



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: CAMBIOS EN LA
DENSIDAD MINERAL ÓSEA Y EN EL METABOLISMO MINERAL ÓSEO A SEIS MESES DE
TRATAMIENTO CON BIFOSFONATOS”**

TESIS

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

**PRESENTA:
DRA. IRIS ARVIZO CORIA**

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

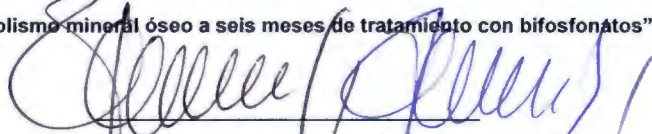
**CO-TUTORES DE TESIS
DRA. MARIA DEL MAR SAEZ DE OCARIZ GUTIERREZ
DRA. MYRIAM M. ALTAMIRANO BUSTAMANTE
DR. JOSE ALONSO GUTIERREZ HERNANDEZ
M. EN C. CHIHARU MURATA**

México, D.F. Diciembre de 2013

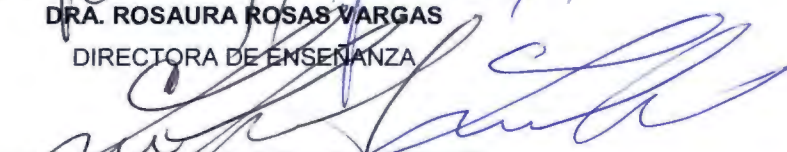


TÍTULO DEL PROYECTO

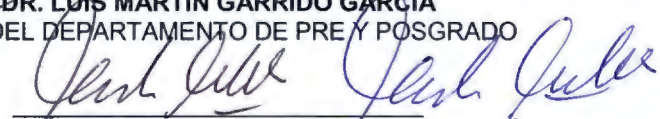
“Eficacia del uso de bifosfonatos para el tratamiento de la calcinosis distrófica en pacientes con enfermedades autoinmunes: cambios en la densidad mineral ósea y en el metabolismo mineral óseo a seis meses de tratamiento con bifosfonatos”



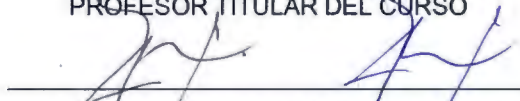
DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



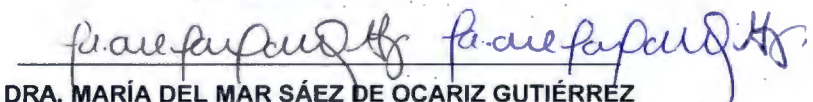
DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCIA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POSGRADO



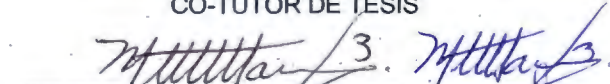
DR. CARLOS ROBLES VALDÉS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO



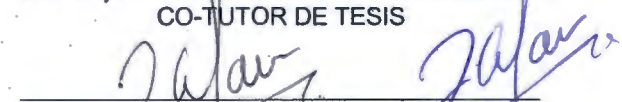
DRA. NELLY F. ALTAMIRANO BUSTAMANTE
TUTOR DE TESIS



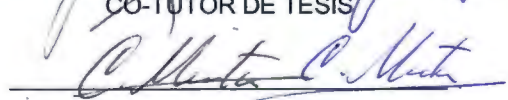
DRA. MARÍA DEL MAR SÁEZ DE OCARIZ GUTIÉRREZ
CO-TUTOR DE TESIS



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

Investigadores asociados

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.**

AGRADECIMIENTOS

A Dios por haberme dado la oportunidad de vivir esta vida haciendo una labor humanitaria, al permitirme ejercer una profesión tan noble, y por darme la fortaleza para continuar en el camino del aprendizaje para el bienestar de aquellos que me necesitan.

*A mis Padres, Aracely y Javier por ser los pilares en mi desarrollo espiritual, personal y profesional, al dejarme ser un alma libre.
Gracias por estar siempre cerca de mi alma y mi corazón!*

*A mi esposo, Julio C., por apoyarme en mi carrera profesional, por ponerle una pausa a tu vida y a tu amor para que yo cumpliera parte de mi gran sueño, el ser Pediatra y ahora Endocrinóloga Pediatra.
"Gracias por ser la esencia de mi vida".*

A mis hermanos Javier y Alejandro por ofrecerme siempre su apoyo y contagiarme sus ganas de seguir emprendiendo nuevos proyectos por enormes que parezcan.

