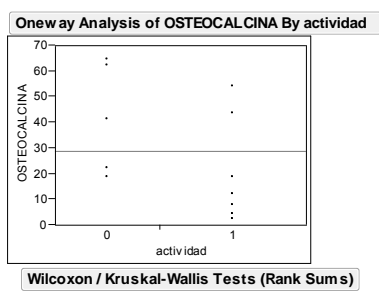
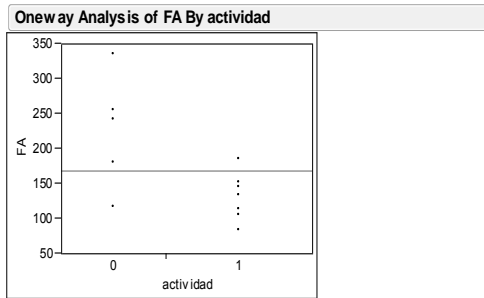


Figura 9. Densidad mineral ósea (DMO) de acuerdo con actividad de la enfermedad. Encontramos diferencias significativas en la Z de la DMO CT ( $p = 0.027$ ). Z desviaciones estándar., CT corporal total.



**t Test**

1-0  
Assuming unequal variances

Difference	-95,00	t Ratio	-2,44772
Std Err Dif	38,81	DF	4,974936
Upper CL Dif	4,92	Prob >  t	0,0583
Lower CL Dif	-194,92	Prob > t	0,9708
Confidence	0,95	Prob < t	0,0292*

**Wilcoxon / Kruskal-Wallis Tests (Rank Sums)**

Level	Count	Score Sum	Score Mean	Mean0/Std0
0	5	44,000	8,80000	1,786
1	7	34,000	4,85714	-1,786

**2-Sample Test, Normal Approximation**

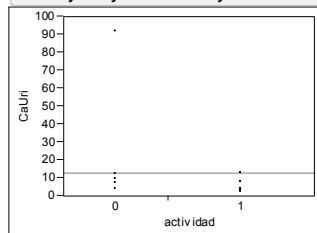
S	Z	Prob> Z
44	1,78640	0,0740

**1-way Test, ChiSquare Approximation**

ChiSquare	DF	Prob>ChiSq
3,4879	1	0,0618

**Figura 10. Marcadores de osteoformación de acuerdo con actividad de la enfermedad.** Encontramos diferencias significativas en fosfatasa alcalina total ( $p = 0.029$ ) y limítrofe en osteocalcina ( $p = 0.06$ )

Oneway Analysis of CaUri By actividad



Wilcoxon / Kruskal-Wallis Tests (Rank Sums)

Level	Count	Score Sum	Score Mean	Mean0/Std0
0	5	44,000	8,80000	1,799
1	7	34,000	4,85714	-1,799

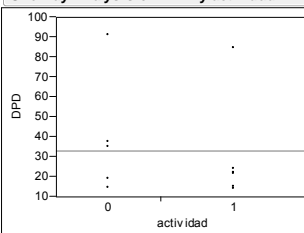
2-Sample Test, Normal Approximation

S	Z	Prob> Z
44	1,79902	0,0720

1-way Test, ChiSquare Approximation

ChiSquare	DF	Prob>ChiSq
3,5374	1	0,0600

Oneway Analysis of DPD By actividad



Wilcoxon / Kruskal-Wallis Tests (Rank Sums)

Level	Count	Score Sum	Score Mean	Mean0/Std0
0	5	37,000	7,40000	0,650
1	7	41,000	5,85714	-0,650

2-Sample Test, Normal Approximation

S	Z	Prob> Z
37	0,64960	0,5160

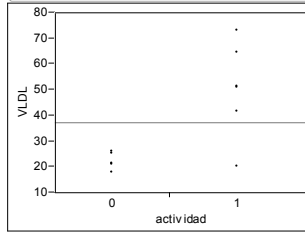
1-way Test, ChiSquare Approximation

ChiSquare	DF	Prob>ChiSq
0,5341	1	0,4649

Figura 11. Marcadores de resorción ósea de acuerdo con actividad de la enfermedad. Encontramos diferencias limitrofe en calcio urinario ( $p = 0.06$ ), pero no en DPD ( $p=0.51$ )



Oneway Analysis of VLDL By actividad



Missing Rows 1

Wilcoxon / Kruskal-Wallis Tests (Rank Sums)

Level	Count	Score Sum	Score Mean	Mean0/Std0
0	5	19,000	3,80000	-1,917
1	6	47,000	7,83333	1,917

2-Sample Test, Normal Approximation

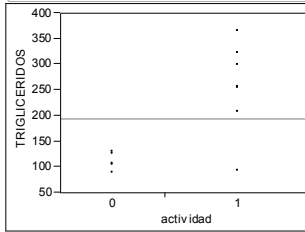
S	Z	Prob> Z
19	-1,91703	0,0552

1-way Test, ChiSquare Approximation

ChiSquare	DF	Prob>ChiSq
4,0333	1	0,0446*

Small sample sizes. Refer to statistical tables for tests, rather than large-sample approximations.

Oneway Analysis of TRIGLICERIDOS By actividad



Wilcoxon / Kruskal-Wallis Tests (Rank Sums)

Level	Count	Score Sum	Score Mean	Mean0/Std0
0	5	19,000	3,80000	-2,111
1	7	59,000	8,42857	2,111

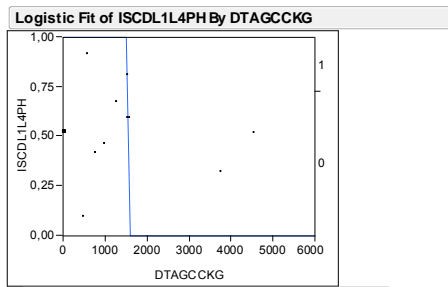
2-Sample Test, Normal Approximation

S	Z	Prob> Z
19	-2,11119	0,0348*

1-way Test, ChiSquare Approximation

ChiSquare	DF	Prob>ChiSq
4,8066	1	0,0284*

Figura 12. Perfil de lípidos de acuerdo con actividad de la enfermedad. Encontramos diferencias significativas en triglicéridos ( $p = 0.034$ ) y límite en colesterol de VLDL ( $p=0.055$ )



**Whole Model Test**

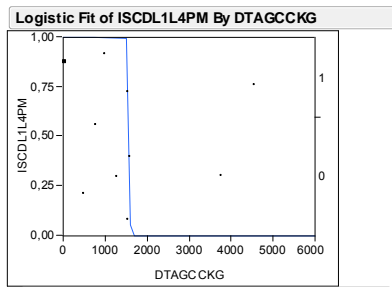
Model	-LogLikelihood	DF	ChiSquare	Prob>ChiSq
Difference	6,4454788	1	12,89096	0,0003*
Full	2,93901e-8			
Reduced	6,4454788			
RSquare (U)		1,0000		
Observations (or Sum Wgts)		11		

Converged by Objective

**Parameter Estimates**

Term		Estimate	Std Error	ChiSquare	Prob>ChiSq
Intercept	Unstable	2106,68204	689224,05	0,00	0,9976
DTAGCCKG	Unstable	-1,3358561	437,63714	0,00	0,9976

For log odds of 0/1



**Whole Model Test**

Model	-LogLikelihood	DF	ChiSquare	Prob>ChiSq
Difference	5,1018119	1	10,20362	0,0014*
Full	1,6283047			
Reduced	6,7301167			
RSquare (U)		0,7581		
Observations (or Sum Wgts)		10		

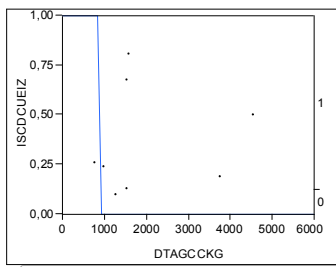
Converged by Gradient

**Parameter Estimates**

Term		Estimate	Std Error	ChiSquare	Prob>ChiSq
Intercept		132,210387	221,94233	0,35	0,5514
DTAGCCKG		-0,0847443	0,141804	0,36	0,5501

For log odds of 0/1

Figura 13. Densidad mineral ósea baja en columna de acuerdo con parámetros de la ISCD y factores asociados dosis acumulada de glucocorticoides (p=0.0003)

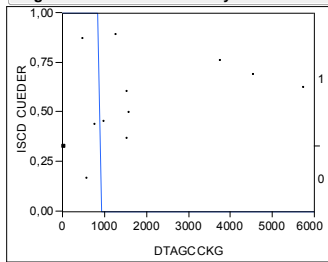


**Whole Model Test**

Model	-LogLikelihood	DF	ChiSquare	Prob>ChiSq
Difference	3,0141613	1	6,028323	0,0141*
Full	3,20177e-8			
Reduced	3,0141613			
RSquare (U)		1,0000		
Observations (or Sum Wgts)		8		

Converged by Objective

**Logistic Fit of ISCD CUEDER By DTAGCCKG**



**Whole Model Test**

Model	-LogLikelihood	DF	ChiSquare	Prob>ChiSq
Difference	7,6381700	1	15,27634	<,0001*
Full	5,67773e-8			
Reduced	7,6381700			
RSquare (U)		1,0000		
Observations (or Sum Wgts)		12		

Converged by Objective

**Parameter Estimates**

Term	Estimate	Std Error	ChiSquare	Prob>ChiSq
Intercept	Unstable	136,951937	33328,243	0,00
DTAGCCKG	Unstable	-0,1530027	36,951476	0,00

For log odds of 0/1

Figura 14. Densidad mineral ósea baja cuello izquierdo de acuerdo con parámetros de la ISCD y factores asociados dosis de glucocorticoides ( $p=0.014$ ) y en cuello derecho ( $p=0.0001$ )

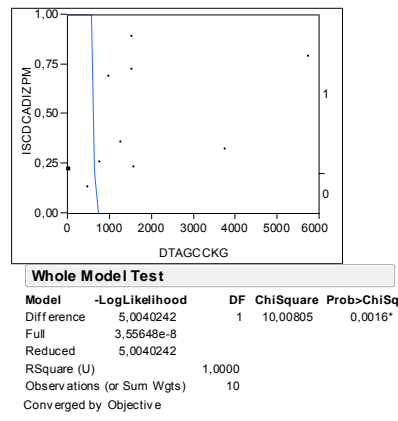


Figura 15. Densidad mineral ósea baja en ciadera izquierda de acuerdo con parámetros de la ISCD y factores asociados: dosis acumulada de glucocorticoides (.0016)

