



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN:

ENDOCRINOLOGIA PEDIATRICA

TÍTULO DE TESIS:

**“EFICACIA DEL USO DE BIFOSFONATOS PARA EL
TRATAMIENTO DE LA CALCINOSIS DISTROFICA EN
PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES,
CAMBIOS EN LA ENSIDAD MINERAL OSEA Y EL
METABOLISMO MINERAL OSEO A 12 MESES DE
TRATAMIENTO CON BIFOSFONATOS”**

PRESENTA

DRA. NADIA NOHEMI MATA FAVELA

TUTOR DE TESIS:

DRA. NELLY ALTAMIRANO BUSTAMANTE

COTUTORES

CHI HARU MURATA

CIUDAD DE MÉXICO, 2020





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

INDICE

MARCO TEORICO	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
JUSTIFICACION	12
PREGUNTA DE INVESTIGACION	13
HIPOTESIS	13
MATERIAL Y METODOS	14
CRITERIOS DE INCLUSION	14
CRITERIOS DE EXCLUSION	14
UBICACIÓN DEL ESTUDIO	15
VARIABLES	15
PRCEDIMIENTO	15
TAMAÑO DE LA MUESTRA	16
ASIGNACION DEL TRATAMIENTO	17
ANALISIS ESTADISTICO	18
RESULTADOS	19
DISCUSION	22
CONCLUSIONES	23
ANEXOS	24

MARCO TEORICO

CALCINOSIS

La calcinosis es una enfermedad infrecuente que se caracteriza por el depósito de cristales de hidroxapatita o fosfato de calcio amorfo en los tejidos blandos incluyendo piel (calcinosis cutis). En la calcinosis cutis los depósitos anormales de sales de calcio aparecen en la dermis o hipodermis (1).

Las calcinosis se clasifican por su fisiopatología en (2):

1. Distrofica: Se describe con detalle mas adelante.
2. Metastásica: asociaa con niveles séricos elevados de calcio y/o fosforo, como en la hipervitaminosis D, hiperparatiroidismo e hipercalcemia paraneoplásica entre otras.
3. Idiopática: se encuentra en ausencia de anormalidades tisulares metabólicas evidentes, ejemplo calcinosis idiopática del escroto.
4. Iatrogénica.

CALCINOSIS DISTROFICA

Es la forma mas común de calcinosis cutis y aparece en presencia de un metabolismo normal de calcio y fósforo. Los depósitos de calcio aparecen en tejidos dañados por hipervascularidad o hipoxia tisular (3). Las calcificaciones cutáneas se asocian a enfermedades autoinmunes como esclerosis sistémica progresiva, síndrome CREST, dermatomiositis y menos frecuente en lupus eritematoso sistémico (1).

CALCINOSIS DISTROFICA EN PACIENTES CON ENFERMEDADES AUTOINMUNES

La calcinosis distrófica aparece en tejidos dañados por hipoxia en la presencia metabolismo normal de calcio y fósforo. Es frecuente en pacientes con enfermedades del tejido conectivo sobre todo en dermatomiositis juvenil (DMJ) y el síndrome de esclerosis sistémica progresiva CREST (4).

Las calcificaciones pueden afectar areas diseminadas o bien localizadas, causando atrofia muscular, contracturas articulares, ulceración de la piel y episodios recurrentes de inflamación e infección(4).

DERMATOMIOSITIS JUVENIL (DMJ)

La dermatomiositis juvenil es una enfermedad multisistémica de etiología desconocida, que se caracteriza por vasculitis principalmente en piel y músculo. La calcinosis aparece de dos a tres años después del inicio de la enfermedad (5).

Los pacientes pediátricos presentan calcinosis en el 30 al 70% (6), mas frecuentemente que los adultos que la presentan en un 30% (7). La etiopatogenesis de la calcinosis es desconocida, pero se considera que los depósitos de calcio aparecen en caso de enfermedad severa con inflamación persistente y que no responde a esteroides sistémicos.

IL-6 y factor de necrosis tumoral alfa (TNF α) en el líquido con calcio (Mukamel et al. 2001). Se ha demostrado asociación de niveles FNT α 308A y enfermedad prolongada con calcificaciones distroficas en el estudio de polimorfismos genéticos del FNT α (9).

Las calcinosis subcutáneas se presentan con mayor frecuencia en los codos, rodillas, hombros y nalgas, estos depósitos de calcio pueden ser dolorosos y se pueden ulcerar. Las calcinosis pueden exudar un material “yesoso”, formar tractos sinuosos e infectarse de forma crónica. En pacientes pediátricos los depósitos de calcio pueden ser muy extensos abarcando piel, fascia y músculo, formando un “exoesqueleto” lo que favorece la morbilidad y mortalidad de estos pacientes (9,10).

La calcinosis distrófica en pacientes con DMJ puede clasificarse en lineal profunda, calcánea profunda, calcánea superficial y patrón superficial reticulado, este último se ha asociado con osteopenia.(11).

El retraso en el diagnóstico e inicio del tratamiento de la enfermedad son los factores más importantes asociados con el desarrollo de las calcinosis (9,12). La afección pulmonar y la necesidad de utilizar tratamiento citotóxico para el control de DMJ son factores de riesgo independientes para su desarrollo. (5).

ESCLEROSIS SIMETRICA PROGRESIVA/SINDROME CREST (ESP/CREST)

La ESP/CREST es una enfermedad caracterizada por fibrosis cutánea y visceral de etiología desconocida, el 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.(13).

La calcinosis es un hallazgo habitual en los pacientes con ESP/CREST, y se ha asociado con mayor frecuencia en pacientes con anticuerpos anticentrómero. Se ha demostrado que el daño cutáneo vascular es más importante en pacientes con calcificaciones en comparación de pacientes que no tiene calcificaciones (12,13).

En estas enfermedades aparecen placas y nódulos en la piel, tejido celular subcutáneo, músculo y tendones varios años después del inicio de la enfermedad. Los depósitos de calcio ocurren con mayor frecuencia en las extremidades superiores (sobre todo en dedos y muñecas), pero pueden aparecer en cualquier sitio sujeto a trauma. Conforme las lesiones crecen, pueden ulcerarse y liberar un material de aspecto “yesoso”(14).

IDENTIFICACION DE LA CALCINOSIS DISTROFICA

El diagnóstico de calcinosis distrófica se realiza mediante examen físico con la detección de nódulos subcutáneos pétreos, que pueden ulcerarse y liberar materia blanquecina. Los depósitos de calcio profundos y los nódulos muy pequeños pueden no ser detectados por 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 centellografía ósea marcada con

Tecnecio 99- MDP (15,16) o estudios de resonancia magnetica para identificar la calcinosis distrófica. Sin embargo, ningún método está validado para demostrar la extensión y la severidad.

COMPOSICION DE LA CALCINOSIS DISTROFICA

Las calcinosis distróficas están constituidas por proteínas óseas, osteopontina, osteonectina y sialoproteína ósea dentro de los extractos proteicos e hidroxapatita como el único mineral, y distribución irregular (17).

GLUCOCORTICOIDES Y HUESO

Los efectos adversos de los glucocorticoides (GC) sobre el esqueleto se deben a su acción directa sobre la población celular ósea, disminuyen la producción y aumentan la apoptosis del osteoblasto y prolongan la vida del osteoclasto. La histomorfometría ósea en pacientes tratados con glucocorticoides muestra resorción ósea levemente aumentada con formación ósea muy disminuida. Aumentan la apoptosis del osteocito lo que induce disrupción de la vascularidad ósea y disminución del soporte hidráulico óseo, lo que resulta en pérdida de la fuerza ósea más que de la masa ósea.

El tratamiento crónico con GC causa redistribución de la secreción espontanea de la PTH, reduciendo la liberación tónica y aumenta la liberación pulsátil de PTH porque disminuyen la absorción intestinal de calcio, sin llegar a ser un hiperparatiroidismo franco., los cambios esqueléticos observados, incluida la osteoporosis, involucran múltiples mecanismos.

La administración de GC a dosis muy altas y por tiempo prolongado puede inducir osteonecrosis , particularmente, administrados por vía intraarticular, ya que aceleran el daño articular al disminuir el dolor. Afecta grandes articulaciones cadera, rodilla hombro, el dato clínico pivote es el dolor que aumenta con el movimiento y limita el funcionamiento(18).

MASA OSEA

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 el funcionamiento del otro. El sistema biológico se refiere a los procesos de modelamiento y remodelamiento óseos; y el mecánico es la capacidad de movimiento, elasticidad y sostén del hueso.

La función del hueso depende de tener células apropiadas, una adecuada maquinaria bioquímica y la generación de energía mecánica. En el humano hay dos tipos de hueso: el hueso cortical y el trabecular. El hueso cortical o hueso compacto constituye el 80% del hueso mineralizado, se encuentra en los huesos planos y en la cortical de los huesos largos. El hueso trabecular o esponjoso constituye el 20% restante del hueso mineralizado, se localiza en la 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 el 15% al 20% está calcificado, es metabólicamente más activo con una tasa de remodelamiento óseo, lo que lo hace más sensible a patologías que afectan la mineralización ósea (19).