A mis sobrinos Alex, Jeimy, Paul, Andrés y Mateo, por ser los ángeles que me impulsan cada día a ser mejor persona, pediatra, y a no olvidar que la inocencia que hay en ellos es el más puro tesoro que existe!

A la Dra. Nelly Altamirano B., por permitirme el privilegio de ser una de mis guías y de pulir mis virtudes así como ayudarme descubrir nuevas. Gracias por ser un ejemplo a seguir.

A Martha Trejo por su apoyo incondicional, por enseñarme el arte de manejar virtudes como la humildad y la prudencia.

INDICE

INDICE	5
RESUMEN	6
ANTECEDENTES	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	26
JUSTIFICACION	28
OBJETIVOS	30
HIPÓTESIS	31
MATERIAL Y METODOS	32
TAMAÑO DE MUESTRA	36
ASIGNACIÓN DE TRATAMIENTO	37
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	38
CONSIDERACIONES ÉTICAS	40
RECURSOS	41
CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	43
RESULTADOS	45
DISCUSION	54
CONCLUSIONES	57
ANEXO 1 CUADROS	59
ANEXO 2 FIGURAS	75
ANEXO 3 CRITERIOS MODIFICADOS DE BOHAN Y PETER PARA EL DIAGNÓSTICO DE DERMATOMIOSITIS JUVENIL	99
ANEXO 4 CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSIS SISTÉMICA PROGRESIVA/SÍNDROME CREST	100
ANEXO 5 VARIABLES	101
ANEXO 6 HOJA DE CAPTURA	109
ANEXO 7 CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO	113
ANEXO 8 CARTA DE ASENTIMIENTO INFORMADO	118
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	123

RESUMEN

Los pacientes con enfermedades autoinmunes (EAI), en particular dermatomiositis juvenil (DMJ) y esclerosis sistémica progresiva/síndrome CREST (ESP/CREST), con frecuencia desarrollan calcinosis distrófica en presencia de un metabolismo normal de calcio y fósforo, para la que no hay tratamiento farmacológico. Los bifosfonatos podrían ser una opción terapéutica, al impedir no sólo el depósito de calcio en diversos tejidos blandos, sino al modificar las condiciones proinflamatorias que favorecen su depósito. Además, de que por su efecto sobre la resorción ósea, podrían 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 Específicos

- Comparar los cambios en la densidad mineral ósea y en el metabolismo mineral óseo en pacientes con DMJ o ESP/CREST a seis meses del tratamiento con bifosfonatos.
- Comparar los cambios en la composición corporal en pacientes con DMJ o ESP/CREST a seis meses del tratamiento con bifosfonatos.

Tipo de estudio

Ensayo clínico aleatorizado con doble cegamiento.

Material y Métodos

Se trata de un ensayo clínico aleatorizado con cegamiento, en el que se incluyeron todos los pacientes, de 5 a 17 años de edad, con criterios diagnósticos de DMJ o ESP/CREST con calcinosis distrófica secundaria identificada por clínica y/o Tomografía por emisión de positrones/Tomografía computada (PET/CT). Se realizó aleatorización por bloques balanceados para formar dos grupos. El primero recibió el bifosfonato además del tratamiento convencional [glucocorticoides y un citotóxico (metotrexate, azatioprina o ciclofosfamida)], y el segundo recibió únicamente el tratamiento convencional.

En esta fase del proyecto describimos los cambios a seis meses de seguimiento, de la DMO (medida por densitometría en tres regiones: corporal total, columna, y cadera), de la tasa de remodelamiento óseo [marcadores de mineralización (calcio, fósforo, magnesio), de formación (osteocalcina) y de resorción (calcio/creatinina y DPD/Cr en orina de 2 horas)], hormonas calciotrópicas (vitamina D y PTH), de los parámetros auxológicos (peso, talla, índice de masa corporal, relación de segmentos), de la composición corporal (masa magra, masa grasa, contenido mineral óseo), de los factores relacionados con la enfermedad (tiempo de evolución, dosis acumulada de esteroides, extensión de la calcinosis) y de la alimentación (relación calcio/fósforo en la alimentación, porcentaje de proteínas, hidratos de carbono, grasas).