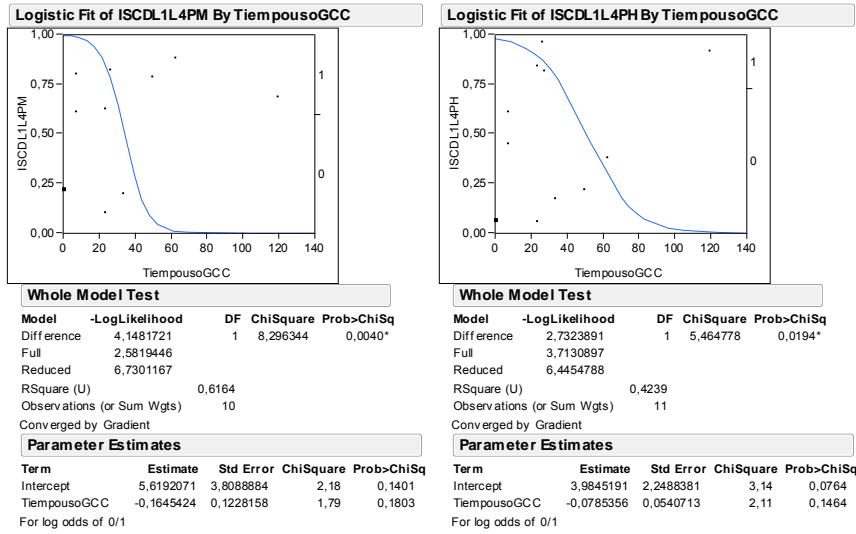
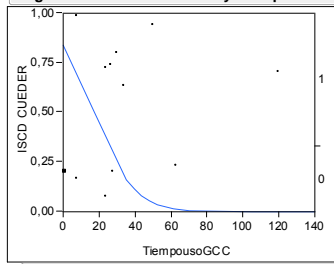


Figura 16. Densidad mineral ósea baja en columna de acuerdo con parámetros de la ISCD y factores asociados duración del tratamiento con glucocorticoides (p=0.019)

**Logistic Fit of ISCD CUEDER By TiempousoGCC**



**Whole Model Test**

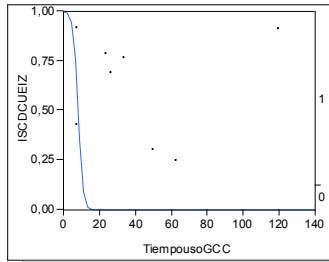
Model	-LogLikelihood	DF	ChiSquare	Prob>ChiSq
Difference	2,2201520	1	4,440304	0,0351*
Full	5,4180181			
Reduced	7,6381700			
RSquare (U)	0,2907			
Observations (or Sum Wgts)	12			

Converged by Gradient

**Parameter Estimates**

Term	Estimate	Std Error	ChiSquare	Prob>ChiSq
Intercept	1,66544373	1,5681771	1,13	0,2882
TiempousoGCC	-0,0944149	0,0637193	2,20	0,1384

For log odds of 0/1

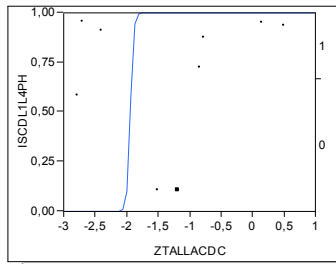


**Whole Model Test**

Model	-LogLikelihood	DF	ChiSquare	Prob>ChiSq
Difference	1,6278634	1	3,255727	0,0712
Full	1,3862979			
Reduced	3,0141613			
RSquare (U)	0,5401			
Observations (or Sum Wgts)	8			

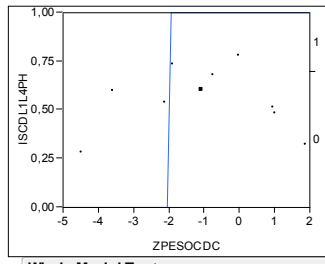
Converged by Objective

Figura 17. Densidad mineral ósea baja en cuello femoral de acuerdo con parámetros de la ISCD y factores asociados tiempo de uso de glucocorticoides significativo en cuello derecho ( $p=0.03$ ) y límite en cuello izquierdo ( $p=0.07$ )



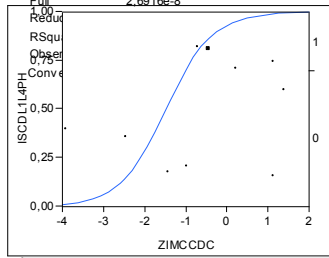
**Whole Model Test**

Model	-LogLikelihood	DF	ChiSquare	Prob>ChiSq
Difference	5,7286275	1	11,45725	0,0007*
Full	2,6916e-8			



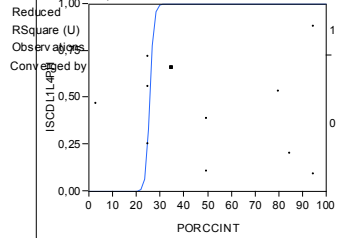
**Whole Model Test**

Model	-LogLikelihood	DF	ChiSquare	Prob>ChiSq
Difference	6,1086430	1	12,21729	0,0005*
Full	2,15943e-8			



**Whole Model Test**

Model	-LogLikelihood	DF	ChiSquare	Prob>ChiSq
Difference	3,1179365	1	6,235873	0,0125*
Full	2,8907065			



**Whole Model Test**

Model	-LogLikelihood	DF	ChiSquare	Prob>ChiSq
Difference	4,5359286	1	9,071857	0,0026*
Full	1,9095502			
Reduced	6,4454788			

Figura 18. Densidad mineral ósea baja en columna de acuerdo con parámetros de la ISCD y parámetros auxológicos PZ de talla (p=0,0007) Z de peso (p=0,0005), Z de IMC (p=0,012) y centila de cintura (p=0,0025).

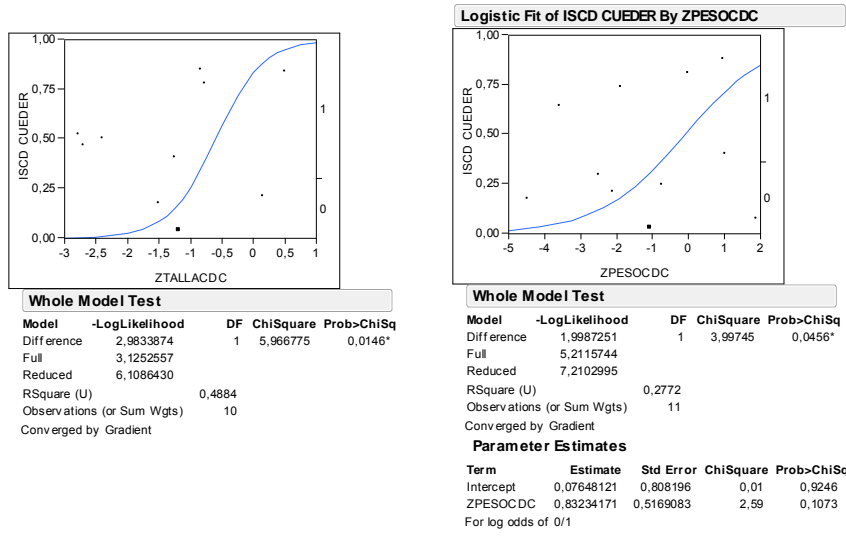


Figura 19. Densidad mineral ósea baja en cuello derecho de acuerdo con parámetros de la ISCD y factores asociados: Z de talla (p=0.014) y Z de peso (p=0.045)).



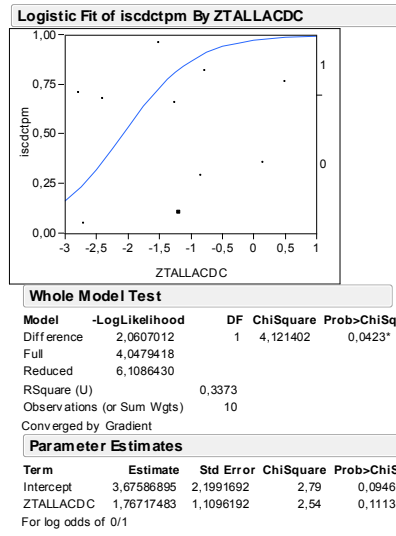


Figura 20. Densidad mineral ósea baja corporal total de acuerdo con parámetros de la ISCD y parámetros auxológicos: Z de talla (p=0.042)

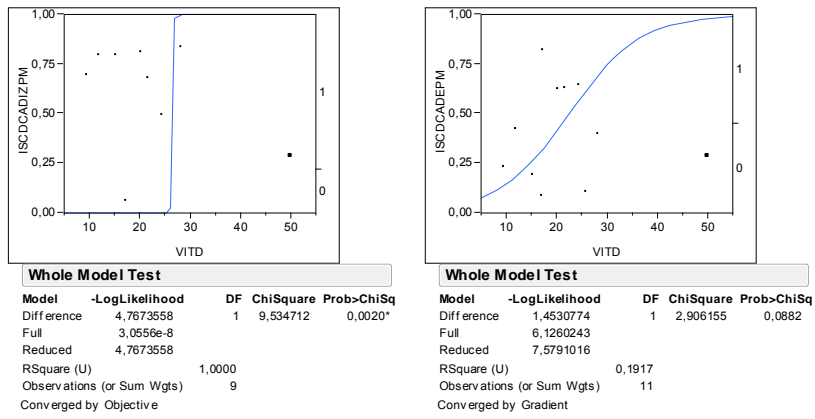


Figura 21. Densidad mineral ósea baja cadera total de acuerdo con parámetros de la ISCD y factores asociados 25 OH Vitamina D ( $p=0.002$ ) en cadera izquierda y ( $p=0.08$ ) en cadera derecha

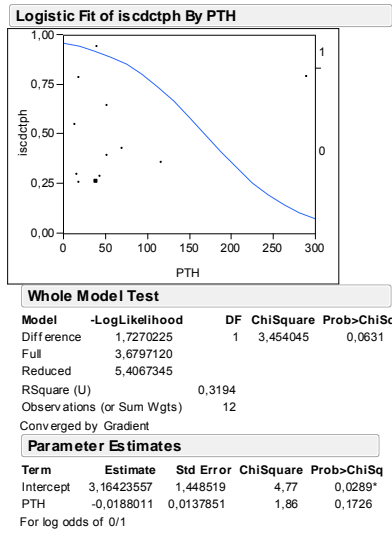
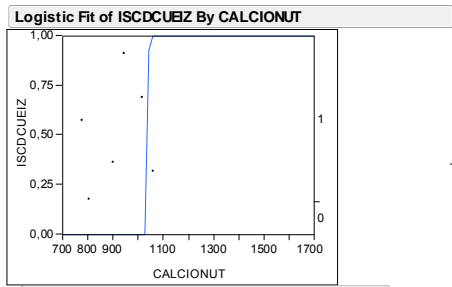