Composición del hueso:

FASE CELULAR: Constituye el 3% del peso del hueso, formada por osteocitos, osteoblastos y osteoclastos. El osteocito y el canalículo lacunar son el sistema sensor de tensión del hueso y señala la necesidad de remodelar para acomodar cargas prevalentes o bien reparar el daño.

FASE MINERAL: Constituye el 65% del peso del hueso, formada básicamente por minerales de hidroxiapatita.

FASE DE MATRIZ ORGANICA: Constituye el 33% del peso del hueso. El 90% es colágeno tipo I y 10% por otras proteínas como son sialoproteínas, osteonectina, BMP, IGF-I, IGF-II, TGF- B y heparán sulfato (proteoglicanos). La colágena tipo I es una proteína de triple hélice formada por dos cadenas de colágeno tipo I y una cadena de colágeno tipo II unidas por un puente disulfuro intra e intermolecularmente a telopéptidos amino y carboxiterminal por piridilo 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 diferentes poblaciones (20). Es decir, el pico máximo de masa ósea está genéticamente determinado, pero la velocidad de acreción ósea depende de la actividad hormonal. En la vida intrauterina depende de la actividad de la insulina IGF-I 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 hormona de crecimiento IGF-I/IGF BP3, adquieren un papel muy importante 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 obtenida en la vida a través del proceso denominado modelamiento óseo. Se alcanza en el esqueleto trabecular a los 18 años y en el esqueleto cortical entre los 18 y 24 años. De acuerdo con la cantidad de masa ósea máxima que se alcance será la que se conservará a lo largo de la vida.(21)

La composición corporal, la alimentación y la actividad física son los tres principales factores modificadores de la masa ósea.(21)

COMPOSICION CORPORAL: La densidad mineral ósea correlaciona con la masa magra (21). Los hombres tienen mayor masa ósea que las mujeres debido a su peso, mayor masa magra y tamaño óseo.

ALIMENTACION: Para mantener la homeostasis normal del esqueleto se requiere de calcio y de vitamina D, su ingesta, correlaciona con la densidad mineral en cualquier etapa de la vida. El aporte de calcio diario debe ser de 1 a 1.5 gramos al 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 (22). La ingesta alimentaria de calcio debe mantener una relación calcio/fósforo mayor a 1 con un aporte adecuado de macronutrientes para la edad

y sexo (23). La vitamina D aumenta la absorción intestinal de calcio. Si la vitamina D es baja disminuye la absorción de calcio condicionando un balance negativo que genera un aumento compensatorio de PTH que aumenta la resorción ósea. Los humanos obtenemos vitamina D de la exposición a la luz solar, de la dieta o de los alimentos fortificados (cereal, lácteos, jugo de naranja). La deficiencia de vitamina D causa osteomalacia, dolor óseo, debilidad muscular, fatiga, aumenta el riesgo de fractura y de osteoporosis(24).

ACTIVIDAD FISICA: La cantidad de hueso que se forma depende de la cantidad de hueso requerida, es por ello que el ejercicio dependiendo su duración e intensidad estimula la formación de masa ósea (25, 26).

Los efectos del ejercicio son cambios en la capacidad física con el fin de mejorar la composición corporal, la flexibilidad y la capacidad cardiorrespiratoria, la fuerza muscular y por ende la fuerza ósea. Además de mejorar la coordinación en las actividades de la vida diaria, el funcionamiento social y la calidad de vida(27).

Determinación de la masa ósea

El método diagnóstico ideal para evaluar la calidad del hueso sería uno que determine los tres componentes de la masa ósea, sin embargo en la práctica esto es poco accesible, por lo que mundialmente se utiliza el componente mineral como un marcador de la masa ósea.

La DEXA (Absorciometría de Rayos X de doble fotón), es el método mundialmente aceptado y preferido para determinar la masa ósea en niños por su disponibilidad, precisión, fácil realización, baja exposición a radiación y posibilidad de seguimiento, se determina por área o volumen (17). Se encuentra estandarizada predominantemente en hueso trabecular con columna lumbar y hueso cortical con cuello de fémur, aunque puede medirse cualquier hueso que represente importancia clínica (18,22). La DEXA se sustenta en la absorción diferencial de rayos X para tejidos con diferente densidad; puede además cuantificar en gramos el contenido mineral óseo (CMO) en varios sitios. Al seleccionarse regiones específicas, se utiliza el área del hueso para calcular la densidad mineral ósea (DMO) en gramos/cm². Esta imagen bidimensional no incorpora la profundidad del hueso y como resultado puede sobreestimar la masa ósea en individuos altos y subestimar la masa ósea en individuos con talla baja. Figura 2 (22).

La tomografía computarizada cuantitativa (QCT) evita este problema ya que mide el volumen óseo directamente; sin embargo no está disponible en muchos sitios y requiere una cantidad considerable mayor de radiación. Además de que las medidas para su estandarización están más limitadas que en DXA (17). Recientemente el ultrasonido cuantitativo (qUS) ha aparecido como un método portátil y libre de radiación; sin embargo no ha reemplazado a DEXA por ser menos preciso, no es útil en estudios longitudinales y tener menos referencia en pediatría (17)

En pediatría se ha aceptado

Algunos investigadores han propuesto modelos para estimar la (vDMO) y).

En el adulto, donde el volumen no cambia con la edad la DMO se analiza por puntuación T (cantidad que conserva para la edad con respecto al máximo pico ideal), mientras que en el niño el esqueleto crece y se expande, el CMO incrementa exponencialmente en el tiempo en tres dimensiones de manera no uniforme, lo que complica la interpretación y el seguimiento. Así como el peso y la talla, el incremento en CMO y DMO relacionado con la edad no es lineal, y la variabilidad también incrementa con la edad, por lo que para análisis se utiliza la puntuación Z (cantidad que se tiene para la edad) (2,3) o con la fórmula apropiada para el cálculo de la densidad ósea volumétrica (vDMO) para reducir la influencia del tamaño del hueso en la interpretación. Aunque es controversial la validez de estos modelos, proporcionan un abordaje razonable para ajustar el tamaño del hueso (5, 21). La Sociedad Internacional de Densitometría Clínica (ISCD) recomienda que se ajusten los resultados, para columna con DMO aparente o con la puntuación Z de talla y para corporal subtotal ajustar con puntuación Z de talla. No existe recomendación del ajuste apropiado para otros sitios medidos en DEXA. (3)

La osteoporosis se caracteriza por masa ósea baja y deterioro de la microarquitectura del hueso, que incrementa la fragilidad y las fracturas.(23). El hallazgo de una o más fracturas vertebrales por compresión en ausencia de enfermedad local o trauma de alta energía es indicativo de osteoporosis. El diagnóstico de osteoporosis no puede realizarse utilizando solamente puntuación de DXA. En la ausencia de fracturas vertebrales por compresión, el diagnóstico de osteoporosis en niños se basa en la presencia de historia significativa de fractura: 1. dos o más fracturas de huesos largos para menores de 10 años. 2. tres o más fracturas de huesos largos en niños de 10-19 asociado con una puntuación Z de DMO en cualquier hueso ≤ -2.0 desviaciones estándar. En ausencia de fracturas se utiliza el término baja reserva ósea como un factor de riesgo para su presentación (3)

Se sabe que las diferencias raciales tienen importancia para la mineralización y el tamaño de los huesos. En general las personas de raza negra tienen mayores valores en DMO que el resto. Las personas hispanas tienen mayor DMO en cuello femoral que blancos y asiáticos, mientras que es menor en columna lumbar comparado con los mismos grupos. (8). Existen valores de referencia para población sana mexicana, con los que debe compararse los resultados de DXA por ser más adecuados (13,20,28,29,30,31,32,33,34)

REMODELAMIENTO OSEO.

La arquitectura del hueso ya formado se mantiene a través del remodelamiento óseo y del equilibrio que exista entre la tasa de formación y de 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 mas alta en el esqueleto trabecular, alrededor de 3 meses, mientras que en el esqueleto cortical este proceso lleva 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 con ayuno de dos horas: calcio, creatinina y desoxipiridinolina (DPD). 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 solo 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 la que recibe el esfuerzo, es decir Kg/cm². Por ejemplo, si el fémur tiene un área de 6 cm² y el peso de la persona es de 89 Kg, al brincar sobre un pie recibe una carga de hasta 5 veces el peso (400Kg).

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. Estos cuatro puntos son:

1. Movilidad articular amplia
2. Aeróbico
3. Musculatura Abdominal
4. Incrementar la fuerza muscular

Efecto del tratamiento sobre la calcinosis distrófica

El tratamiento de la calcinosis distrófica es controvertido. Existen algunos reportes de eficacia con EDTA (35), diltiazem (8,36), warfarina(37), probenecid(38), minociclina(39),

bifosfonatos (alendronato(40) o mamidronato (17) y en algunos casos excisión quirúrgica (41), litotripcia (42) o infiltración de acetónido de triamcinolona(43). En su mayoría son reportes de un caso o series de casos, ero no existen estudios controlados para evaluarla 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 d 2008).

III BIFOSFONATOS Y SU PAPEL EN EL TRATAMIENTO DE LA CALCINOSIS

Los bifosfonatos son compuestos que confieren enlaces fósforo-carbono-fósforo. Reducen e 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 delfosfato de calcio amorfo en hidroxiapatita (44).