Análisis estadístico

La eficacia del tratamiento con bifosfonato se determinó por el análisis de covarianza, siendo la variable de desenlace DMO CT a los 6 meses. El análisis

de los cambios entre los dos grupos de pacientes en los parámetros clínicos, auxológicos y bioquímicos se realizaron por la prueba de t de Student pareada o la prueba de Wilcoxon para los datos no pareados. El comportamiento del metabolismo mineral óseo para cada paciente y por grupo de tratamiento se describe longitudinalmente con la aplicación de la función Spline flexible. Se consideró estadísticamente significativa una $p < 0.05$ y, utilizamos los paquetes SPSS versión 17 y JMP8.

Resultados

Presentamos nueve pacientes: Grupo 1: Cinco pacientes con dermatomiositis tratadas con bifosfonato, y Grupo 2: Cuatro niñas, dos con diagnóstico de DMJ, una con ESP y otra con CREST con tratamiento convencional. La edad promedio basal fue de 10.7 ± 3.8 años con una evolución de 4.0 años (0.3-10.0). Todos los pacientes habían recibido tratamiento con prednisona. Seis pacientes tenían enfermedad activa.

Los pacientes tratados con bifosfonatos aumentaron significativamente la DMO CT y en cuello femoral a 6 meses de seguimiento [($p = 0.0007$), ($p = 0.06$), respectivamente] en tanto que, en los pacientes con tratamiento convencional disminuyeron. No observamos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en la DMO de cadera y de columna, ni en los marcadores de resorción ósea ni en la DMA en las tres regiones. Los pacientes tratados con bifosfonatos a las 6 semanas normalizaron su tasa de remodelamiento óseo con máximo efecto a los tres meses y regreso al nivel basal a los 6 meses. Los pacientes del Grupo 1 mostraron disminución a las 6 semanas de fosfatasa

alcalina y de calcio sérico asociados con disminución de los valores de vitamina D e incremento de PTH ($p=0.011$). A los seis meses los pacientes con enfermedad activa y con baja ingesta de calcio y de vitamina D tienen menor DMO en las tres regiones que los inactivos. Los factores que repercuten negativamente en orden descendente en la DMO de esqueleto trabecular son peso bajo, talla baja, dosis acumulada y tiempo de administración de glucocorticoides y etapa de Tanner disminuyendo la DMO de columna 1.58, 0.69, 0.55, 0.39 y 0.27 d.e., respectivamente. No observamos este efecto en esqueleto cortical.

Encontramos mejoría en los niveles de colesterol LDL en los pacientes del Grupo 1 quienes al incrementar el contenido mineral óseo (CMO) de 0.096g/cm^2 disminuye 10 mg/dl el colesterol LDL. No encontramos correlación entre el perfil de lípidos y el grosor de la íntima media de la carótida con la DMO CT.

Dentro de los efectos secundarios la hipocalcemia se presentó en uno de los pacientes, sin requerir hospitalización. El síndrome pseudogripal fue el efecto secundario más común y se corrigió con AINES (Ibuprofeno).

Discusión

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, que es más grave en esqueleto trabecular y en pacientes con enfermedad activa.

El adicionar bifosfonato al tratamiento convencional, es fundamental para los pacientes con enfermedad autoinmune, ya que mejora la densidad mineral ósea al disminuir la tasa de remodelamiento óseo y por ende la masa ósea, así como disminución y menor tasa de reaparición de nuevas lesiones de calcinosis cutis; en tanto que, en los pacientes con tratamiento convencional disminuye la mineralización ósea, similar a lo reportado en la literatura:

Una limitación es la muestra pequeña pero con grupo control de similares característica por lo que el hallazgo de las diferencias encontradas significativamente estadísticas cobran mucho peso por presentarse.

Conclusiones

Este estudio demuestra que el tratamiento con bifosfonatos aumenta la DMO en pacientes pediátricos con calcinosis distrófica secundaria a DMJ o ESP/CREST, con tendencia a regularizar la tasa de remodelamiento óseo disminuyendo así la calcificación distrófica.

Es importante continuar el seguimiento a largo plazo para ver si se disminuye el riesgo de fractura vertebral al optimizar el pico máximo de masa ósea. Así, como el abordaje transfuncional de estos pacientes desde su diagnóstico para evitar complicaciones asociadas con la enfermedad autoinmune.

ANTECEDENTES

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 ⁽¹⁾.

La calcinosis cutis se clasifica en base a los mecanismos fisiopatogénicos en⁽²⁾:

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⁽³⁾. 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⁽¹⁾.

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)⁽⁴⁾.