Figura 22. Densidad mineral ósea baja corporal total de acuerdo con parámetros de la ISCD y factores asociados Parathormona (p=0.06)



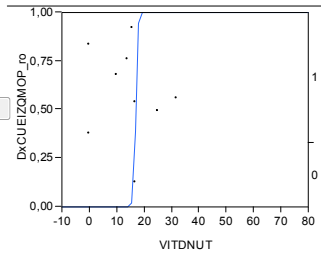
**Whole Model Test**

Model	-LogLikelihood	DF	ChiSquare	Prob>ChiSq
Difference	2,7033672	1	5,406734	0,0201*
Full	5,76688e-8			
Reduced	2,7033673			
RSquare (U)		1,0000		
Observations (or Sum Wgts)		6		

**Parameter Estimates**

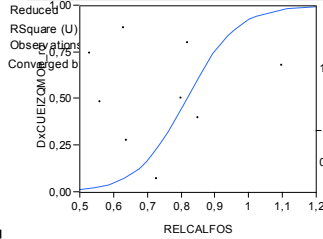
Term	Estimate	Std Error	ChiSquare	Prob>ChiSq
Intercept	Unstable	-776,11364	187889,88	0,00
CALCIONUT	Unstable	0,74602537	181,17892	0,00

For log odds of 0/1



**Whole Model Test**

Model	-LogLikelihood	DF	ChiSquare	Prob>ChiSq
Difference	4,1159626	1	8,231925	0,0041*
Full	1,6128649			



**Whole Model Test**

Model	-LogLikelihood	DF	ChiSquare	Prob>ChiSq
Difference	2,2538415	1	4,507683	0,0337*
Full	3,4747860			

Figura 23. Densidad mineral ósea baja en cuello izquierdo de acuerdo con los parámetros de la ISCD y factores asociados en la alimentación: ingesta de calcio ( $p=0.021$ ), vitamina D ( $p=0.004$ ), relación calcio/fósforo ( $p=0.03$ )

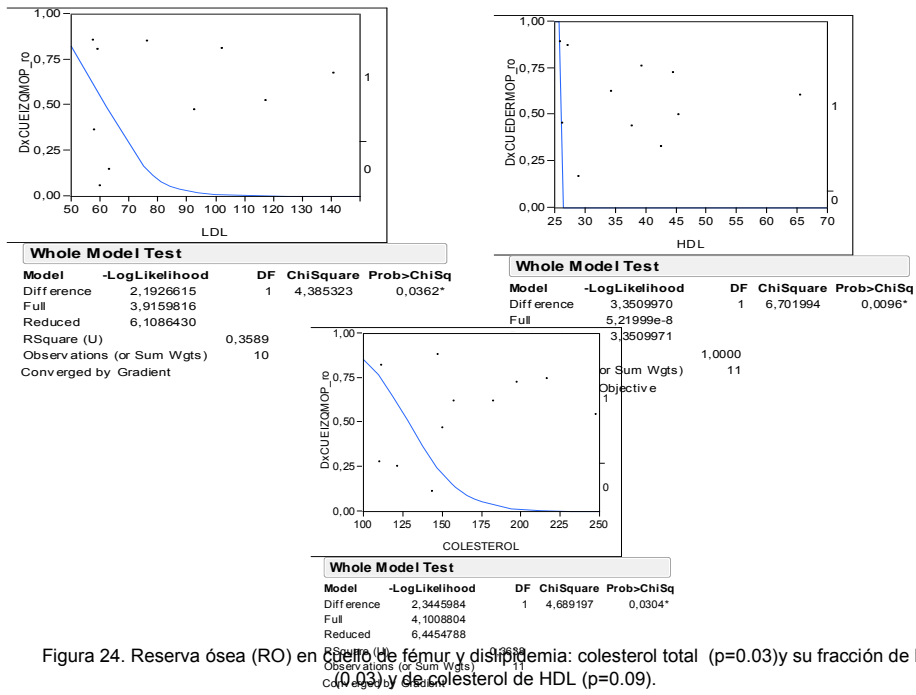


Figura 24. Reserva ósea (RO) en el hueso de fémur y dislipidemia: colesterol total ( $p=0.03$ ) y su fracción de LDL ( $p=0.03$ ) y de colesterol de HDL ( $p=0.09$ ).

**ANEXO 1**  
**CRITERIOS MODIFICADOS DE BOHAN Y PETER PARA EL DIAGNÓSTICO**  
**DE DERMATOMIOSITIS JUVENIL<sup>36</sup>**

1. Manifestaciones cutáneas características
2. Debilidad muscular proximal y simétrica
3. Elevación de enzimas musculares
4. Histología muscular característica
5. Miopatía inflamatoria en electromiografía
6. Resonancia magnética
7. Exclusión de otra enfermedad reumática

**ANEXO 2**  
**CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSIS SISTÉMICA**  
**PROGRESIVA/SÍNDROME CREST<sup>37</sup>**

A. Criterios mayores

1. Cambios esclerodermiformes
2. Fenómeno de Raynaud

B. Criterios menores

1. Anormalidades capilares microscópicas
2. Cambios vasculares
3. Afección gastrointestinal
4. Insuficiencia renal
5. Afección cardíaca
6. Afección pulmonar
7. Afección muscular
8. Afección articular
9. Serología

El diagnóstico requiere 2 criterios mayores y al menos un criterio menor

**ANEXO 3**  
**VARIABLES**

ÁREAS	NOMBRE	TIPO	ABREVIATURA	UNIDAD DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL
<b>Variables de identificación</b>	Numero de expediente hospitalario del INP	Cualitativa Nominal	NoExp	Abierto	Número consecutivo otorgado a pacientes que ameritan atención en el Instituto y que representa el concentrado de información clínica del paciente.	Número que aparece en la portada del expediente.
	Nombre.	Cualitativa Nominal	Nom	Abierto	Nombre completo del paciente registrado en la acta de nacimiento.	Nombre que aparece en la portada del expediente, en el orden de 1. nombre, 2. apellido paterno, 3. apellido materno.
<b>Demográficas</b>	Fecha de nacimiento	Cuantitativa Continua.	FechaNac	Dd/mm/yyyy	Fecha de nacimiento del paciente registrado en la acta de nacimiento.	Fecha de nacimiento del paciente que aparece en la portada del expediente.
	Edad al momento del diagnóstico de calcinosis distrófica	Cuantitativa Continua.	EdadDx	Meses	Meses cumplidos en el momento del diagnóstico de calcinosis distrófica.	Meses cumplidos al momento del diagnóstico de calcinosis distrófica calculados con base a la fecha de nacimiento.
	Sexo	Cualitativa Nominal.	Sexo	Masculino / Femenino	El sexo biológico.	El sexo que aparece en el expediente.
<b>Clínicas.</b>	Tipo de enfermedad autoinmune.	Cualitativa Nominal.	Enf	DMJ  ESP/CREST.  Ambas	Enfermedad autoinmune con vasculitis que afecta principalmente músculo y piel.  Enfermedad autoinmune enfermedad por fibrosis cutánea y visceral. Sobreposición de características de DMJ y ESP/CREST	Diagnóstico establecido de acuerdo a los criterios clínicos de Peter y Bohan (anexo 1) Diagnóstico establecido de acuerdo a los criterios referidos en anexo 2 Se debe contar con los criterios diagnósticos de ambas enfermedades (DMJ y ESP/CREST).
	Presencia de calcinosis	Cualitativa Nominal.	Calc.	Con calcinosis Sin calcinosis.	Presencia o ausencia de depósitos de cristales de hidroxapatita o fosfato de calcio amorfo en los tejidos blandos y/o órganos.	Establecida mediante exploración física y confirmada por centellografía ósea con Tc <sup>99</sup> -MDP.
	Edad al momento del diagnóstico de	Cuantitativa continua.	EdadDxAut	Meses.	Meses cumplidos en el momento del diagnóstico de enfermedad autoinmune.	Meses cumplidos al momento del diagnóstico de la enfermedad



	enfermedad autoinmune.					autoinmune, calculados con base a la fecha de nacimiento.
	Edad al inicio del tratamiento de la enfermedad autoinmune.	Cualitativa continua.	EdadI Tx	Meses.	Edad cronológica cumplida en el momento de inicio del tratamiento de la enfermedad autoinmune.	Meses cumplidos al momento del inicio de tratamiento para la enfermedad autoinmune, calculados con base a la fecha de nacimiento. Dado que en algunos pacientes el diagnóstico se realiza en otras instituciones y posteriormente son referidos o que al momento del diagnóstico pueden tener contraindicación para inicio de manejo inmunosupresor, no coincidirá necesariamente con la edad al diagnóstico.
	Densidad mineral ósea	Cuantitativa continua	MinOsDis	gramos/centímetros <sup>3</sup> con tres decimales (g/cm <sup>3</sup> )	Densidad mineral normal: No existen criterios densitométricos en niños, pero se acepta internacionalmente los criterios de la OMS para mujeres adultas, pero en lugar de ver en puntuación T (máximo logrado en la juventud), se considera la puntuación Z (máximo logrado para la edad y sexo). Se considerará de acuerdo con parámetros densitométricos para la OMS de mujeres adultas ( $\pm 1.0$ desviaciones estándar).	Normal ( $\pm 1$ d.e.), osteopenia (-1 a -2.4 d.e.) y osteoporosis (mayor de -2.5 d.e.).
	Concentración de calcio sérico.	Cuantitativa continua	ConCa.	mg/dl	Niveles de calcio del individuo en estudio de acuerdo a lo esperado para edad y género, tomando como referencia el manual del proveedor del reactivo.	Valor determinado experimentalmente en laboratorio por nefelometría y expresado en mg/dl
	Determinación de calcio sérico.	Cualitativa nominal.	Ca	Normocalcemia. Hipercalcemia. Hipocalcemia.	Niveles de calcio del individuo en estudio de acuerdo a lo esperado para edad y género.	Determinación nominal de acuerdo a valores de referencia dados por el proveedor del reactivo. Normal: 8.5 a 10.2 mg/dL. Hipocalcemia <8.5 mg/dL. Hipercalcemia >10.2 mg/dL.
	Concentración de	Cuantitativa	ConP.	mg/dL	Niveles de fósforo del individuo en estudio de	Valor determinado experimentalmente