Por su mecanismo de acción se han clasificado en dos 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, risendronato y zolendronato, interfieren con otras reacciones metabólicas a través de la inhibición de la farnesil sintetasa (40,44) (de la vía biosintética del mevalonato), y afectan la actividad y supervivencia celular al interferir con la prenilación de proteínas y por ende las funciones de señalización de proteínas reguladoras clave para la adecuada función de los osteoclastos (44).

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 mitosis osificante). Sin embargo, su utilidad clínica mas importante ha sido como inhibidores de la resorción ósea, por lo que se convirtieron en el 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 múltiple, la hipercalcemia asociada a mieloma múltiple o cáncer de mama y la osteoporosis (44)

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 este motivo, se han desarrollado compuestos que se pueden administrar vía intravenosa. En general son bien tolerados, aunque en ocasiones se pueden acompañar de cuadros “gripales” e hipocalcemia transitoria (44). Otro efecto colateral lo constituye el desarrollo de osteonecrosis de la mandíbula, mas 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 intravenosos. La

duración del tratamiento constituye también un factor relevante, pues en general aparece cuando la exposición al fármaco es prolongada.

Una revisión de 368 casos de osteoquimionecrosis después de la administración continuada de bifosfonatos publicados hasta mayo de 2006, reveló que el 46.5% de los pacientes tenían diagnóstico de mieloma múltiple, el 38.8% cáncer de mama metastásico, el 6.2% cáncer de próstata metastásico, el 4.1% osteoporosis, el 3.5% otras enfermedades metastásicas, y el 0.8% enfermedad de Paget. Los fármacos que producen la mayor incidencia de osteoquimionecrosis son: zolendronato, pamidronato, alendronato, risendronato e ibandronato (44).

Se realizó una revisión de casos de la osteoquimionecrosis 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 esta razón, se concluyó que el riesgo en estos pacientes es tan bajo que no debería privarse a los pacientes del beneficio de los bifosfonatos (39).

Los GC tienen efectos adversos directos sobre los osteoblastos, osteoclastos y osteocitos. Los GC inducen acúmulo de osteocito apoptóticos y pueden ocasionar osteonecrosis sin osteoporosis, el riesgo aumenta con el incremento de la dosis y la duración del tratamiento. Los bifosfonatos rápidamente pueden reducir el dolor, mejorar la movilidad y retardar el colapso articular en pacientes con osteonecrosis.(45)

Los bifosfonatos podrían ser una opción terapéutica adecuada para el tratamiento de enfermedades autoinmunes, puesto que su mecanismo de acción podría no solo 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 que se asocia con el tratamiento sistémico (fundamentalmente GC) de la patología de base. Los GC tienen efectos adversos directos sobre los osteoblasto, osteoclastos y osteocitos. Los GC inducen acúmulo de osteocito apoptóticos y pueden ocasionar osteonecrosis sin osteoporosis, el riesgo aumenta con el incremento de la dosis y la duración del tratamiento. Los bifosfonatos rápidamente pueden reducir el dolor, mejorar la movilidad y retardar el colapso articular en pacientes con osteonecrosis.

Existe reportes aislados del uso de estos medicamentos en pacientes pediátricos con enfermedades autoinmunes (17, 41,45), 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.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La calcinosis distrófica 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, diltiacem, minociclina, hidróxido de aluminio, salicilatos, bifosfonatos, extirpación quirúrgica, dióxido de carbono, y laser, sin que para ningunos de estos tratamientos se haya demostrado su utilidad ni cuantitativa ni cualitativamente. Los pacientes con enfermedades autoinmunes (DMJ,ESP/CREST) tienen mayor masa ósea asociada con pico subóptimo de masa ósea. Existen pocos estudios en la literatura y así mismo, no se resentan esos estudios en México. Por lo anterior nos planteamos las siguientes preguntas de investigación.

JUSTIFICACION

Este estudio se proyectó para revertir o disminuir la calcinosis distrófica, que se presenta como complicación en aproximadamente 30% de los pacientes con enfermedades autoinmunes, en particular DMJ y ESP/CREST. Este estudio nos permitió, por un lado aumentar la sensibilidad en la detección de la calcinosis distrófica, aun si es subclínica; y por el otro, utilizar para su evaluación (PET/CT) que permitió 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), fuimos capaces de determinar si la intervención con bifosfonatos fue eficaz para revertir o disminuir el proceso de la calcinosis distrófica. Aun en el supuesto de que la intervención farmacológica con un bifosfonato no fuera el resultado deseado, obtuvimos por su mecanismo de acción sobre resorción ósea que los bifosfonatos fueran capaces de mejorar, como beneficio secundario de la intervención, la densidad ósea en nuestros pacientes. El presente estudio que involucró 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 el personal técnico especializado, lo que hizo totalmente factible el estudio y representó una ventana de oportunidad para investigar un área poco explorada y que por tanto generó conocimiento nuevo que transformó el abordaje diagnóstico y terapéutico de los pacientes con EAI en aras de preservar su salud ósea o bien amortiguar los efectos adversos en hueso de la enfermedad per sé y del tratamiento.

PREGUNTA DE INVESTIGACION

PREGUNTA CENTRAL DE INVESTIGACION

¿Pueden los bifosfonatos revertir o reducir la calcinosis distrófica en pacientes con DMJ o ESP/CREST?

PREGUNTAS ESPECÍFICAS

- ¿Pueden los bifosfonatos mejorar la DMO en pacientes con DMJ o ESP/CREST y calcinosis distrófica?
- ¿Qué diferencias hay en la tasa de remodelamiento óseo en los pacientes tratados con bifosfonatos versus los no tratados?
- ¿Qué diferencias hay en la composición corporal en los pacientes tratados con bifosfonatos comparados con los no tratados?
- ¿Qué otros factores se asocian con los cambios en la densidad mineral ósea en los pacientes tratados con bifosfonatos contra los no tratados?

OBJETIVO

Demostrar que el tratamiento con bifosfonatos en pacientes con calcinosis cutis secundaria a enfermedades autoinmunes mejora la calidad de vida por disminución de las lesiones de calcinosis cutis, mejora la calidad del hueso trabecular y la composición corporal.

HIPOTESIS

Después de un año de tratamiento con bifosfonatos en pacientes con calcinosis distrófica secundaria a enfermedades autoinmunes puede disminuir las lesiones dérmicas en un 30% en extensión y/o densidad.

La delta de DMO será mayor del 15% en los pacientes tratados con bifosfonatos versus los no tratados.

La tasa de remodelación ósea se normalizará en más del 80% de los pacientes tratados.

MATERIAL Y METODOS

Tipo de estudio

Ensayo clínico aleatorizado, controlado con cegamiento (ciego para quienes realizaron PET/CT, densitometría ósea y quien realizó análisis estadístico).

Poblacion objetivo

Pacientes con calcinosis distròfica asociada a DMJ o ESP/CREST.

Poblacion Elegible

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

Criterios de inclusión

- Edad de 5 a 17 años.
- Ambos sexos.
- Diagnostico de DMJ o ESP/CREST establecido des acuerdo a criterios clínicos (ver anexos 1 y 2)
- Determinacion de calcinosis distrofica secundaria a DMJ o ESP/CREST identificada por clínica y o PET/CT.
- Niveles séricos de calcio y fòsforo normales.
- Pacientes que cuenten con carta de consentimiento informadao por sus padres. En caso de mayores de 12 años que acepten mediaten asentimiento su participación **en el estudio.**

Criterios de exclusión

- Pacientes con falla renal moderada a severa con niveles de creatinina sérica igual o mayor a 4.5 mg/Dl.
- Pacientes que hayan recibido tratamiento para calcinosis distrofica un mes antes de la administración de bifosfonato.

Criterios de eliminación

- Pacientes que abandonen el estudio.
- Paicentes en quienes después de la administración del bifosfonato no se realice PET/CT para evaluar la respuesta al tratamiento.
- Presencia de reacciones adversas serias tras la administración del fármaco (anafilaxia, hipocalcemia severa) que impidan la administración total de la dosis.

Ubicación del estudio

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

Variables

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

Procedimiento

- Se seleccionaron los pacientes con el diagnóstico de DJM o ESP/CREST el día de su cita al servicio de inmunología.
- Se realizó revisión clínica completa para la detección de calcinosis distrofica.
- Se realizó PET/CT inicial para la detección de calcinosis distrofica en todos los pacientes que autorizaron la realización del estudio mediante firma de consentimiento informado o asentimiento informados (Anexo 5 y 6).
- Se ingresó a este estudio a todos los pacientes que demostraron calcinosis distrofica en el estudio de PET/CT inicial (MSy/Oa).
- Se realizó revisión clínica y del expediente para consignar las variables demográficas (fecha de nacimiento, edad, sexo, edad al diagnóstico, residencia) variables auxológicas (talla al nacer, peso al nacer, talla, percentila de la talla, z score de la talla, peso, percentila del peso, z score del peso, IMC, percentila del IMC, z score del 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 glucocorticoides por kg y por m², bolos de metilprednisolona, dosis por bolo, dosis total acumulada de los bolos) al inicio, a las seis semanas, a los 3, 6 y 12 meses de seguimiento.
- Se determinó la densidad mineral ósea y la composición corporal en tres regiones (corporal total, cadera y columna lumbar) utilizando el densitómetro General Electric Lunar Prodigy Advance a los 0, 6 y 12 meses de seguimiento.
- Se calculó la puntuación z de la densidad mineral ósea para la edad y de las tres regiones con el software de la base de datos y se comparó con los datos de la población mexicana de Tamayo y cols (43,44).
- Calculamos la densidad volumétrica tridimensional denominada densidad mineral ósea aparente (DMA) utilizando la fórmula

DMO de la región

Raíz cuadrada del área de la región (45,47)

- 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 (por método de inmunoensayo

por quimioluminiscencia) al inicio, a las seis semanas, a los 3, 6 y 12 meses del tratamiento.