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⁽⁴⁾.

DERMATOMIOSITIS JUVENIL (DMJ)

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⁽⁵⁾.

La calcinosis es más común en los pacientes pediátricos, en donde afecta del 30% al 70% de los niños y adolescentes⁽⁶⁾, comparado con sólo el 30% de los adultos con dermatomiositis⁽⁷⁾. 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 tumoral alfa (TNF α) en el líquido con calcio⁽⁸⁾. El estudio de polimorfismos genéticos del TNF α ha demostrado la asociación del TNF α 308A con calcificaciones distróficas, un curso prolongado de la enfermedad y la elevación de esta citocina proinflamatoria⁽⁹⁾.

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^{(10),(11)}.

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⁽¹²⁾.

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⁽¹¹⁾⁽¹³⁾. 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⁽⁵⁾.

ESCLEROSIS SISTÉMICA PROGRESIVA/SÍNDROME CREST (ESP/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(14).

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(14).

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"(15).

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^{99m} -MDP^{(16),(17)} 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.,⁽¹⁸⁾ 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 hidroxiapatita 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, está 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(19).

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- β y heparán sulfato (proteoglicanos). La colágeno tipo I es una proteína de triple hélice formada por dos cadenas de colágeno 1 α y una cadena de colágeno 2 α 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(20). 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 moldeamiento óseo. Se alcanza en esqueleto trabecular alrededor de los 18 años y en esqueleto cortical entre los 18 a 24 años³⁹. 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(21). 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(22) 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(23).

- **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^{(24),(25)}.

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 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 (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 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/cm². 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 cardiorespiratoria. Los cuatro puntos son:

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

Efecto del tratamiento sobre la calcinosis distrófica

El tratamiento de la calcinosis es controvertido. Existen algunos reportes de eficacia con EDTA⁽²⁶⁾, diltiazem(14)⁽²⁷⁾, warfarina(28), probenecid(29), minociclina(30), bifosfonatos (alendronato(31) o pamidronato(17)), y en algunos

casos con excisión quirúrgica(32), litotripsia(33) o infiltración con acetónido de triamcinolona(34). 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(35).

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^{(36),(37)} (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(38).

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(38).

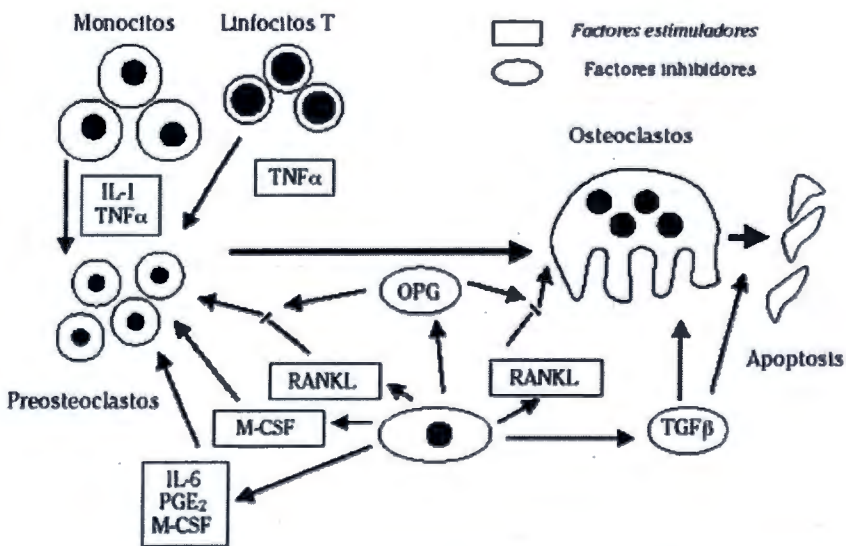


Figura 1. Mecanismo de regulación de la resorción ósea. Cabrera González J, Barrios Viera O. Anatomofisiología y fisiopatología de la osteoporosis. Revista de Ciencias Médicas La Habana (seriada en línea) 2007; 13(2) Disponible en: http://cpicmha.sld.cu/hab/vol13_2_07/hab16207.htm

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(38).

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(39). 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(39).

La revisión de los 368 casos de osteoquimionecrosis 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 osteoquimionecrosis son: zoledronato, pamidronato, alendronato, risendronato e ibandronato(40).

Recientemente se realizó una revisión de casos de 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 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(41).

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(17;31;42), 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 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 en pacientes con DMJ o ESP/CREST?