	fósforo sérico.	continua			acuerdo a lo esperado para edad y genero.	en laboratorio por nefelometría y expresado en mg/dl.
	Determinación de fósforo sérico.	Cuantitativa discreta.	P.	Normofosfatemia Hiperfosfatemia. Hipofosfatemia.	Niveles de fósforo del individuo en estudio de acuerdo a lo esperado para edad y genero.	Determinación nominal de acuerdo a valores de referencia Normales van de 2.4 a 4.1 mg/dl. Hipofosfatemia <2.4 mg/dl. Hiperfosfatemia >4.1 mg/dl.
	Concentración de magnesio sérico.	Cuantitativa continua	ConMg.	mg/dl	Niveles de magnesio del individuo en estudio de acuerdo a lo esperado para edad y genero.	Valor determinado experimentalmente en laboratorio por nefelometría y expresado en mg/dl.
	Determinación de magnesio sérico.	Cuantitativa discreta.	Mg.	Normomagnesemia. Hipermagnesemia. Hipomagnesemia.	Niveles de magnesio del individuo en estudio de acuerdo a lo esperado para edad y genero.	Determinación nominal de acuerdo a valores de referencia. Normales 1.8 a 3.0 mg/dL Hipomagnesemia < 1.8 mg/dl Hipermagnesemia >3.0 mg/dl
	Aplicación de bifosfonato.	Cualitativa nominal	BF	Si No	Administración de dos dosis semestrales de 4 mg de zolendronato IV con diferencia de 6 meses entre cada una de ellas.	Se aplicará dosis estándar de zolendronato a todos los pacientes de 4mg IV. No hay una dosis ponderal determinada.
	Calcinosis por Centellografia osea Densidad	Cuantitativa Continua	ICC-Tc99	Índice comparativo de captación de Tc99 en los tejidos.	Determinación de la calcinosis por centellografia expresada en un índice comparativo con el tejido sano adyacente.	Demostración de cambios en la densidad de las lesiones comparadas con la densidad de tejido normal adyacente.
	Calcinosis por Centellografia osea Extensión	Cuantitativa Continua	%EXT	Porcentaje de Extensión.	Determinación de la calcinosis expresada en porcentaje de acuerdo a la zona afectada y en su caso de la superficie corporal afectada.	Cálculo porcentual de la extensión de la lesión.
	Calcio urinario	Cuantitativa continua	CaU	Mg/dl	Determinación experimental de calcio en muestra de orina de dos horas.	Resultado de la determinación experimental de la muestra del paciente.
	Creatinina urinaria	Cuantitativa continua.	CrS	Mg/dl	Determinación experimental de creatinina en muestra de orina de dos horas.	Resultado de la determinación experimental de la muestra del paciente.
	Desoxipiridinolina	Cuantitativa continua.	Dpd	Mg/dl	Determinación experimental de desoxipiridonilina en muestra de orina de dos horas.	Resultado de la determinación experimental de la muestra del paciente.
	Relación	Cuantitativa	Ca/Cr	mg/mg	Determinación única de calcio y creatinina en	CaU/CrU

	calcio/creatinina en orina de dos horas	continua			la orina.	
	Osteocalcina	Cuantitativa Continua	OstCa	UI	Proteína en hueso que contiene residuos Gla (ácido $\gamma$ -carboxiglutámico) dependientes de la vitamina K, que le permite quelar el calcio en una interacción específica proteína-calcio-fosfolípido.	Determinación cuantitativa experimental. Valores de referencia determinados por el fabricante.
	Relación desoxipiridinol ina /Creatinina	Cuantitativa continua.	Dpd/Cr		Marcadores de la destrucción o resorción ósea. Determinación única de dpd y creatinina en la orina.	Dpd/CrU
	Tasa de remodelamiento óseo	cualitativa nominal	TRO	Alta Baja	Cálculo indirecto del recambio óseo basado en el recambio cálcico en un momento determinado.	Alta tasa de remodelamiento óseo: cuando tenemos relación Ca/Cr mayor de 0.15 y/o relación dpd/Cr mayor de 30, con osteocalcina mayor de 90 Baja tasa de remodelamiento óseo: cuando tenemos relación Ca/Cr menor de 0.05 y/o relación dpd/Cr menor de 5, con osteocalcina menor de 30
<b>Tratamiento.</b>	Corticoesteroides.	Cualitativa Nominal.	CST	mg/día	Uso de algún corticoesteroide sistémico. La dosis actual se especificará en mg en convertido en la dosis equivalente en prednisona.	Administración de un corticoesteroide sistémico a partir de su diagnóstico de base.
	Tiempo de administración de corticoesteroides	Cuantitativa continua.	tCST	Meses.	Espacio temporal durante el cual el paciente ha estado recibiendo esteroides.	Dato recopilado en base a la información disponible en el expediente clínico del tiempo de uso de esteroides.
	Inmunosupresor.	Cualitativa Nominal	TxInmSup	Abierto.	Fármaco escogido libremente por el médico tratante para el manejo de la autoinmunidad.	Dato recopilado en base a la información disponible en el expediente clínico y en el interrogatorio del responsable del paciente.
	Tiempo de administración del Inmunosupresor y/o dosis acumulada.	Cuantitativa continua.	tInmSup	Meses/ gr	Dado que el fármaco inmunosupresor se escoge libremente por el médico tratante y no se considera como factor determinante en el presente trabajo, se registrará una o ambas	Dato recopilado en base a la información disponible en el expediente clínico.

					opciones con el fin de documentar el tratamiento de base.	
<b>Efectos adversos asociados a la aplicación de bifosfonatos</b>	Metabólicos.	Cualitativa nominal.	Metabol	hCa hP No.	Hipocalcemia (hCa): Determinación sérica de calcio realizada en forma experimental, con valor por debajo del valor de referencia. Hipofosfatemia: (hP) Determinación sérica de fósforo realizada en forma experimental, con valor por debajo del valor de referencia.	Hipocalcemia <8.5 mg/dL. Hipofosfatemia <2.4 mg/dl.
	Hematológicos.	Cualitativa nominal.	Hem	Si No.	Determinación experimental de niveles hemoglobina en sangre total, recuento leucocitario por citometro automatizado. En ausencia de otro factor asociado vgr.: uso de citotoxicos como ciclofosfamida o azatioprina.	Anemia grave: Menor 8 mg/dl Leucopenia: leucocitos totales menor de 4,000 Trombocitopenia: plaquetas totales menores de 150,000.
	Irritación local de piel.	Cualitativa nominal.	Irr-piel	Si No.	Eritema, edema o dolor en el sitio de venopunción.	Síntoma referido por el paciente al interrogatorio corroborada por médico.
	Síntomas generales.	Cualitativa nominal	Gral.	Nau  Art  Mial  Vom  Ps-grip  Anor Cef  Mar	Nauseas (Nau): Sensación incomoda de tener la urgencia de vomitar. Artralgias (Art): Sensación incomoda (dolor) localizada a una o mas articulaciones. Mialgias (Mial): Sensación molesta (dolor) que afecta a los músculos, incluyendo los tendones, ligamentos y la fascia. Vómitos (Vom): Se refiere a la salida forzada del contenido gástrico a través del esófago y fuera de la boca. Síndrome pseudogripal (Ps-grip): Síntomas asociados con dolor óseo, fiebre, fatiga y escalofríos. Anorexia (Anor). Falta de apetito. Cefalea (cef): Sensación molesta en la cabeza, la piel cabelluda o el cuello Mareo: (Mar) sensación de que se podría presentar un desmayo, sentirse inestable, perder el equilibrio o la sensación de que uno mismo o el espacio están girando o moviéndose.	Síntoma referido por el paciente al interrogatorio.

				Con Vis borr No	Conjuntivitis (Con):Inflamación de la <a href="#">conjuntiva</a> . Visión borrosa (vis borr): Alteración de la agudeza visual y la incapacidad para visualizar pequeños detalles	
	Alteraciones en la sensibilidad.	Cualitativa nominal.	Sens.	Si No.	<b>Hipoestesia.</b> Disminución en la percepción sensitiva primaria. <b>Hiperestesia</b> aumento en la percepción sensitiva primaria. <b>Parestesias.</b> Sensación alterada en la sensibilidad, referidas como sensaciones de hormigueo, adormecimiento, etc. <b>Disgeusia</b> perdida o alteración en el sentido del gusto..	Síntoma referido por el paciente al interrogatorio.
	Temblo.	Cualitativa nominal.	Temb	Si No.	Son un tipo de movimientos de estremecimiento involuntario.	Síntoma referido por el paciente al interrogatorio corroborada por médico.
	Alteraciones en la Conducta.	Cualitativa nominal.	Cond.	Si No.	<b>Ansiedad</b> sentimiento de miedo o de recelo o inseguridad. <b>Insomnio.</b> Dificultad para iniciar el sueño, despertares frecuentes o despertar muy temprano, antes de lo planeado.	Síntoma referido por el paciente al interrogatorio.
	Osteonecrosis mandibular.	Cualitativa nominal.	Nec. Man.	Si No.	Alteración ósea en el maxilar inferior que puede cursar con alguno de los siguientes síntomas: dolor, edema, gingivitis, dientes flojos, entumecimiento o una sensación de pesantez en el maxilar inferior, hueso expuesto. Se corrobora mediante estudio radiológico.	Buscado intencionalmente si el paciente refiere sintomatología asociada y confirmado mediante estudio radiológico simple.
	Reacción anafiláctica.	Cualitativa nominal.	Anaf	Si No	Reacción severa por hipersensibilidad inmediata. Suele presentarse en la primera hora posterior a la exposición con el alérgeno	Manifestada por uno o mas de los siguientes signos y síntomas dentro de la primera hora de aplicado el

					(en este caso sería el bifosfonato).	fármaco: Cólico o dolor abdominal, <a href="#">Ansiedad</a> , <a href="#">Confusión</a> , Tos, Diarrea, disnea, sincope, <a href="#">Urticaria</a> , <a href="#">Palpitaciones</a> , piel <a href="#">eritematosa</a> , Disartria, Sibilancias, Taquicardia o Arritmias, Hipotensión, Cianosis, Angioedema,
--	--	--	--	--	--------------------------------------	---

### DEFINICION OPERACIONAL DE VARIABLES PRIMERA FASE.

#### Dependientes:

Densidad mineral ósea en columna vertebral, cadera y corporal total, tasa de remodelamiento óseo: relación calcio/creatinina en orina de dos horas, relación dpd/creatinina en orina de dos horas, osteocalcina, calcio, fósforo en sangre.