- Determinación de hormonas calcitricas y vitamina D, PTH (ambas determinadas por inmunoensayo por quimioluminiscencia). Al inicio, a las seis semanas, a los 3, 6 y 12 meses de seguimiento.
- Se realizó estadística descriptiva inferencial.

TAMAÑO DE LA 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 30% de estos pacientes tuviera calcinosis distrofica, esperaríamos entre 24 y 27 pacientes con calcinosis cutis secundaria a 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 podemos esperar el poder (1-beta) basándonos en el siguiente cálculo.

Poder = $0.8 - z +$

Donde establecemos los valores $+ z$ $1 - \alpha$, n , A y a con base a estudios previos.

$\alpha = 0.05$

$n = 10$

$A = 30\%$

$O = 20\%$

Entonces

Poder =

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

ASIGNACION ALEATORIA DEL TRATAMIENTO

Se realizó la asignación aleatoria del tratamiento por bloques balanceados de tamaño de 10, basándose en una lista de asignación del tratamiento previamente elaborada. Cada uno de los pacientes que satisfizo los criterios de selección entro en uno de los dos grupos (Grupo 1: Tratamiento convencional y bifosfonato, Grupo 2: Tratamiento convencional) de manera consecutiva. El procedimiento se llevo a cabo durante el periodo de captación de nuevos casos .

Figura 2

Análisis Estadístico

La característica demográfica, clínica y densitométricas de los dos grupos de pacientes fueron resumidos con la media y la desviación estándar (variables cuantitativas) o número de casos y porcentaje (variables cualitativas). La diferencia sin ajuste entre los grupos en las variables de desenlace al año se realizó por *t* de Student (variables cuantitativas) o prueba de χ^2 (variables cualitativas). El efecto con ajuste de bifosfonatos para cada una de las variables de desenlace al año se realizó por análisis de covarianza (ANCOVA), integrando como covariable el nivel basal de los mismos desenlaces. La significancia estadística fue reconocido al nivel de $p < 0.05$. Todos los análisis estadísticos fueron realizados por el paquete estadístico JMP de SAS Institute, Inc.

Resultados

Cuidar la salud ósea es la piedra de toque en el tratamiento integral de los pacientes pediátricos con enfermedades inmunológicas como la dermatomiositis juvenil (DMJ), la esclerosis sistémica progresiva/síndrome CREST (ESP/CREST), y en general las enfermedades reumáticas. La salud ósea está frecuentemente comprometida debido a factores multidimensionales, como el estado inflamatorio de la enfermedad autoinmune, la pubertad retrasada, el estilo de vida en el que destacan la disminución de la actividad física, poca exposición al sol, consumo subóptimo de calcio y vitamina D, y el tratamiento médico que incluye principalmente glucocorticoides. En estos pacientes la densidad mineral ósea disminuída, la fragilidad ósea que condiciona fracturas y la calcinosis distrófica, pueden ser asintomáticas, por lo que es imperativo la vigilancia médica de la salud ósea en estos niños y adolescentes, ya que el desafío mayor son las co-morbididades a largo plazo y la toxicidad de los tratamientos de base. (46)47)

El metabolismo óseo es el resultado de el modelamiento óseo que ocurre en la infancia y el remodelamiento óseo que es un proceso continuo a lo largo de la vida que incluye un balance entre las actividades de los osteoclastos y los osteoblastos. Es importante destacar que la terapia prolongada de corticosteroides afecta el metabolismo óseo:

Parameters	GC-induced changes
Bone formation parameters (decreased bone formation)	
Bone volume/tissue volume	↓
Trabecular number	↓
Trabecular thickness	↓
Osteoid thickness	↓
Formation period	↑ (due to increased inactive period)
Active formation period	↓ (with high cumulative GC dose >10 g)
Wall thickness	↓
Mineral apposition rate	↓
Bone formation rate/bone surface	↓
Adjusted apposition rate/bone surface	↓
Activation frequency	↑ (due to hyperparathyroidism)
Bone resorption parameters (increased resorption in early stage)	
Eroded surface/bone surface	↑
Osteoclast number/bone surface	↑ (likely transient in early stage)
Microarchitecture parameters (disruption especially with high cumulative dose)	
Trabecular connectivity (expressed by multiple parameters)	↓
Trabecular thickness	↓

Dalle Carbonare L, Bertoldo F, et al. Histomorphometric analysis of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Micron*.

2005;36:645–52.(48)

[Protecting Bone Health in Pediatric Rheumatic Diseases: Pharmacological Considerations.](#)

Zhang Y, Milojevic D.

Paediatr Drugs. 2017 Jun;19(3):193-211. doi: 10.1007/s40272-017-0219-3.(49)

Al inicio del estudio se midió la densidad mineral ósea en la población participante (Tabla X, Figura X) . En el grupo con tratamiento el 40% tenía densidad mineral ósea disminuida en el cuello de fémur, mientras que en el grupo sin tratamiento era del 75%. Estos resultados son similares a los reportados por Santiago y col, en un grupo de 20 niñas con dermatomiositis juvenil; y el grupo Shinjo y col también demuestra que en pacientes pediátricos con esclerosis sistémica existe una reducción de la BMD en el cuello del fémur y en todo el fémur, y menor reserva ósea en sitios lumbares. (50,51,52)

Estudios en niños y adolescentes con osteogénesis imperfecta demostraron que los bifosfanatos regulan a los osteoclastos a través de inhibir a la enzima farnesil pirofosfato

sintetasa; lo que implica que disminuyen de manera notable el riesgo de fracturas y el dolor óseo, sin tener efectos secundarios de importancia. Es decir sirve como un medicamento de rescate de la salud ósea.

Desde entonces se ha utilizado en las enfermedades crónicas que dañan la salud ósea como las enfermedades autoinmunes y la insuficiencia renal.(53,54)

En el presente estudio el grupo tratado con bifosfanatos significativamente incrementa la BMD en las regiones femorales, lumbares, con un Z score de XXXX, ($p=0.027$) (Cuadros 3-6 y Figuras5-7).

Nuestro pacientes después del tratamiento presentan un BMD normal en todas las regiones.

Los resultados anteriores coinciden con los reportados por Bianchi y col, en 38 niños con enfermedad reumática. Y varios otros estudios en la literatura.(55,56)

Nuestros resultados son pioneros en México y permiten cerrar la brecha que existe entre el control metabólico integral de las enfermedades autoinmunes. Esta brecha está representada por falta de métodos adecuados de tamizado, falta de experiencia en detectar por ejemplo la calcinosis y la BMD baja, como parámetros asociados a la actividad o inactividad de las enfermedades inmunológicas, falta de consensos en el tratamiento y el desarrollo de terapias integrales que favorezcan la salud en todas sus dimensiones.. Un control estricto de las enfermedades autoinmunes, debe incluir tratamiento con esteroides espaciados, promoción de actividad física, tratamiento oportuno con VitD y bifosfonatos en el caso de detectar baja densidad mineral. La salud ósea es la piedra angular para garantizar que los niños y adolescentes alcancen su máximo potencial.

DISCUSION

Este es el primer estudio en México que analiza el metabolismo mineral óseo en niños y adolescentes con enfermedad autoinmune y demuestra la alta prevalencia de osteopenia y osteoporosis. Estas alteraciones del metabolismo mineral óseo se acentúan en la enfermedad activa sobre todo en el esqueleto trabecular (49*).

Una ventaja de este trabajo es la presencia de un grupo control, tratado con métodos convencionales, con características de edad, sexo, IMC y enfermedad autoinmune similares. En este grupo demostramos un deterioro en la mineralización ósea, a diferencia de los pacientes tratados con métodos convencionales más bifosfonatos, los cuales presentaron mejoría en la mineralización ósea. (60)(61).

Uno de los hallazgos importantes en este estudio es la diferencia de vitamina D en estos pacientes. La asociación de deficiencia de vitamina D, osteopenia y/o osteoporosis (52). Tiene repercusión importante en este tipo de pacientes por el alto riesgo de desarrollar fracturas después de 2 años de tratamiento con glucocorticoides (53). Esto, es una alerta para el equipo médico, ya que el pico máximo de masa ósea se alcanza entre la adolescencia y la edad adulta temprana. El tratamiento de estos pacientes debe ser para alcanzar un pico de masa ósea favorable al intervenir oportunamente y evitar así el riesgo de fracturas sobre todo en el esqueleto trabecular (49) a edades tempranas. En este trabajo, demostramos que el adicionar bifosfonato al tratamiento convencional es fundamental para los pacientes con enfermedades autoinmunes (54) ya que mejora la calidad de la masa ósea y por ende la calidad de vida.