PREGUNTAS ESPECÍFICAS

- ¿Pueden los bifosfonatos mejorar la DMO en los pacientes con DMJ o ESP/CREST y calcinosis distrófica?

- ¿Comparar el cambio en la tasa de remodelamiento óseo en los pacientes tratados con bifosfonato versus los no tratados?
- ¿Comparar los cambios en la composición corporal en pacientes tratados con bifosfonato versus los no tratados?
- ¿Qué otros factores se asocian con los cambios en la densidad mineral ósea en los pacientes tratados con bifosfonato versus los no tratados?

JUSTIFICACIÓN

Este estudio se proyectó para 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 permitió, 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 (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 farmacológica con un bifosfonato fue 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 esperó que por su mecanismo de acción sobre la remodelación ósea, los bifosfonatos fueran capaces de mejorar como un beneficio secundario de la intervención, la densidad ósea en nuestros pacientes. Así pues, el presente es un 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 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 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 niños 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 decidió 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 niños optimizar el pico máximo de masa ósea.

OBJETIVOS

Objetivo general

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

Objetivo primario

Comparar los cambios en la densidad mineral ósea en pacientes con DMJ o ESP/CREST a seis meses del tratamiento con bifosfonatos.

Objetivos secundarios

- Comparar los cambios en el metabolismo mineral óseo en pacientes con DMJ o ESP/CREST a seis meses del tratamiento con bifosfonatos.
- Comparar los cambios en la composición corporal en pacientes con DMJ o ESP/CREST a seis meses del tratamiento con bifosfonatos.
- Identificar otros factores asociados con los cambios en la densidad mineral ósea en los pacientes tratados con bifosfonato.

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 delta de la DMO será mayor del 15% en los pacientes tratados con bifosfonatos versus los no tratados.
3. La tasa de remodelamiento óseo se normalizará en más del 80% de los pacientes tratados con bifosfonato.

MATERIAL Y MÉTODOS

Tipo de estudio

- Ensayo clínico aleatorizado, controlado, con cegamiento (el ciego será para quiénes realicen los estudios de PET/CT y densitometría ósea 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 PET/CT.
- 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 PET/CT 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 PET/CT 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 PET/CT 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 glucocorticoides, dosis total acumulada de glucocorticoides por kg y por m², bolos de metilprednisolona, dosis por bolo, dosis total acumulada de bolos) al inicio, a las seis semanas, así como, a los 3 y 6 meses de seguimiento.
6. 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 y 6 meses de seguimiento.
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^(43,44).

8. Calculamos la densidad volumétrica tridimensional, denominada densidad mineral ósea aparente (DMA) utilizando la fórmula:

$$\frac{DMO \text{ de la región}}{\sqrt{\text{Área de la región}} \text{ (45-47)}}$$

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) al inicio, a las seis semanas y a los 3 y 6 meses de seguimiento.
10. Determinación de hormonas calciotrópicas y vitamina D PTH (ambas determinadas por inmunoensayo por quimioluminiscencia). al inicio, a las seis semanas y a los 3 y 6 meses de seguimiento.
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⁽⁴⁸⁾:

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

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

$$\alpha = 0.05$$

$$n = 10$$

$$\Delta = 30\%$$

$$\sigma = 20\%$$

Entonces,

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

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

ASIGNACIÓN ALEATORIA DEL TRATAMIENTO

Se realizó 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 satisfizo los criterios de selección entró en uno de los dos grupos (Grupo 1: tratamiento convencional y bifosfonato, Grupo 2: tratamiento convencional) de manera consecutiva. El procedimiento se llevó a cabo durante el período de la captación de nuevos casos.