#### Independientes:

Sexo, edad cronológica, índice de masa corporal ( $IMC = \text{Peso}/\text{talla}^2$ ), estadio de Tanner mamario, púbico y genital, edad de la menarca, edad al diagnóstico de EAI, dosis acumulada de esteroide, dosis actual de esteroide, porcentaje de grasa, porcentaje de músculo, relación calcio/fósforo de la dieta.

#### Glucocorticoides:

##### Edad de inicio de tratamiento:

ESCALA DE LA VARIABLE: Cuantitativa discreta.

CATEGORÍA DE LA MEDICION: años.

**Dosis acumulada:** Se calculará sumando la dosis diaria o semanal ingerida hasta el momento del estudio ( mg/día)

ESCALA DE VARIABLE: Cuantitativa continua

CATEGORÍA DE LA MEDICION: mg/día ( con una centésima)

**Densidad mineral ósea:** No existe criterios densitométricos en niños, pero se acepta internacionalmente los criterios de la OMS para mujeres adultas, pero en lugar de ver en puntuación T ( máximo logrado en la juventud), se considera la puntuación Z ( máximo logrado para la edad y sexo)

ESCALA DE VARIABLE: Cuantitativa continua.

CATEGORÍA DE LA MEDICION: gramos/centímetros<sup>3</sup> con tres decimales ( por ejemplo 0.121g/cm<sup>3</sup>) normal ( $\pm 1$  d.e) osteopenia (-1 a -2.4 d.e) y osteoporosis ( mayor de -2.5 d.e)

**Densidad mineral normal.** Se considera de acuerdo con parámetros densitométricos para la OMS de mujeres adultas ( $\pm 1.0$  d.e)

ESCALA DE VARIABLE: Cuantitativa continua.

CATEGORÍA DE LA MEDICION: UI ( con una décima)

**OSTEOPOROSIS:** Es la pérdida de la arquitectura ósea condicionada por menor pico de masa ósea y mayor velocidad de pérdida con incremento en la prevalencia de fracturas, especialmente de vértebras y de cadera.

ESCALA DE VARIABLE: Nominal.

CATEGORÍA DE LA MEDICION: si/no.

**Osteoporosis** :Se considera de acuerdo con parámetros densitométricos para la OMS de mujeres adultas ( -2.5 d.e)

ESCALA DE VARIABLE: Cuantitativa continua.

CATEGORÍA DE LA MEDICION: SD ( con una décima)

**Osteopenia**: Se considera de acuerdo con parámetros densitométricos para la OMS de mujeres adultas ( entre -1 a -2.4 d.e)

ESCALA DE VARIABLE: Cuantitativa continua.

CATEGORÍA DE LA MEDICION: SD ( con una décima)

**Peso**: Cantidad de masa total medida por báscula de pie con altímetro, que detecta variaciones de 100gramos. Calibrada antes de cada medición utilizando una pesa integrada.

ESCALA DE VARIABLE: Cuantitativa continua.

CATEGORÍA DE LA MEDICION: Kilogramos con una décima ( por ejemplo 45.6 Kg.)

**Talla**: Estatura alcanzada de crecimiento lineal medida en extensión máxima, utilizando el estádmetro Harpender, que detecta variaciones de 1mm.

ESCALA DE VARIABLE: Cuantitativa continua

CATEGORÍA DE LA MEDICION: centímetros con un decimal ( por ejemplo 121.4cm)

**Indice de masa corporal**: Calculada mediante la fórmula peso (kg)/ talla (m<sup>2</sup>)

ESCALA DE VARIABLE: Cuantitativa continua

CATEGORÍA DE LA MEDICION: Kg/m<sup>2</sup>.

#### ANEXO 4. HOJA DE CAPTURA

Eficacia del uso de bifosfonatos para el tratamiento de la calcinosis distrófica en pacientes con enfermedades autoinmunes.

Nombre:					Registro=
Fecha de Nac.		Edad:		Género:	
Lugar de Nac.				Residencia:	
No. Gesta:		SEG:		TallaNac:	Peso Nac:
Talla padre:		Talla madre:		Menarca mat:	
TBF=		z TBF=		Menarca px:	
Diagnostico:		Edad al dx:		Evolución:	
Fecha encuesta:					

<b><u>CLINICA</u></b>					
Presión sistólica (mmHg)					
Presión diastólica (mmHg)					
FC					
Tanner mama ó genital/ Púbico					
Medicamentos actuales:					
<b><u>BIOQUIMICA</u></b>					
Calcio					
Fosforo					
Magnesio					
Fosfatasa alcalina					
Albumina					
Creatinina					
Glucosa					
Colesterol Total					
HDL					
LDL					
VLDL					
No HDL					
Trigliceridos					
Dislipidemia					
Ca urinario					
Cr urinario					
Ca/Cr urinario					
25 OH vitamina D					
Osteocalcina					
PTH					
DPD					
Fosfatasa alcalina fracción osea					



N telopéptido					
BRO					
<b><u>DENSITOMETRIA</u></b>					
Corporal Total DMO (g/cm <sup>2</sup> )					
CT. Ajust. Edad= % T					
CT. Ajust. Edad= z score					
CT. Área (cm <sup>2</sup> )					
Cuello izquierdo DMO (g/cm <sup>2</sup> )					
Cuello izq. Área (cm <sup>2</sup> )					
Cuello derecho DMO					
Cuello der. Área (cm <sup>2</sup> )					
Cadera izquierda DMO (g/ cm <sup>2</sup> )					
Cadera derecha DMO (g/ cm <sup>2</sup> )					
Trocánter izquierdo DMO (g/ cm <sup>2</sup> )					
Trocánter derecho DMO (g/ cm <sup>2</sup> )					
Angulo Wards izq. DMO (g/ cm <sup>2</sup> )					
Angulo Wards izq. DMO (g/ cm <sup>2</sup> )					
L1-L4 DMO (g/cm <sup>2</sup> )					
L1-L4. Ajust. Edad= % T					
L1-L4. Ajust. Edad= z score					
L1-L4 Area (cm <sup>2</sup> )					
Masa total (kg)					
Grasa (%) (Convertir)					
Magro (%)					
CMO (%)					
Androide (Tronco/total)					
Ginecoide (Pierna/total)					
(Brazos + Piernas) / tronco					

	Fecha:	_____	_____	_____	_____	_____
	Edad:	_____	_____	_____	_____	_____
<b><u>SOMATOMETRIA</u></b>		Basal	6 semanas	3 meses	6 meses	12 meses
Talla de pie (cm)						
Pc talla / Zt						
Talla decúbito (cm)						
S. Superior (cm)						
S. inferior (cm)						
Relación SS/SI (cm)						
Brazada (cm)						
Brazada-Talla(cm)						
P. Cefálico (cm)						
P. Tórax (cm)						
Long. Pie (cm)						

Long. Mano (cm)					
Biacromial (cm)					
Bicrestal (cm)					
DBA/DBC (cm)					
Peso (kg)					
Pc peso/z peso					
IMC (Kg/m2)					
Pc IMC/ z IMC					
Bicipital (mm)					
Tricipital (mm)					
Subescapular (mm)					
Suprailiaco (mm)					
Cintura (cm)					
Cadera (cm)					
Cintura/cadera (cm)					
C. Muslo (cm)					
C. Pierna (cm)					
C. Brazo (cm)					
Resistencia/Reactancia					
Peso ideal (kg)					
Kilocalorias consumidas					
Grasa %					
Músculo %					
Agua %					
Testículo derecho (cm <sup>3</sup> )					
Testículo izquierdo (cm <sup>3</sup> )					
Longitud de pene (cm)					
Circunferencia de pene (cm)					
IVP					
Z IVP					
Z TD					
Z TI					
<b><u>NUTRICION</u></b>					
Kcal totales					
HC totales					
HCS					
HCC					
Proteinas					
Proteina animal					
Proteina vegetal					
Grasa total					
Saturada					
Monoinsaturada					
Poliinsaturada					
Colesterol					
Fibra					
Ca					
P					

Rel. Ca/P:					
Mg					
K					
Zinc					
Retinol					
Ac. Ascórbico					
Tiamina					
Riboflavina					
Niacina					
Piridoxina					
Ac. Fólico					
Cobalamina					
Vitamina D					
FE					

## Anexo 5

### CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

#### ***EFICACIA DEL USO DE BIFOSFONATOS PARA EL TRATAMIENTO DE CALCINOSIS DISTRÓFICA ASOCIADA A ENFERMEDADES AUTOINMUNES.***

Se le ha pedido a su hijo(a) que participe en un estudio de investigación realizado por los doctores: María del Mar Sáez de Ocariz, Nelly Altamirano Bustamante, Alonso Gutiérrez Hernández y Francisco Espinosa Rosales, del Instituto Nacional de Pediatría.

Su hijo(a) cumple con los requisitos para participar en este estudio debido a que se le ha diagnosticado con un problema que afecta su piel y su sistema inmune. La participación de su hijo(a) en este estudio es completamente voluntaria. Le solicitamos lea detenidamente la siguiente información, y haga preguntas acerca de cualquier cosa que no esté clara, antes de decidir si quiere o no participar.

#### **• PROPÓSITO DEL ESTUDIO**

Este estudio está ideado para demostrar la eficacia de un medicamento (bifosfonato) para tratar depósitos de calcio anómalos que pueden afectar la piel, músculos y otros tejidos. El objetivo es dar una mejor atención de este problema a su hijo(a) y a pacientes con la misma enfermedad.

#### **• PROCEDIMIENTOS**

Si usted consiente en que su hijo(a) participe en este estudio se le realizará un examen físico completo, seguido por una centellografía ósea (un estudio de imagen) para buscar los depósitos anómalos de calcio en piel, músculo y otros tejidos profundos. Si confirmamos que su hijo (a) tiene estos depósitos, DE FORMA ALEATORIA (AL AZAR) SE DECIDIRÁ SI pasará a una segunda fase donde extraeremos una pequeña cantidad de sangre (10 cc o aproximadamente dos cucharaditas). Si en poco tiempo se le va a extraer sangre a su hijo(a) por alguna otra razón, entonces podemos en esa ocasión obtener la cantidad adicional de sangre. Posteriormente se le realizará una densitometría ósea (un estudio de imagen para ver la mineralización de sus huesos). Si su hijo(a) está en condiciones se hospitalizará para la aplicación del medicamento en su vena. El tiempo aproximado que calculamos que estará hospitalizado será de 24 horas. Posteriormente se estarán tomando controles de sangre regularmente para vigilar el calcio y fósforo en su sangre. A los seis meses de la primera aplicación, se volverán a realizar todos los estudios iniciales y si está en condiciones, se aplicará una segunda dosis del medicamento. Se continuará la vigilancia del calcio y fósforo de su sangre y finalmente se repetirán todos los estudios un año después de la primera aplicación para valorar la respuesta en cuanto a la disminución de los depósitos anómalos de calcio.