Dentro de nuestros hallazgos secundarios confirmamos que el grupo tratado con bifosfonatos disminuye la tasa de remodelación ósea (52), asociado con la disminución de vitamina D desde la aplicación, confirmando que es indispensable la sustitución de vitamina D en estos pacientes. Por lo anterior dejamos abiertas nuevas líneas de investigación sobre este punto.

También es importante destacar la protección cardiovascular que brindan los bifosfonatos reduciendo los niveles de colesterol LDL en los pacientes tratados lo cual apoya la relación entre metabolismo de lípidos y mineral (55), por lo que estos hallazgos secundarios abren nuevas líneas de investigación.

Por otra parte también observamos mejoría clínica de la calcinosis distrófica con disminución e incluso desaparición, de las lesiones y menor tasa de reaparición nuevas lesiones de calcinosis cutis (56) en los pacientes tratados con bifosfonatos.

El tratamiento con bifosfonato en pacientes con enfermedades auto inmunes es costo-efectivo (57) sus efectos favorables son contundentes a nivel de metabolismo mineral y de lípidos y sus efectos secundarios son controlables.

Dentro de nuestras limitaciones encontramos que el tamaño de la muestra restringe

nuestros resultados ya que representa limitaciones al análisis estadístico. Sin embargo las diferencias encontradas significativamente estadísticas cobran mucha importancia a pesar del pequeño tamaño de muestra.

CONCLUSIONES

En este estudio se demuestra que el tratamiento con bifosfonatos aumenta la densidad mineral ósea en pacientes pediátricos con calcinosis distrofica secundaria a DMJ o ESP/CREST con tendencia a regularizar la tasa de remodelamiento óseo disminuyendo así la calcificación distrofica.

Nuestros hallazgos confirman que es indispensable la sustitución de vitamina D en estos pacientes por la alta prevalencia de deficiencia de esta vitamina la cual aumenta con el tratamiento con bifosfonato.

Encontramos mejoría en los niveles de colesterol LDL en los pacientes tratados con bifosfonatos.

El ácido zolendronico fue bien tolerado, el síndrome pseudogripal fue el efecto secundario mas común y se corrigió con AINEs. La hipoglucemia solo se presentó en un paciente.

Resalta la necesidad de referencias nacionales de DMO ya que las bases de referencia del fabricante subestiman significativamente el número de casos con densidad mineral ósea anormal, tanto en la densidad mineral corporal total como en la de esqueleto trabecular (22.2% vs 33.3%), pero sobreestima la prevalencia de osteoporosis (22.2%vs 11.1%)

Es importante continuar el seguimiento a largo plazo para vigilar si existe disminución del riesgo de fractura vertebral al optimizar el pico máximo de masa ósea.

Anexos

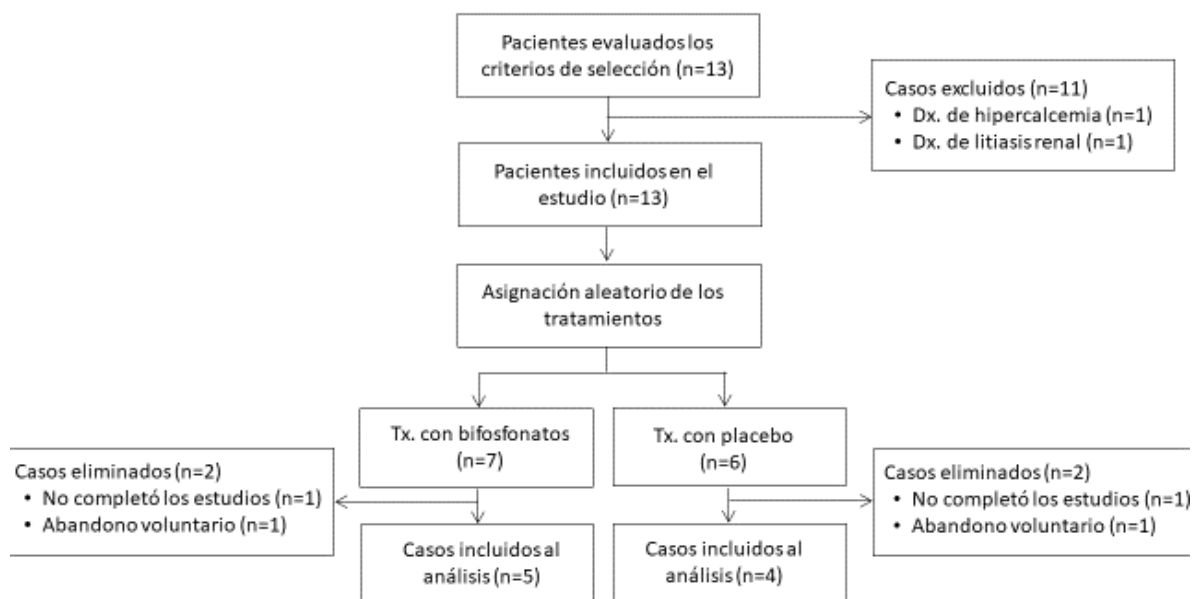


Figura 1. Flujograma de inclusión de los pacientes en el estudio

Cuadro 2. Características clínicas de pacientes con enfermedad autoinmune

ID	Dx	Evolución	Actividad basal	Actividad 12m	Dosis acum GC basal	Dosis acum GC 12m	Tiempo de Tx con GC basal	Tiempo de Tx con GC 12m	Tiempo suspensión con GC basal	Tiempo suspensión con GC 12m	Medicamento basal	Medicamento 12m
1	DMJ	4	0		1559.9	1559.9	50	50	32		MICOFENOLATO	AZIATROPINA
2	DMJ	10	1		4571.4	4946.3	120				MICOFENOLATO PREDNISONA, R LAQUENIL	MICOFENOLATO PLAQUENIL
3	DMJ	0.3	1	0	36	723.6	1	12			PLAQUENIL, PREDNISONA	PREDNISONA, R LAQUENIL, MICOFENOLATO
4	DMJ	0.66	1	1	781.54	8542.31	8	18.2			PREDNISONA, MICOFENOLATO, R LAQUENIL	PREDNISONA, MICOFENOLATO
5	DMJ	6	1		591.19	591.2	28	28	51.75		PLAQUENIL, METOTREXATE	PREDNISONA, R LAQUENIL, METOTREXATE
6	DMJ	0.8	0		693.3	1054	8	21			PREDNISONA, METOTREXATE	PREDNISONA, MICOFENOLATO
7	ESP	4	0		1563.64	1563.6	24	24	33.5		METOTREXATE	METOTREXATE
8	CREST	8.3	1		3788	10889.4	63				MICOFENOLATO, PREDNISONA, R ANISEN, ASA	PREDNISONA, MICOFENOLATO
9	DMJ	0.6	1		402.27	788.6	4.2	17.8			PREDNISONA	PREDNISONA, MICOFENOLATO

Cuadro 1. Características demográficas, auxológicas y densitométricas de pacientes con enfermedad autoinmune de acuerdo con referencias internacionales

ID	Dx	Sexo	Edad	Z Talla	Z IMC	Tanner	Z CT basal	Z CT 12m	Z L1L4 basal	Z L1L4 12m
1	DMJ	F	15.1	-1.97	0.16	4	-0.78	0.33	0.00	-0.60
2	DMJ	F	14.7	-2.49	-2.51	4	-0.80	0.24	-1.90	-1.90
3	DMJ	F	11.7	-1.39	-0.42	1	-0.70	0.26	1.00	-0.80
4	DMJ	M	5.20	-0.39	-0.71	1	-0.70	0.13	1.00	0.30
5	DMJ	M	8.20	0.34	1.79	1	-0.30	0.61	1.00	0.50
6	DMJ	F	10.5	-0.89	2.10	1	-0.30	0.57	0.00	-0.30
7	ESP	F	8.11	-1.40	-1.31	1	2.10	3.01	1.00	-2.00
8	CREST	F	15.5	-2.24	-0.83	4	-2.10	-1.19	1.00	-3.60
9	DMJ	F	7.20	0.80	2.50	1	0.20	1.08	0.00	-1.40

Cuadro 4. Composición Corporal Total por DEXA al inicio y a los 12 meses de seguimiento en pacientes con enfermedad autoinmune

ID	CMO basal	CMO 12m	Masa magra basal	Masa magra 12m	Masa grasa basal	Masa grasa 12 m	Grasa androide basal	Grasa androide 12 m	Grasa ginecoide basal	Grasa ginecoide 12 m
1	3.1	5.28	84.1	62	20.4	21.1	0.41	0.58	0.33	0.3
2	4.8	4.8	81.1	72.77	14.8	22	0.57	0.61	0.25	0.26
3	3.83	3.42	71.61	53.52	24.5	43.04	0.46	0.48	0.4	0.39
4	3.3	4.11	90.7	89.62	6.1	5.95	0.25	8.3	0.47	16.6
5	3.2	1.4	69.6	63.92	25.4	38.36	0.61	0.6	0.26	0.24
6	2.8	2.96	23	52.8	44	43.6	0.5	0.53	0.36	0.36
7	4.34	4.12	74.9	59.86	20.7	37.35	0.2	0.45	0.56	0.45
8	4.1	1.4	70.3	59.1	35.4	37.3	0.52	0.45	0.37	0.45
9	3.05	3.79	79.1	79.54	17.7	15.16	0.32	0.55	0.49	0.3