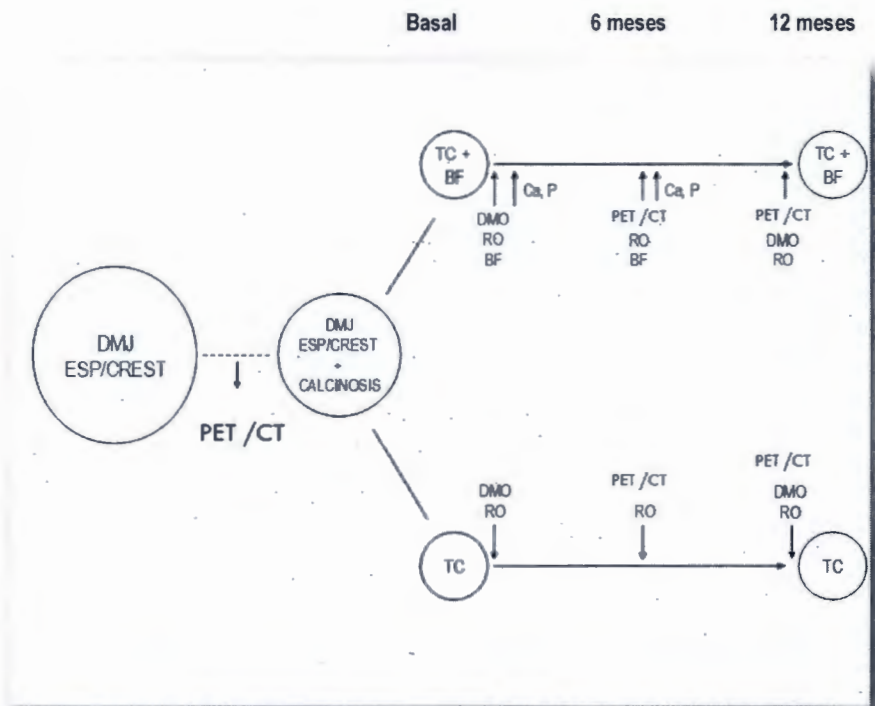


Figura 2. DMJ=Dermatomolosis Juvenil. ESP=Esclerosis sistémica progresiva. CREST=Síndrome CREST. TC=Tratamiento convencional. BF=Bifosfonato. DMO=Densitometría Mineral Ósea. BR=Bioquímica de remodelación ósea. PET/CT=Tomografía por emisión de positrones/Tomografía computada. Ca=Calcio. P:Fósforo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Descripción de la distribución univariada. Describimos la distribución de las variables demográficas (sexo y edad), clínicas (puntuación z de talla, peso e índice de masa corporal, estadio Tanner, edad al diagnóstico, duración de la enfermedad, dosis acumulada de esteroide, duración de tratamiento, tiempo de suspensión de esteroide) y las variables relacionadas con densidad mineral ósea (calcio, fósforo, magnesio, fosfatasa alcalina, osteocalcina, relación calcio/creatinina y calcio/DPD en orina, PTH, vitamina D, grado de densidad mineral, densidad volumétrica y reserva ósea), reportando las medidas de tendencia central y de dispersión adecuadas para la forma de distribución observada al inicio y durante el seguimiento a 6 meses.

Análisis del desenlace primario. La eficacia del tratamiento con bifosfonato en pacientes con disminución de la DMO fue determinado por el análisis de covarianza, siendo la variable de desenlace DMO CT de 6 meses y la variable independiente el tratamiento con bifosfonato utilizando la medición basal de DMO CT como covariable.

Análisis de los desenlaces secundarios. El efecto de tratamiento con bifosfonato en las regiones de la densitometría (Columna L1-L4, Cuello, Angulo Wards y Cadera), en metabolismo mineral óseo (calcio, fósforo, magnesio, PTH, Vitamina D, osteocalcina, relación calcio/creatinina y calcio/DPD en orina), en metabolismo de lípidos (LDL, y grosor de la íntima) y en la composición corporal, así como en enfermedad activa e inactiva fue determinado por la prueba de *t* de Student pareada o la prueba de Wilcoxon para los datos pareados. El comportamiento del metabolismo mineral óseo

para cada paciente y por grupo de tratamiento fue descrito longitudinalmente con la aplicación de la función Spline flexible.

La significancia estadística fue reconocida a nivel de $p < 0.05$. El análisis estadístico fue realizado con el paquete estadístico SPSS versión 17 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 rigieron 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 siguen 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: 47/2008.

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
PET/CT	\$4,800.00	30	\$144,000.00
Densitometría ósea	\$1,600.00	30	\$45,000.00
Remodelación ósea	\$58.00	30	\$35,220.00
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			
			\$259,440.00

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

Segunda etapa: administración del bifosfonato (ácido zolendrónico) 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	\$52,500.00
Calcio sérico	\$58.00	45	\$2,610.00
Fósforo sérico	\$58.00	45	\$2,610.00
PET/CT	\$4,800.00	30	\$144,000.00
Remodelación ósea	\$58.00	30	\$35,220.00
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	\$52,500.00
Calcio sérico	\$58.00	45	\$2,610.00
Fósforo sérico	\$58.00	45	\$2,610.00
PET/CT	\$4,800.00	30	\$144,000.00
Densitometrías óseas finales	\$1,600.00	30	\$48,000.00
Remodelación ósea final		30	\$35,220.00
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
			\$521,880.00