- **RIESGOS Y MALESTARES POTENCIALES**

- Venipuntura (extracción de sangre)

Su hijo(a) tendrá un poco de molestia debido a la extracción de sangre. Su hijo(a) podría presentar un moretón o referir dolor en el lugar del cual se extrae la sangre. Si se obtiene la sangre de un catéter central, entonces no habrá moretón o dolor, pero hay una posibilidad muy baja de una infección en el catéter, al igual que podría suceder en cualquier ocasión en la cual se extrae sangre de un catéter central.

Los estudios de imagen requieren de la aplicación de medio de contraste radioactivo. El riesgo de reacción a este medio de contraste es bajo.

La aplicación del medicamento puede traer como consecuencia más probable una disminución del calcio o fósforo en la sangre que es temporal y que, en el caso de que se presente en su hijo(a), se le dará el manejo necesario. Existen otras complicaciones como náusea, vómito, dolores articulares y musculares, síntomas semejantes a gripa. Asimismo, se ha reportado en la literatura, aunque no en niños, osteonecrosis de la mandíbula. Si cualquiera de estos efectos adversos se presentara, su hijo recibiría tratamiento de inmediato.

- Información acerca de la enfermedad de su hijo(a)

La realización de estos estudios permitirán conocer si su hijo(a) presenta los depósitos de calcio que se llegan a presentar hasta en el 30% de los pacientes con su diagnóstico (dermatomiositis/ esclerosis sistémica progresiva/CREST) y, si pasa a la segunda fase del estudio, le permitirá además saber si sus huesos están bien calcificados. La aplicación del medicamento ayudará tanto al manejo de los depósitos anómalos de calcio, como para mejorar la calcificación de sus huesos. Mantendremos de manera confidencial todos los resultados de las pruebas, pero en el caso de que se conocieran, no divulgarán información de su hijo(a) que no se conociera con anterioridad.

- **BENEFICIOS QUE SE ANTICIPAN PARA LOS SUJETOS**

Este estudio se hace para mejorar la salud de su hijo(a). El beneficio que esperamos con este estudio es el disminuir los depósitos anómalos de calcio y de manera secundaria mejorar la calcificación de sus huesos. Usted no debe anticipar que la atención mejore debido a su participación.

- **BENEFICIOS QUE SE ANTICIPAN PARA LA SOCIEDAD**

Este estudio se hace para desarrollar mejores esquemas de tratamiento para los depósitos de calcio anómalos en enfermedades autoinmunes. De tener éxito, estos métodos podrían ayudar a los niños con estos problemas a recibir atención más pronto y podría ayudarles a vivir mejor.

- **ALTERNATIVAS A LA PARTICIPACIÓN**

Usted puede decidir que no quiere que su hijo(a) participe y esto no afectará de ninguna manera la atención que ahora recibe. Este estudio no afectará la clase de atención que su hijo(a) recibe para su enfermedad.

- **PAGO POR PARTICIPAR**

No se le cobrará ni por las pruebas de evaluación ni por el costo del medicamento.

- **ANONIMIDAD Y CONFIDENCIALIDAD**

Las únicas personas que sabrán que su hijo(a) es un sujeto bajo investigación, son los miembros del grupo de investigación y, si es apropiado, sus médicos y enfermeras. Ninguna información acerca de usted o proporcionada por usted durante la investigación será divulgada a otros sin su permiso por escrito, exceptuando:

- si es necesaria para proteger sus derechos o bienestar (por ejemplo, si usted se lastima y necesita atención de emergencia); o bien,
- si la ley lo ordena.

Cuando los resultados de la investigación se publiquen o se presenten en conferencias no se incluirá información que divulgue la identidad de su hijo(a).

Guardaremos toda la información acerca de su hijo(a) en archiveros con llave y computadoras con contraseñas protegidas. La muestra de sangre de su hijo(a) será almacenada en un laboratorio bajo llave hasta que se destruya, lo cual será durante los cinco años posteriores a su obtención.

- **PARTICIPACIÓN Y RETIRO**

La participación de su hijo(a) en esta investigación es voluntaria. Si decide no participar, esto no afectará su relación con el Instituto Nacional de Pediatría, o el derecho de su hijo(a) a servicios de salud y otros servicios a los cuales de otra manera tiene derecho. Si usted decide que su hijo(a) participe, tiene la libertad de retirar su consentimiento y suspender su participación en cualquier momento, sin perjuicio a su atención futura en el Instituto Nacional de Pediatría.

- **DESCUBRIMIENTOS**

Durante el transcurso del estudio se le informará acerca de cualquier descubrimiento de importancia (ya sea bueno o malo), tal como cambios en los riesgos o beneficios que resultan al participar en la investigación, o alternativas nuevas a la participación que podrían causar que usted cambie de opinión acerca de que su hijo(a) siga participando en el estudio. Si le proporcionan información nueva, se volverá a obtener su consentimiento para seguir participando en este estudio.

- **IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES**

En el caso de una lesión relacionada con la investigación o si su hijo(a) manifiesta una reacción adversa, por favor comuníquese con uno de los investigadores anotados a continuación. Si usted tiene preguntas relacionadas con la investigación, por favor siéntase con la libertad de comunicarse con:

Dra. María del Mar Saez de Ocariz, Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría.

Dra. Nelly Altamirano, Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría.

Dr. J. Alonso Gutiérrez Hernández, Servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría.

Dr. Francisco Espinosa Rosales, Subdirección de Investigación Médica del Instituto Nacional de Pediatría.

Domicilio: Insurgentes Sur 3,700-C, Col. Insurgentes Cuicuilco, Delegación Coyoacán, México, D.F.

- **DERECHOS DE LOS SUJETOS BAJO INVESTIGACIÓN**

Usted puede retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar sin sanción. Usted no renuncia a ninguno de sus reclamos legales, derechos o remedios debido a su participación en este estudio de investigación.

**FIRMA DEL SUJETO BAJO INVESTIGACIÓN O REPRESENTANTE LEGAL**

Yo he leído (o alguien me ha leído) y entiendo la información anotada anteriormente. Me han dado la oportunidad de hacer preguntas y he recibido respuestas satisfactorias a todas mis preguntas. Me han dado una copia de este formulario.

**AL FIRMAR ESTE FORMULARIO YO CONSIENTO VOLUNTARIAMENTE EN PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN DESCRITA.**

\_\_\_\_\_  
Nombre Completo del Sujeto

\_\_\_\_\_  
Nombre Completo del Representante Legal (si corresponde)      Fecha \_\_\_\_\_

**FIRMA DEL INVESTIGADOR**

Yo le expliqué la investigación al sujeto o a su representante legal y he contestado todas sus preguntas. Yo pienso que él/ella entiende la información descrita en este documento y que de libre albedrío consiente en participar.

\_\_\_\_\_  
Nombre Completo del Investigador

\_\_\_\_\_  
Firma del Investigador

\_\_\_\_\_  
Fecha (debe ser la misma que la del sujeto)



## Anexo 6

### CARTA DE ASENTIMIENTO

#### ***EFICACIA DEL USO DE BIFOSFONATOS PARA EL TRATAMIENTO DE CALCINOSIS DISTRÓFICA ASOCIADA A ENFERMEDADES AUTOINMUNES.***

Se te ha pedido que participes en un estudio de investigación realizado por los doctores: María del Mar Sáez de Ocariz, Nelly Altamirano Bustamante, Alonso Gutiérrez Hernández y Francisco Espinosa Rosales, del Instituto Nacional de Pediatría.

Tú cumples con los requisitos para participar en este estudio debido a que se te ha diagnosticado con un problema que afecta tu piel y tu sistema inmune. Tu participación en este estudio es completamente voluntaria. Te solicitamos leas detenidamente la siguiente información, y hagas preguntas acerca de cualquier cosa que no esté clara, antes de decidir si quieres o no participar.

#### **• PROPÓSITO DEL ESTUDIO**

Este estudio está ideado para demostrar la eficacia de un medicamento (bifosfonato) para tratar depósitos de calcio anómalos que pueden afectar la piel, músculos y otros tejidos. El objetivo es darte a ti y a pacientes con la misma enfermedad una mejor atención de este problema.

#### **• PROCEDIMIENTOS**

Si aceptas participar en este estudio se te realizará un examen físico completo, seguido por una centellografía ósea (un estudio de imagen) para buscar los depósitos anómalos de calcio en piel, músculo y otros tejidos profundos. Si confirmamos que tienes estos depósitos, DE FORMA ALEATORIA (AL AZAR) SE DECIDIRÁ SI pasarás a una segunda fase donde te extraeremos una pequeña cantidad de sangre (10 cc o aproximadamente dos cucharaditas). Si en poco tiempo se te va a extraer sangre por alguna otra razón, entonces podemos en esa ocasión obtener la cantidad adicional de sangre. Posteriormente se te realizará una densitometría ósea (un estudio de imagen para ver la mineralización de sus huesos). Si estás en condiciones te hospitalizaremos para la aplicación del medicamento en tu vena. El tiempo aproximado que calculamos que estarás hospitalizado será de 24 horas. Posteriormente tomaremos controles de sangre regularmente para vigilar el calcio y fósforo en tu sangre. A los seis meses de la inclusión en este estudio, independientemente de si recibiste o no tratamiento, se te volverán a realizar todos los estudios iniciales y si perteneces al grupo de tratamiento, se te aplicará una segunda dosis del medicamento. Se continuará la vigilancia del calcio y fósforo en tu sangre y finalmente se repetirán todos los estudios un año después de la inclusión en el estudio (tanto si recibiste tratamiento como si fuiste del grupo control) para valorar la respuesta en cuanto a la disminución de los depósitos anómalos de calcio.

- **RIESGOS Y MALESTARES POTENCIALES**

- Venipunctura (extracción de sangre)

Puedes tener un poco de molestia debido a la extracción de sangre. Podrías presentar un moretón o referir dolor en el lugar del cual se extrae la sangre. Si se obtiene la sangre de un catéter central, entonces no habrá moretón o dolor, pero hay una posibilidad muy baja de una infección en el catéter, al igual que podría suceder en cualquier ocasión en la cual se extrae sangre de un catéter central.

Los estudios de imagen requieren de la aplicación de medio de contraste radioactivo. El riesgo de reacción a este medio de contraste es bajo.