Cuadro 3. comportamiento de la densidad mineral ósea al inicio y a los 12 meses de seguimiento en pacientes con enfermedad autoinmune de acuerdo con parámetros mexicanos

ID	Z CT basal	Z CT 12m	Z L1L4 basal	Z L1L4 12m	Z Cuello lzq basal	Z Cuello lzq 12m	Z cadera lzq basal	Z cadera lzq 12m
1	-1.5	1	-2	1	-2.5	1	-2	1
2	0.5	1.1	-1.5	0	-2.5	-1		-0.8
3	-0.5	0	-0.5	0	-1.5	0	-0.5	0
4	-0.5	0.7	-0.5	1	-0.5	-0.8	-1.5	-0.2
5	0	0.5	-0.5	0.8		-1.1	-1.5	-1
6	-0.5	-0.8	-0.5	0	-2	-0.2	-1.5	0.78
7	2.5	1.2	-0.5	-1	-2.5	0.1	-2	-2.7
8	-2	-1.8	-2	-1	-2.5	-2.5	-2.5	-2.8
9	0.5	0.6	0	-0.7	-2.5	-0.8	-0.3	-1.1

Cuadro 5. Diagnóstico densitométrico de la masa ósea basal y al año de tratamiento

		BF		Ctrl	
		Basal	12m	Basal	12m
CT	Normal	5	5	3	4
	BRO	0	0	1	0
L1L4	Normal	5	5	4	3
	BRO	0	0	0	1
Cuello	Normal	3	5	1	3
	BRO	2	0	3	1
Cadera	Normal	5	5	3	2
	BRO	0	0	1	2

Cuadro 1. Comparación de las variables demográficas y la densidad mineral ósea basal

	Grupo con Bifosfonatos (n=5)	Grupo Control (n=4)	Valor de P
Edad [años] [¶]	11.0 (4.3)	10.3 (3.7)	0.816 [†]
Sexo M : F [§]	3 : 2	4 : 0	0.444 [‡]
CT [Valor de Z] [¶]	-0.40 (0.74)	0.13 (1.99)	0.582 [†]
ZL Cuello Izquierdo [Valor de Z] [¶]	-1.75 (0.96)	-2.38 (0.25)	0.253 [†]
Derecho [Valor de Z] [¶]	-1.90 (0.55)	-2.50 (0.00)	0.068 [†]
ZL L1L4 [Valor de Z] [¶]	-1.00 (0.35)	-0.75 (0.39)	0.647 [†]
ZL Cadera Izquierda [Valor de Z] [¶]	-1.38 (0.63)	-1.58 (0.94)	0.736 [†]
Derecha [Valor de Z] [¶]	-0.90 (0.89)	-1.80 (0.87)	0.173 [†]

[¶]Media (desviación estándar). [§]Proporción del sexo masculino y femenino. [†]Prueba de t Student para dos muestras independientes. [‡]Prueba de χ^2

Cuadro 2. Efecto de tratamiento con bifosfonatos en densidad mineral ósea sin ajuste

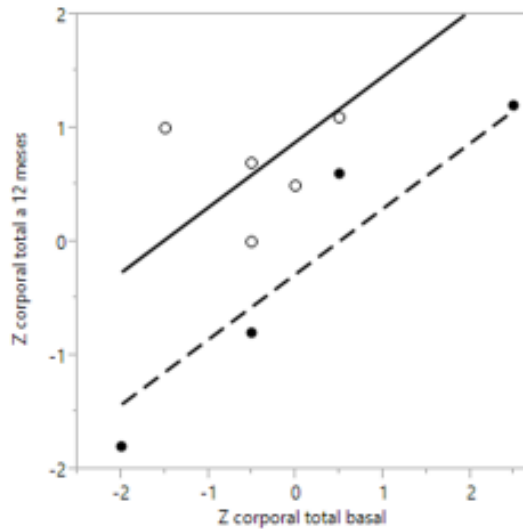
	Grupo con Bifosfonatos (n=5)	Grupo Control (n=4)	Valor de P
CT [Valor de Z]	0.66 (0.42)	-0.20 (1.36)	0.218
ZL Cuello Izquierdo [Valor de Z]	-0.38 (0.88)	-0.85 (1.16)	0.511
Derecho [Valor de Z]	-0.44 (1.02)	-1.28 (0.92)	0.243
ZL L1L4 [Valor de Z]	0.56 (0.52)	-0.68 (0.47)	0.008
ZL Cadera Izquierda [Valor de Z]	-0.20 (0.79)	-1.46 (1.68)	0.179
Derecha [Valor de Z]	-0.14 (0.77)	-1.18 (1.44)	0.064

Todos los resúmenes de datos presentados son de media (desviación estándar). Valores de P fueron determinados por la prueba de t Student para dos muestras independientes

Cuadro 3. Efecto de tratamiento con bifosfonatos en densidad mineral ósea ajustada para el nivel basal de la densidad mineral ósea

	Grupo con Bifosfonatos (n=5)	Grupo Control (n=4)	Valor de P
CT [Valor de Z]	0.79 (0.26)	-0.36 (0.29)	0.027
ZL Cuello Izquierdo [Valor de Z]	-0.13 (0.60)	-0.92 (0.60)	0.418
Derecho [Valor de Z]	-0.18 (0.49)	-1.60 (0.56)	0.137
ZL L1L4 [Valor de Z]	0.57 (0.24)	-0.69 (0.27)	0.013
ZL Cadera Izquierda [Valor de Z]	-0.10 (0.69)	-1.41 (0.69)	0.244
Derecha [Valor de Z]	0.14 (0.36)	-1.08 (0.44)	0.083

Todos los resúmenes de datos presentados son de media (error estándar). Valores de P fueron determinados por el análisis de covarianza, ajustados por el nivel basal de densidad mineral ósea. En todos los segmentos, incluyendo corporal total, el efecto de la interacción entre el nivel basal densidad mineral ósea y el tratamiento fueron descartado salvo *cadera derecha*. Con este último segmento el modelo total del análisis de covarianza fue significativo (P=0.033), por lo tanto, el efecto del nivel basal de densidad mineral ósea de cada grupo debe interpretarse separadamente (Cuadro 4).



Resultado del ANCOVA (Análisis de Covarianza)

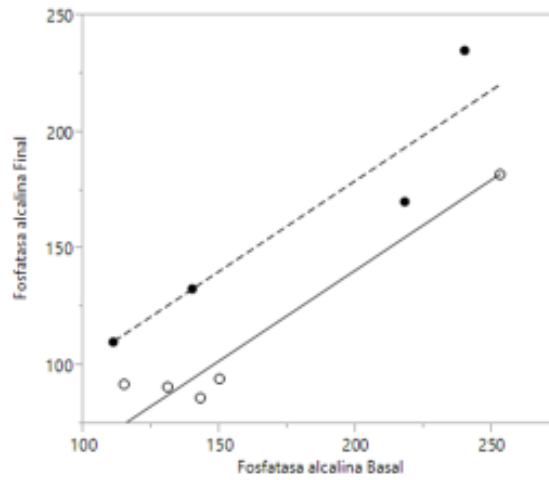


Figura 8. Comparación del nivel de fosfatasa alcalina al 6 meses entre los dos grupos ajustado el nivel basal de fosfatasa alcalina por el modelo de ANCOVA. La media ajustada de fosfatasa alcalina en el grupo tratado fue de 111.5, mientras que en el grupo control fue de 153.9 ($p=0.014$)

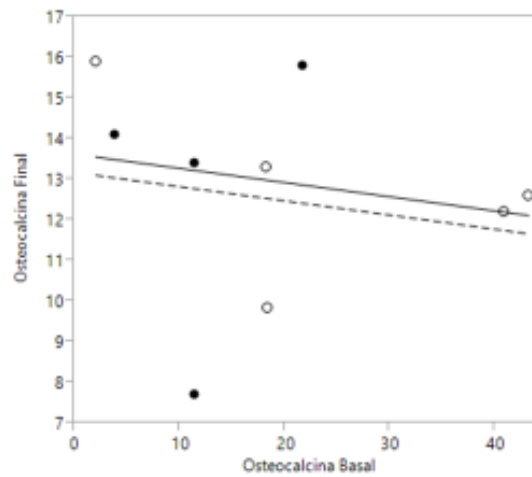


Figura 8. Comparación del nivel de osteocalcina al 6 meses entre los dos grupos ajustado el nivel basal de VD por el modelo de ANCOVA. La media ajustada de osteocalcina en el grupo tratado fue de 13.0, mientras que en el grupo control fue de 12.5 ($p=0.847$)