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: Julio 2013

	2008-2012	Enero-junio 2012	Junio 2012- Octubre 2012	Enero 2013- Abril 2013	Mayo 2013- Julio 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.					
Realización de estudios a 6 meses					
Aplicación del tratamiento y realización de los estudios comparativos a 6 meses					
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

Presentamos la evolución a seis meses de la DMO y del metabolismo mineral óseo de nueve pacientes con EAI y calcinosis distrófica (diagnosticada por clínica o por PET/CT). El diagnóstico en siete pacientes fue dermatomiositis (cinco niñas y dos niños), una paciente con esclerodermia y otra con esclerosis sistémica. Al inicio del estudio, ninguno de los pacientes tenía otra enfermedad o recibía tratamiento previo con 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 ni la presentó durante el seguimiento.

MUESTRA

Iniciaron el estudio 13 pacientes con EAI y calcinosis distrófica, se asignaron aleatoriamente en dos esquemas de tratamiento. Grupo 1: tratamiento convencional + ácido zolendrónico (7 pacientes) y Grupo 2: sólo tratamiento convencional (6 pacientes). Perdimos 4 pacientes (dos del Grupo 1 y dos del grupo 2), tres por abandono a las seis semanas de seguimiento y uno por cambio de centro hospitalario (Figura 3). Presentamos los datos de nueve pacientes con franco predominio del sexo femenino [(77.8 %), $p = 0.096$]. Cinco pacientes del Grupo 1 con diagnóstico de dermatomiositis (2 niños y 3 niñas), y Cuatro pacientes del Grupo 2, femeninas, dos con DMJ, una ESP y una CREST.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS Y AUXOLÓGICAS

Al inicio del estudio la edad promedio fue de 10.7 ± 3.8 años, con los siguientes parámetros auxológicos: Puntuación Z (PZ) de talla de -1.19 (-2.70 a 0.21) d.e, PZ de peso de -0.72 (-3.57 a 1.9) d.e y PZ de IMC de -0.43 (-2.5 a 1.8) d.e. Tres pacientes tenían talla baja de acuerdo con parámetros poblacionales. Cinco pacientes tenían peso anormal (3 sobrepeso, 1 obesidad y 1 desnutrición). Seis pacientes eran prepuberales, 3 ya habían presentado menarca (edad de la menarca 12.9 años ± 0.8), y eran los pacientes con mayor afectación de la talla expresada. A los 6 meses de seguimiento la velocidad de crecimiento fue de 3.66 cm/año ± 2.21 , con delta de PZ de talla (Δ PZ) de 0.1 (-0.2 a 0.6) d.e, Δ PZ de peso de 0.12 (-0.9 a 1.5) d.e y Δ PZ de IMC de -0.1 (-1.3 a 0.7) d.e. Los tres pacientes con talla baja presentaron leve tendencia a mejorar la PZ de talla. El paciente con obesidad normalizó su peso para la talla y en los otros cuatro no hubo cambios. Un paciente presentó sobrepeso e inició pubertad durante el seguimiento. Las tres pacientes con menarca tenían ciclos regulares. Todos los pacientes tenían proporciones corporales normales. No encontramos diferencias en las características demográficas, antropométricas ni en la composición corporal entre el grupo tratado con bifosfonatos y el grupo de tratamiento convencional. Cuadros 1-3.

CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS

La edad al diagnóstico de la EAI fue a los 6.7 ± 3.3 años, los pacientes tenían una evolución de 4.0 años (0.3-10.0). Todos los pacientes habían recibido tratamiento con prednisona con dosis acumulada de 782 mg/Kg de peso (36 – 4,571) durante 24 meses (1-120). Cuatro pacientes al inicio del estudio

recibieron un bolo de metilprednisolona [dosis de 120 mg (30 - 120)]. Seis pacientes tenían enfermedad activa (CPK mayor de 140 mg/dL) y cinco continuaron tomando prednisona [dosis acumulada de 1,560 mg/Kg de peso (416 - 8,365)]. Al compararlos con los pacientes que tenían enfermedad inactiva [tiempo de suspensión de esteroides de 34 meses (3 - 59)], no encontramos diferencias significativas en las variables demográficas, ni en los parámetros auxológicos o clínicos. Sin embargo, los pacientes con enfermedad activa tendían a tener mayor PZ de IMC (0.18 vs -0.4, $p=0.7$). Cuadro 4.