La aplicación del medicamento puede traer como consecuencia más probable una disminución del calcio o fósforo en la sangre que es temporal y que, en el caso de que se presente, se te dará el manejo necesario. Existen otras complicaciones como náusea, vómito, dolores articulares y musculares, síntomas semejantes a gripa, dolor de cabeza, ojo rojo, alteraciones de la sensibilidad, temblor, entre otros. Asimismo, se ha reportado en la literatura, aunque no en niños, osteonecrosis de la mandíbula. Si presentaras cualquiera de estos efectos adversos, recibirías tratamiento de inmediato.

- Información acerca de tu enfermedad

La realización de estos estudios permitirán conocer si presentas los depósitos de calcio que se llegan a presentar hasta en el 30% de los pacientes con tu diagnóstico (dermatomiositis/ esclerosis sistémica progresiva/CREST) y, si pasas a la segunda fase del estudio, te permitirá además saber si tus huesos están bien calcificados. La aplicación del medicamento ayudará tanto al manejo de los depósitos anómalos de calcio, como para mejorar la calcificación de tus huesos. Mantendremos de manera confidencial todos los resultados de las pruebas, pero en el caso de que se conocieran, no divulgarán información que no se conociera con anterioridad.

- **BENEFICIOS QUE SE ANTICIPAN PARA LOS SUJETOS**

Este estudio se hace para mejorar tu salud. El beneficio que esperamos con este estudio es el disminuir los depósitos anómalos de calcio y de manera secundaria mejorar la calcificación de tus huesos.

- **BENEFICIOS QUE SE ANTICIPAN PARA LA SOCIEDAD**

Este estudio se hace para desarrollar mejores esquemas de tratamiento para los depósitos de calcio anómalos en enfermedades autoinmunes. De tener éxito, estos métodos podrían ayudar a los niños con estos problemas a recibir atención más pronto y podría ayudarles a vivir mejor.

- **ALTERNATIVAS A LA PARTICIPACIÓN**

Tú puedes decidir que no quieres participar y esto no afectará de ninguna manera la atención que ahora recibes. Este estudio no afectará la clase de atención que recibes para tu enfermedad.

- **PAGO POR PARTICIPAR**

No se te cobrará ni por las pruebas de evaluación ni por el costo del medicamento.

- **ANONIMIDAD Y CONFIDENCIALIDAD**

Las únicas personas que sabrán que eres un sujeto bajo investigación, son los miembros del grupo de investigación y, si es apropiado, tus médicos y enfermeras. Ninguna información acerca de ti o proporcionada por ti durante la investigación será divulgada a otros sin tu permiso por escrito, exceptuando:

- si es necesaria para proteger tus derechos o bienestar (por ejemplo, si te lastimas y necesitas atención de emergencia); o bien,
- si la ley lo ordena.

Cuando los resultados de la investigación se publiquen o se presenten en conferencias no se incluirá información que divulgue tu identidad.

Guardaremos toda la información acerca de ti en archiveros con llave y computadoras con contraseñas protegidas. Tus muestras de sangre serán almacenadas en un laboratorio bajo llave hasta que se destruya, lo cual será durante los cinco años posteriores a su obtención.

- **PARTICIPACIÓN Y RETIRO**

Tu participación en esta investigación es voluntaria. Si decides no participar, esto no afectará tu relación con el Instituto Nacional de Pediatría, o tu derecho a servicios de salud y otros servicios a los cuales de otra manera tienes derecho. Si decides participar, tienes la libertad de retirar tu consentimiento y suspender tu participación en cualquier momento, sin perjuicio a tu atención futura en el Instituto Nacional de Pediatría.

- **DESCUBRIMIENTOS**

Durante el transcurso del estudio se te informará acerca de cualquier descubrimiento de importancia (ya sea bueno o malo), tal como cambios en los riesgos o beneficios que resultan al participar en la investigación, o alternativas nuevas a la participación que podrían causar que cambies de opinión sobre seguir participando en el estudio. Si te proporcionamos información nueva, volveremos a solicitar tu asentimiento para seguir participando en este estudio.

- **IDENTIFICACIÓN DE LOS INVESTIGADORES**

En el caso de una lesión relacionada con la investigación o si manifiestas una reacción adversa, por favor comunícate con uno de los investigadores anotados a continuación. Si tienes preguntas relacionadas con la investigación, por favor siéntete con la libertad de comunicarte con:

Dra. María del Mar Saez de Ocariz, Servicio de Dermatología del Instituto Nacional de Pediatría (celular 044 55 54 33 34 39).

Dra. Nelly Altamirano, Servicio de Endocrinología del Instituto Nacional de Pediatría.

Dr. J. Alonso Gutiérrez Hernández, Servicio de Inmunología del Instituto Nacional de Pediatría (celular 044 55 29 00 55 62).

Dr. Francisco Espinosa Rosales, Subdirección de Investigación Médica del Instituto Nacional de Pediatría.

Domicilio: Insurgentes Sur 3,700-C, Col. Insurgentes Cuicuilco, Delegación Coyoacán, México, D.F.

- **DERECHOS DE LOS SUJETOS BAJO INVESTIGACIÓN**

Puedes retirar tu asentimiento en cualquier momento y dejar de participar sin sanción. No renuncias a ninguno de tus derechos debido a tu participación en este estudio de investigación.

**FIRMA DEL SUJETO BAJO INVESTIGACIÓN O REPRESENTANTE LEGAL**

Yo he leído (o alguien me ha leído) y entiendo la información anotada anteriormente. Me han dado la oportunidad de hacer preguntas y he recibido respuestas satisfactorias a todas mis preguntas. Me han dado una copia de este formulario.

**AL FIRMAR ESTE FORMULARIO YO CONSIENTO VOLUNTARIAMENTE EN PARTICIPAR EN LA INVESTIGACIÓN DESCRITA.**

\_\_\_\_\_  
Nombre Completo del Sujeto

\_\_\_\_\_  
Nombre Completo del Representante Legal (si corresponde)      Fecha

**FIRMA DEL INVESTIGADOR**

Yo le expliqué la investigación al sujeto o a su representante legal y he contestado todas sus preguntas. Yo pienso que él/ella entiende la información descrita en este documento y que de libre albedrío consiente en participar.

\_\_\_\_\_  
Nombre Completo del Investigador

\_\_\_\_\_  
Firma del Investigador

\_\_\_\_\_  
Fecha (debe ser la misma que la del sujeto)

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Walsh JS, Fairley JA. Calcifying disorders of the skin. *J Am Acad Dermatol* 1995;33:693-706.
2. Rodriguez-Cano L, Garcia-Patos V, Creus M, Bastida P, Ortega JJ, Castellás A. Childhood calcinosis cutis. *Pediatr Dermatol* 1996;13:114-17.
3. Touart DM, Sau P. Cutaneous deposition diseases. Part II. *J Am Acad Dermatol* 1998;39:527-44.
4. Boulman N, Slobodin G, Rozenbaum M, Rosner I. Calcinosis in rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2005;34:805-12.
5. Sallum AME, Pivato FCMM, Doria-Filho U. Risk factors associated with calcinosis of juvenile dermatomyositis. *J Pediatr (Rio J)* 2008;84:68-74
6. Agarwal V, Sachdev A, Dabra AK. Calcinosis in juvenile dermatomyositis. *Radiology* 2007;242:307-11
7. Lobo IM, Machado S, Teixeira M, Selores M. Calcinosis cutis: a rare feature of adult dermatomyositis. *Dermatol Online J* 2008;14:10.
8. Mukamel M, Orbe G, Mimouni M. New insight into calcinosis of juvenile dermatomyositis: a study of composition and treatment. *J Pediatr* 2001;138:763-66
9. Pachman LM, Liotta-Davis MR, Hong DK, Kinsella TR, Mendez EP, Kinder JM, et al. TNFalpha-308A allele in juvenile dermatomyositis: association with increased production of tumor necrosis factor alpha, disease duration, and pathologic calcifications. *Arthritis Rheum.* 2000;43:2368-77.
10. Miyamae T, Mori M, Inamo Y, et al. Multi-center analysis of calcinosis in children with juvenile dermatomyositis. *Ryumachi* 2003;43:538-43.
11. Bowyer SL, Blane CE, Sullivan DB, Cassidy JT. Childhood dermatomyositis: factors predicting functional outcome and development of dystrophic calcification. *J Pediatr* 1983;103:882-88.
12. Blane CE, White SJ, Braunstein EM, Bowyer SL, Sullivan DB. Patterns of calcification in childhood dermatomyositis. *AJR* 1984;142:397-400

13. Pachman LM, Abbott K, Sinacore JM, et al. Duration of illness is an important variable for untreated children with juvenile dermatomyositis. *J Pediatr* 2006;148:247-53.
14. Vayssairat M, Hidouche D, Abobucheli-Baudot N, Gaita JP. Clinical significance of subcutaneous calcinosis in patients with systemic sclerosis. Does diltiazem induce its regression? *Ann Rheum Dis* 1998;57:252-54.
15. Dutz J. Treatment options for the cutaneous manifestations of systemic sclerosis. *Skin Therapy Lett* 2000;6:3-5.
16. Wu Y, Seto H, Shimizu M. Extensive soft-tissue involvement of dermatomyositis detected by whole-body scintigraphy with <sup>99m</sup>Tc-MDP and <sup>201</sup>Tl-chloride. *Ann Nucl Med* 1996;10:127-30.
17. Bar-Sever Z, Mukamel M, Harel L, Hardoff R. Scintigraphic evaluation of calcinosis in juvenile dermatomyositis with Tc-99m MDP. *Clin Nucl Med* 2000;25:1013-16.
18. Pachman LM, Veis A, Stock S, Abbott K, Vicari F, Patel P, et al. Composition of calcifications in children with juvenile dermatomyositis: association with chronic cutaneous inflammation. *Arthritis Rheum.* 2006;54:3345-50.
19. Winder PR, Curtis AC. EDTA in the treatment of scleroderma and calcinosis cutis. *Arch Dermatol* 1960;82:732-36.
20. Abdallah-Loff M, Grasland A, Vinceneux P, Sigal-Grinberg M. Regression of cutis calcinosis with diltiazem in adult dermatomyositis. *Eur J Dermatol* 2005;15:102-104.
21. Cukierman T, Elinav E, Korem M, Chajek-Shaul T. Low dose warfarin treatment for calcinosis in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:1341-43.
22. Nakamura H, Kawakami A, Ida H, Ejima E, Origuchi T, Eguchi K. Efficacy of probenecid for a patient with juvenile dermatomyositis complicated with calcinosis. *J Rheumatol.* 2006;33:1691-93.
23. Robertson LP, Marshall RW, Hickling P. Treatment of cutaneous calcinosis in limited systemic sclerosis with minocycline. *Ann Rheum Dis* 2003;62:267-69.