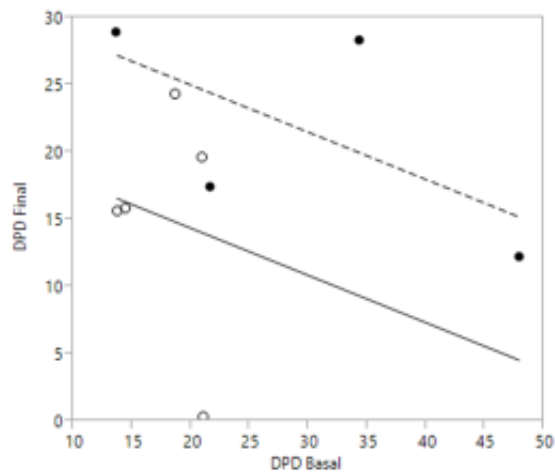


Figura 8. Comparación del nivel de DPD al 6 meses entre los dos grupos ajustado el nivel basal de VD por el modelo de ANCOVA. La media ajustada de DPD en el grupo tratado fue de 13.3, mientras que en el grupo control fue de 24.0 ($p=0.170$)

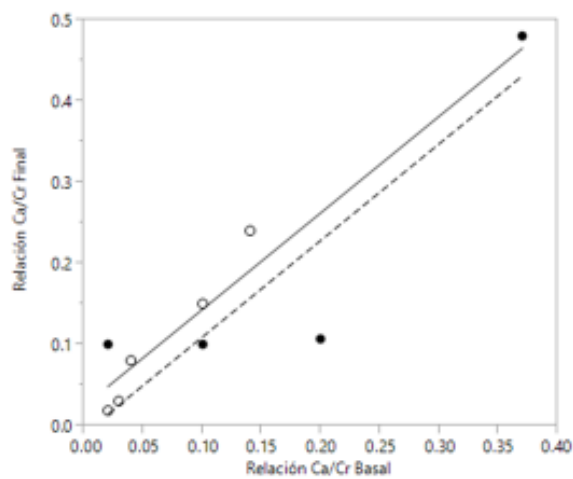


Figura 8. Comparación del nivel de calcio/creatinina en orina al 6 meses entre los dos grupos ajustado el nivel basal de calcio/creatinina por el modelo de ANCOVA. La media ajustada de calcio/creatinina en el grupo tratado fue de 0.13, mientras que en el grupo control fue de 0.16 ($p=0.550$)

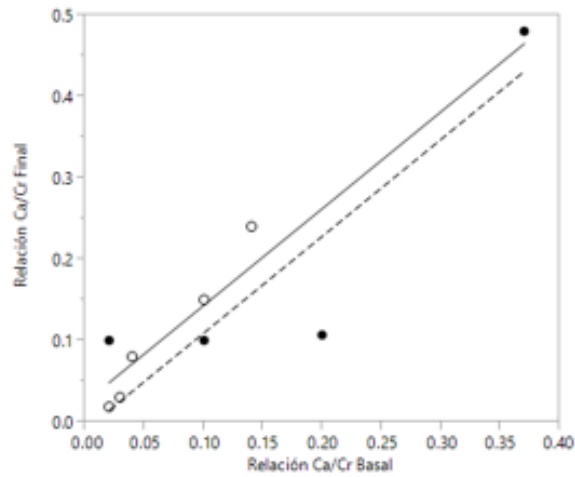


Figura 8. Comparación del nivel de calcio/creatinina en orina al 6 meses entre los dos grupos ajustado el nivel basal de calcio/creatinina por el modelo de ANCOVA. La media ajustada de calcio/creatinina en el grupo tratado fue de 0.13, mientras que en el grupo control fue de 0.16 ($p=0.550$)

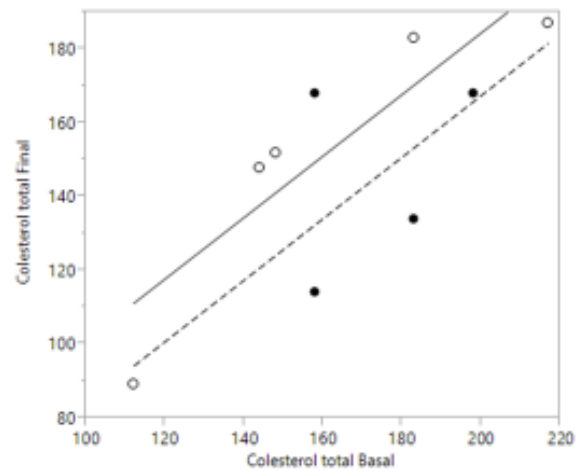


Figura 8. Comparación del nivel de colesterol total al 6 meses entre los dos grupos ajustado el nivel basal de colesterol total por el modelo de ANCOVA. La media ajustada de colesterol total en el grupo tratado fue de 156.8, mientras que en el grupo control fue de 138.7 ($p=0.310$)

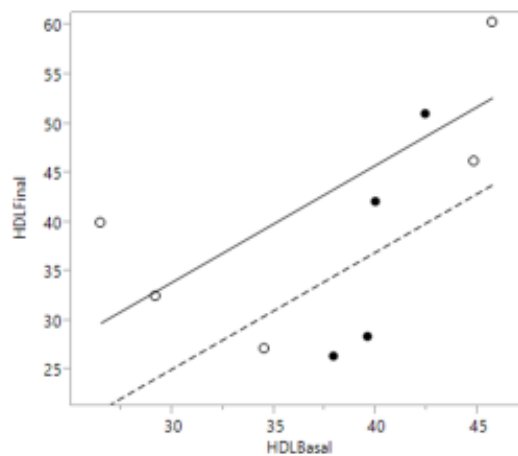


Figura 8. Comparación del nivel de HDL colesterol al 6 meses entre los dos grupos ajustado el nivel basal de HDL colesterol por el modelo de ANCOVA. La media ajustada de HDL colesterol en el grupo tratado fue de 43.3, mientras que en el grupo control fue de 34.4 (p=0.263)

Cuadro . Efecto de tratamiento con bifosfonatos en remodelamiento óseo ajustado con el nivel basal

	Grupo con Bifosfonatos (n=5)	Grupo Control (n=4)	Valor de P
25 OH Vitamina D [$\mu\text{g}/\text{dL}$]	11.1 (1.1)	17.1 (1.3)	0.017
PTH [ng/dL]	193.3 (102.0)	34.6 (115.3)	0.057 [¶]
Fosfatasa alcalina [U]	111.5 (7.4)	153.9 (8.3)	0.014
Osteocalcina [ng/dL]	13.0 (1.4)	12.5 (1.6)	0.847
DPD [U]	13.3 (4.2)	24.0 (4.7)	0.170
Relación Ca/Cr	0.13 (0.04)	0.16 (0.03)	0.550

Todos los resúmenes de datos presentados son de media (error estándar). [¶]La prueba estadística fue realizado con transformación de Box-Cox

BIBLIOGRAFIA

1. Walsh JS, Fairley JA. 1995. Calcifying disorders of the skin. *J. Am. Acad. Dermatol.* 33(5 Pt 1):693-706
2. Rodriguez-Cano L, Garcia-Patos V, Creus M, Bastida P, Ortega JJ, Castells A. 1996. Childhood calcinosis cutis. *Pediatr. Dermatol.* 13(2):114-7
3. Touart DM, Sau P. 1998. Cutaneous deposition diseases. Part II. *J. Am. Acad. Dermatol.* 39(4 Pt 1):527-44
4. Boulman N, Slobodin G, Rozenbaum M, Rosner I. 2005. Calcinosis in rheumatic diseases. *Semin. Arthritis Rheum.* 34(6):805-12
5. Sallum AM, Pivato FC, Doria-Filho U, Aikawa NE, Liphaut BL et al. 2008. Risk factors associated with calcinosis of juvenile dermatomyositis. *J. Pediatr. (Rio J.)* 84(1):68-
6. Agarwal V, Sachdev A, Dabra AK. 2007. Case 104: calcinosis in juvenile dermatomyositis. *Radiology* 242(1):307-11
7. Lobo IM, Machado S, Teixeira M, Selores M. 2008. Calcinosis cutis: a rare feature of adult dermatomyositis. *Dermatol. Online. J.* 14(1):10
8. Mukamel M, Horev G, Mimouni M. 2001. New insight into calcinosis of juvenile dermatomyositis: a study of composition and treatment. *J. Pediatr.* 138(5):763-6
9. Pachman LM, Liotta-Davis MR, Hong DK, Kinsella TR, Mendez EP et al. 2000. TNFalpha-308A allele in juvenile dermatomyositis: association with increased production of tumor necrosis factor alpha, disease duration, and pathologic calcifications. *Arthritis Rheum.* 43(10):2368-77
10. Miyamae T, Mori M, Inamo Y, Kohno Y, Takei S et al. 2003. [Multi-center analysis of calcinosis in children with juvenile dermatomyositis]. *Ryumachi* 43(3):538-43
11. Blane CE, White SJ, Braunstein EM, Bowyer SL, Sullivan DB. 1984. Patterns of calcification in childhood dermatomyositis. *AJR Am. J. Roentgenol.* 142(2):397-400
12. Bowyer SL, Blane CE, Sullivan DB, Cassidy JT. 1983. Childhood dermatomyositis: factors predicting functional outcome and development of dystrophic calcification. *J. Pediatr.* 103(6):882-8
13. Vayssairat M, Hidouche D, Abdoucheli-Baudot N, Gaitz JP. 1998. Clinical significance of subcutaneous calcinosis in patients with systemic sclerosis. Does diltiazem induce its regression? *Ann. Rheum. Dis.* 57(4):252-4
14. Dutz J. 2000. Treatment options for the cutaneous manifestations of systemic sclerosis. *Skin Therapy. Lett.* 6(1):3-5
15. Janz KF, Gilmore JM, Levy SM, Letuchy EM, Burns TL, Beck TJ. 2007. Physical activity and femoral neck bone strength during childhood: the Iowa Bone Development Study. *Bone* 41(2):216-22
16. Bar-Sever Z, Mukamel M, Harel L, Hardoff R. 2000. Scintigraphic evaluation of calcinosis in juvenile dermatomyositis with Tc-99m MDP. *Clin. Nucl. Med.* 25(12):1013-6

17. Pachman et al. 2006 Pachman LM, Veis A, Stock S, Abbott K, Vicari F et al. 2006. Composition of calcifications in children with juvenile dermatomyositis: association with chronic cutaneous inflammation. *Arthritis Rheum.* 54(10):3345-50
18. **Robert S. Weinstein, *Endocrine.* 2012 Apr; 41(2): 183–190.**
19. Hadjidakis DJ, Androulakis II. 2006. Bone remodeling. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1092:385-96
20. Bachrach LK, Hastie T, Wang M, Narasimhan B, Marcus R, B DPLK, et al. Bone Mineral Acquisition in Healthy Asian , Hispanic , Black , and Caucasian Youth : A Longitudinal Study *. 1999;84(12):4702–12.
21. Soyka LA, Fairfield WP, Klibanski A. 2000. Clinical review 117: Hormonal determinants and disorders of peak bone mass in children. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 85(11):3951-6
22. Ruiz JC, Mandel C, Garabedian M. 1995. Influence of spontaneous calcium intake and physical exercise on the vertebral and femoral bone mineral density of children and adolescents. *J. Bone Miner. Res.* 10(5):675-82
23. Cavadini C, Siega-Riz AM, Popkin BM. 2000. US adolescent food intake trends from 1965 to 1996. *Arch. Dis. Child* 83(1):18-24
24. Sproat L, 2011 Vitamin D Level after Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplant .Lisa Sproat,1 Brian Bolwell,2 Lisa Rybicki,3 Robert Dean,2 Ronald Sobecks,2 Brad Pohlman,2 Steven Andresen,2 John Sweetenham,2 Edward Copelan,2 Matt Kalaycio Biol Blood Marrow Transplant 17: 1079-1083 (2011)
25. (Janz et al. 2007, Lloyd et al. 2000). Frost HM. Bone's mechanostat: A 2003 update. *Anat Rec Part a.* 2003;275A(August):1081–101.
26. Qi Z, Liu W, Lu J. The mechanisms underlying the beneficial effects of exercise on bone remodeling: Roles of bone-derived cytokines and microRNAs. *Prog Biophys Mol Biol.* Elsevier Ltd; 2016;
27. CD Braam KI1, van der Torre P, Takken T, Veening MA, van Dulmen-den Broeder E, Kaspers GJ. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016 Mar 31;32016 Mar 31;3:CD008796. doi: 10.1002/14651858.CD008796.pub3. Physical exercise training interventions for children and young adults during and after treatment for childhood cancer
28. Genant HK, Engelke K, Fuerst T, Glüer CC, Grampp S, Harris ST, et al. Noninvasive assessment of bone mineral and structure: state of the art. *J Bone Miner Res.* 1996;11(6):707–30
29. Zemel BS, Leonard MB, Kelly A, Lappe JM, Gilsanz V, Oberfield S, et al. Height adjustment in assessing dual energy x-ray absorptiometry measurements of bone mass and density in children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(3):1265–73
30. Binkovitz LA, Henwood MJ. Pediatric DXA: Technique and interpretation. *Pediatr Radiol.* 2007;37(1):21–31.
31. Kröger H, Kotaniemi A, Vainio P, Alhava E. Bone densitometry of the spine and femur in children by dual-energy x-ray absorptiometry. *Bone Miner.* 1992;17(1):75–85.
32. Lu PW, Cowell CT, Lloyd-Jones SA, Briody JN, Howman-Giles R, Lu P, Cowell C, Lloyd-Jones S, Briody J H-GR. Volumetric Bone Mineral Density in Normal Subjects, Aged 5-27 Years*. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:1586–90.
33. Positions O, Society I, Densitometry C, International T, Conferences PD, Ad- IS, et al. 2013 ISCD Combined Official Positions.

34. Tamayo J, Diaz R, Lazcano-Ponce E, Mu??oz M, Huitr??n G, Halley E, et al. Reference values for areal bone mineral density among a healthy Mexican population. *Salud Publica Mex.* 2009;51(1):56–83.
35. WINDER PR, CURTIS AC. Edathamil in the treatment of scleroderma and calcinosis cutis. *Arch Dermatol* 1960 Nov;82:732-6
36. Abdallah-Lotf M, Grasland A, Vinceneux P, Sigal-Grinberg M. Regression of cutis calcinosis with diltiazem in adult dermatomyositis. *Eur J Dermatol* 2005 Mar;15(2):102-4.
37. Cukierman T, Elinav E, Korem M, Chajek-Shaul T. Low dose warfarin treatment for calcinosis in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2004 Oct; 63(10):1341-3
38. Nakamura H, Kawakami A, Ida H, Ejima E, Origuchi T, Euguchi K, Efficacy of probenecid for a patient with juvenile dermatomyositis complicated with calcinosis. *J Rheumatol* 2006 Aug;33(8):1691-3
39. Robertson LP, Marshall RW, Hickling P. Treatment of cutaneous calcinosis in limited systemic sclerosis with minocycline. *Ann Rheum Dis* 2003 Mar;62(3):267-9.
40. Ambler GR, Chaitow J, Rogers M, McDonald DW, Ouvrier RA. Rapid improvement of calcinosis in Juvenile dermatomyositis with alendronate therapy. *J Rheumatol* 2005 Sep;32(9):1837-9.
41. Bogoch ER, Gross DK. Surgery of the hand in patients with systemic sclerosis: outcomes and considerations. *J Rheumatol* 2005 Apr;32(4):642-
42. Sparsa A, Lesaux N, Kessler E, Bonnetblanc JM, Blaise S, Lebrun Ly V, et al. Treatment of cutaneous calcinosis in CREST syndrome by extracorporeal shock wave lithotripsy. *J Ann Acad Dermatol* 2005 Nov;53(5 Suppl 1): S263-S265
43. Hazen PG, Walker AE, Carney JF, Stewart JJ. Cutaneous calcinosis of scleroderma Succesfull treatment with intralesional adrenal steroids. *Arch Dermatol* 1982May;118(5):366-7
44. Russell RG, Smith R. Difosfonates. Experimental and clinical aspects. *J Bone Joint Surg Br* 1973 Feb;55(1):66-86
45. Robert S. Weinstein, *Endocrine.* 2012 Apr; 41(2): 183–190.
46. Golden NH, Abrams SA, Committee on Nutrition. Optimizing bone health in children and adolescents. *Pediatrics.* 2014;134:e1229–43
47. von Scheven E, Corbin KJ, et al. Glucocorticoid-associated osteoporosis in chronic inflammatory diseases: epidemiology, mechanisms, diagnosis, and treatment. *Curr Osteoporos Rep.* 2014;12:289–99.
48. Dalle Carbonare L, Bertoldo F, et al. Histomorphometric analysis of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Micron.* 2005;36:645–52.
49. Protecting Bone Health in Pediatric Rheumatic Diseases: Pharmacological Considerations. Zhang Y, Milojevic D. *Paediatr Drugs.* 2017 Jun;19(3):193-211. doi: 10.1007/s40272-017-0219-3
50. Santiago RA, Silva CA, et al. Bone mineral apparent density in juvenile dermatomyositis: the role of lean body mass and glucocorticoid use. *Scand J Rheumatol.* 2008;37(1):40–7.
51. Rouster-Stevens KA, Langman CB, et al. RANKL: osteoprotegerin ratio and bone mineral density in children with untreated juvenile dermatomyositis. *Arthritis Rheumatism.* 2007;56(3):977–83.

52. Shinjo SK, Bonfa E, et al. Low bone mass in juvenile onset sclerosis systemic: the possible role for 25-hydroxyvitamin D insufficiency. *Rheumatol Int.* 2011;31(8):1075–80.
53. Romas E, Gillespie MT. Inflammation-induced bone loss: can it be prevented? *Rheum Dis Clin N Am.* 2006;32:759–73.
54. Rousseau-Nepton I, Lang B, Rodd C. Long-term bone health in glucocorticoid-treated children with rheumatic diseases. *Curr Rheumatol Rep.* 2013;15:315–22.
55. Bianchi ML, Cimaz R, et al. Efficacy and safety of alendronate for the treatment of osteoporosis in diffuse connective tissue diseases in children: a prospective multicenter study. *Arthritis Rheum.* 2000;43:1960–6.
56. Unal E, Abaci A, et al. Efficacy and safety of oral alendronate treatment in children and adolescents with osteoporosis. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2006;19:523–8.