24. Ambler GR, Chaitow J, Rogers M, Mc Donald DW, Ouvrier RA. Rapid improvement of calcinosis in juvenile dermatomyositis with alendronate therapy. *J Rheumatol* 2005;32:1837-39.
25. Bogoch ER, Gross DK. Surgery of the hand in patients with systemic sclerosis: outcomes and considerations. *J Rheumatol* 2005;32:642-48.
26. Sparsa A, Lesaux N, Kessler E, et al. Treatment of cutaneous calcinosis in CREST syndrome by extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Am Acad Dermatol* 2005;53:S263-65.
27. Hazen PG, Walker AE, Carney JF, Stewart JJ. Cutaneous calcinosis of scleroderma. Successful treatment with intralesional adrenal steroids. *Arch Dermatol* 1982;118:366-67.
28. Russell RGG, Smith R. Diphosphonates. Experimental and Clinical Aspects. *J Bone Joint Surg* 1973;55B:66-86.
29. Russell RGG. Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. *Pediatrics* 2007;119:S150-62.
30. Kavanagh K, Guo K, Dunford J, et al. Human farnesyl diphosphate synthase (FDPS): crystal structure and molecular interactions with nitrogen-containing bisphosphonates. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006;103:7829-34.
31. Gomez-Font R, Martinez-Garcia ML, Olmos-Martinez JM. Osteonecrosis of the jaws due to bisphosphonate treatments. Update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008;13:E318-24.
32. Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative (corrected) review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006;144:753-61.
33. Malgrem B, Aström E, Söderhäll S. No osteonecrosis in jaws of young patients with osteogenesis imperfecta treated with bisphosphonates. *J Oral Pathol Med* 2008;37:196-200.)
34. Goel KM, Shanks RA. Dermatomyositis in childhood. Review of eight cases. *Arch Dis Child* 1976;51:501-6.
35. Rosner B. *Fundamentals of Biostatistics*. 4ta ed, Wadsworth Publishing Co, 1995, p. 28.



36. Adaptados de Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 1975;292:344-47, 403-07.
37. First International Workshop on Juvenile Scleroderma, Junio 2001, Padua, Italia.
38. Karseuty, G. The Central regulation of bone remodeling *Trends. Endocrinology and Metabolism* 2000. 11:495-578.
39. Bachrach, L.K., Hastie, T., Wang, M.C., Narasimhan, B., Marcus, R. Bone mineral acquisition in healthy Asian, Hispanic, Black, and Caucasian youth: A longitudinal study. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*.1999. vol 84(12): 4702-4712
40. Soyka, L.A., Fairfield, W.P and Klibanski, A. Hormonal determinants and disorders of peak bone mass in children. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2000. vol 85:3951-3962.
41. Ruiz, J.C., Mandel, C., and Garabedían, M. Influence of spontaneous calcium intake and physical exercise on the vertebral and femoral bone mineral density of children and adolescents. *Journal of Bone Mineral Research*. 1995. vol 95: 675-679.
42. Cavadini, C., Siega-Riz, A.M., and Popkin, B.M. US adolescent food intake trends from 1956 to 1996. *Archives of Diseases in Childhood*. 2000 vol 83:18-22
43. Janz, K.F., Burns, T.I and Tomer, J.C. Physical activity and bone measure in young children: The Iowa bone development study. *Pediatrics* 2001. vol107(6):1387-1393.
44. Lloyd, T., Chinchilli, V.M., Johnston-Rollins, N., Kieselhorst, K., Eggli, D.F and Marcus, R. (Adult female hip bone density reflects teenage sports-exercise patterns but not teenage calcium intake. *Pediatrics* 2000. vol106(1): 40-44.
45. Tamayo, J., Díaz, R., Lazcano, E., Reference values for areal bone mineral density among a healthy Mexican population. *Salud Pública de México / vol. 51, suplemento 1 de 2009*.
46. Lazcano, E., Tamayo, J., Correlation trends in bone mineral density in Mexican women: evidence of familiar predisposition. *Salud Pública de México / vol. 51, suplemento 1 de 2009*.

47. Cvijetic S, Korsic M. Apparent bone mineral density estimated from DXA in healthy men and women. *Osteoporos Int* 2004;15:295–300
48. Crabtree NJ, Leonard MB, Zemel BS. Dual-energy x-ray absorptiometry. In Sawyer AJ, Bachrach LK, Fung EB, editors. *Bone densitometry in growing patients: guidelines for clinical practice*. Totowa, NJ: Humana Press Inc, 2007: 41–57.
49. Carter DR, Bouxsein ML, Marcus R. New approaches for interpreting projected bone densitometry data. *J Bone Miner Res* 1992;7:137–45.
50. Nasr R, Reed AM., and Peterson EJ. Update: biomarkers for idiopathic inflammatory myopathies. *Curr Opin Rheumatol* 2012, 24:609–615
51. De Andrade DC, de Magalhaes Souza SC, de Carvalho JF, Takayama L, Borges CT, Aldrighi JM, Pereira RM: High frequency of osteoporosis and fractures in women with dermatomyositis/polymyositis. *Rheumatol Int* 2012, 32:1549-1553.
52. Castro TC, Terreri MT, Szejnfeld VL, Len C, Fonseca AS, Hilario MO: Bone mineral density of Brazilian girls with juvenile dermatomyositis. *Braz J Med Biol Res* 2005, 38:309-313.
53. Alsufyani KA, Ortiz-Alvarez O, Cabral DA, Tucker LB, Petty RE, Nadel H, Malleson PN: Bone mineral density in children and adolescents with systemic lupus erythematosus, juvenile dermatomyositis, and systemic vasculitis: relationship to disease duration, cumulative corticosteroid dose, calcium intake, and exercise. *J Rheumatol* 2005, 32:729-733.
54. Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *J Am Med Assoc* 2004; 292: 490–5.
55. Stewart WA, Acott PD, Salisbury SR, Lang BA: Bone mineral density in juvenile dermatomyositis: assessment using dual x-ray absorptiometry. *Arthritis Rheum* 2003, 48:2294-2298.

56. Rouster-Stevens KA, Langman CB, Price HE, Seshadri R, Shore RM, Abbott K, Pachman LM: RANKL:osteoprotegerin ratio and bone mineral density in children with untreated juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheum* 2007, 56:977-983.
57. Regio P, Bonfa´ E, Takayama L, Pereira RM. The influence of lean mass in trabecular and cortical bone in juvenile onset systemic lupus erythematosus *Lupus*. 2008;17:787-92.
58. Pereira RM, Carvalho JF, Canalis E: Glucocorticoid-induced osteoporosis in rheumatic diseases. *Clinics (Sao Paulo)* 2010, 65:1197-1205.
59. Cohran VC, Griffiths M, Heubi JE: Bone mineral density in children exposed to chronic glucocorticoid therapy. *Clin Pediatr (Phila)* 2008, 47:469-475.
60. Antelava OA, Smirnov AV, Demin NV, Khitrov AN, Benevolenskaia LI, Nasonov EL: [Bone mineral density in idiopathic inflammatory myopathies]. *Klin Med (Mosk)* 2003, 81:57-61.
61. Frediani B, Baldi F, Falsett Pi, Acciai C, Filippou G, Spreafico A, Chellini F, Capperucci C, Filipponi P, Galeazzi M, Marcolongo R. Bone mineral density in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2004;63:326–327.
62. Rodd C, Lang B, Ramsay T, Alos N, Huber AM, Cabral DA, Scuccimarri R, Miettunen PM, Roth J, Atkinson SA, Couch R, Cummings EA, Dent PB, Ellsworth J, Hay J, Houghton K, Jurencak R, Larche M, LeBlanc C, Oen K, Saint-Cyr C, Stein R, Stephure D, Taback S, Lentle B, Matzinger M, Shenouda N, Moher D, Rauch F, Siminoski K, Ward LM: Incident vertebral fractures among children with rheumatic disorders 12 months after glucocorticoid initiation: a national observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken )* 2012, 64:122-131.
63. Huber AM, Gaboury I, Cabral DA, Lang B, Ni A, Stephure D, Taback S, Dent P, Ellsworth J, LeBlanc C, Saint-Cyr C, Scuccimarri R, Hay J, Lentle B, Matzinger M, Shenouda N, Moher D, Rauch F,

- Siminoski K, Ward LM: Prevalent vertebral fractures among children initiating glucocorticoid therapy for the treatment of rheumatic disorders. *Arthritis Care Res (Hoboken )* 2010, 62:516-526.
64. Kocks J., Ward K., Mughal Z., Moncayo R., Adams J., and Hogler W." Z-Score Comparability of Bone Mineral Density Reference Databases for Children. *J Clin Endocrinol Metab* 95: 4652–4659, 2010
  65. Vacca A, Cormier C, Mathieu A, Kahan A, Allanore Y: Vitamin D levels and potential impact in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2011, 29:1024-1031.
  66. Santiago RA, Silva CA, Caparbo VF, Sallum AM, Pereira RM: Bone mineral apparent density in juvenile dermatomyositis: the role of lean body mass and glucocorticoid use. *Scand J Rheumatol* 2008, 37:40-47.
  67. Shinjo SK, Bonfa E, de FC, V, Pereira RM: Low bone mass in juvenile onset sclerosis systemic: the possible role for 25-hydroxyvitamin D insufficiency. *Rheumatol Int* 2011, 31:1075-1080.
  68. Gambichler T, Chrobok I, Hoxtermann S, Kreuter A: Significantly decreased serum 25-hydroxyvitamin d levels in a large german systemic sclerosis cohort. *J Rheumatol* 2011, 38:2492-2493.
  69. Rios Fernández RI, Fernández Roldán Concepción et al. Vitamin D Deficiency in a Cohort of Patients with Systemic Scleroderma from the South of Spain *J Rheumatol* 2010;37;1355
  70. Carbone L, Tylavsky F., Wan J et al. Bone mineral density in scleroderma. *Rheumatology* 1999; 38: 370-372
  71. G. Marhaug et al., *Rheumatology* 2008;47:1031–1037
  72. Omori CH, Silva CA, Sallum AM, Rodrigues Pereira RM, Lúciade Sá Pinto A, Roschel H, Gualano B. Exercise training in juvenile dermatomyositis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Aug;64(8):1186-94.