ACTIVIDAD FÍSICA

Al inicio del estudio ocho de los pacientes eran sedentarios y una paciente no caminaba. Todos los pacientes ingresaron a un programa de rehabilitación física con el cual mejoraron arcos de movimiento.

DENSIDAD MINERAL ÓSEA

La evaluación inicial de la DMO se realizó a una edad promedio de 10.7 ± 0.4 años. La PZ de la DMO CT basal para población hispana fue de -0.70 (-2.1 a 2.1) d.e, y para población mexicana de -0.50 (-2.0 a 2.5) d.e. A los seis meses encontramos diferencia estadísticamente significativa en la Δ PZ de DMO CT en los pacientes con enfermedad activa comparados con los pacientes con enfermedad inactiva [(-0.18 vs 0.80, $p=0.024$) para población hispana y (0.15 vs 0.90, $p=0.074$) para población mexicana]. En la Δ PZ DMO de columna (L1-L4) tanto para población hispana como mexicana, así como, en la Δ PZ de DMO de cuello femoral y de cadera no encontramos diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes con enfermedad activa e inactiva [$p=0.947$,

$p=0.193$) y ($p=0.716$), respectivamente]. Nuestros resultados sugieren que el tiempo de uso de glucocorticoides repercute negativamente en la DMO de esqueleto trabecular a los 6 meses de seguimiento ($p= 0.054$), no así en la DMO corporal total y en la de esqueleto cortical.

Al analizar el efecto del uso de esteroide en la DMO CT y en la de columna (L1-L4), encontramos que este es altamente significativo ($p=0.0003$ y 0.0038 respectivamente), al impactar negativamente, ya que disminuye 0.55 y 0.39 DE respectivamente la DMO, sin relación con la dosis acumulada de glucocorticoide. No observamos efecto del glucocorticoide en la DMO de cuello femoral, probablemente por el tamaño de la muestra, donde el modelo total es marginalmente significativo ($p=0.0733$) y el poder estadístico es muy bajo ($p=0.265$).

También se analizó el efecto de talla y peso bajos en la DMO de columna donde encontramos que el modelo es altamente significativo ($p=0.0004$ y $p=0.0005$), es decir, la talla y peso bajos impactan negativamente sobre la columna, disminuyendo 0.69 y 1.58 DE la DMO, respectivamente; pero no modifican la DMO CT ni la de cuello femoral. De la misma manera se valoró el efecto del estadio Tanner en la DMO de columna y encontramos que el modelo total es altamente significativo ($p<0.0001$), es decir, el estadio Tanner impacta negativamente sobre la DMO de columna (disminuye 0.27 DE), pero no incide en la DMO CT ni en la de cuello femoral. Por otro lado la obesidad no parece alterar la DMO en ninguna de las tres regiones. Cuadro 5.

RESERVA ÓSEA: VARIABILIDAD EN LA INTERPRETACIÓN DE LA DMO.

a) Base de datos del densitómetro.

Al interpretar la DMO de acuerdo con la base de referencia del densitómetro [Normal (PZ DMO ± 1), osteopenia (PZ DMO - 1 a - 2.49) y osteoporosis [(PZ DMO < -2.5)] la DMO corporal total basal y a los seis meses fue normal en el 100% de los pacientes del grupo 1 y anormal en 2 (50%) de los pacientes (osteopenia en una e hiperdensidad en la paciente con esclerodermia del Grupo 2. En el seguimiento, la paciente con osteopenia progresó a osteoporosis y en la paciente con esclerodermia persistió la hiperdensidad. (Figura 4).

Encontramos afectación basal en el esqueleto trabecular en tres pacientes del Grupo 1 (dos osteopenia y una osteoporosis) mientras que en el Grupo 2, un paciente tenía osteoporosis. La paciente con esclerodermia tenía reserva ósea normal en esqueleto trabecular. (Figura 5).

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 [DEXA (población hispana)] y la de población mexicana) 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 y en esqueleto trabecular (22.2 % vs 33.3%) (Figura 4), pero sobreestima la prevalencia de osteoporosis (22.2 % vs 11.1%) (Figura 5). Cuadro 6.

En nuestro medio, no disponemos de la base de referencia del densitómetro para cuello femoral y cadera, por lo que, la interpretación se realizó únicamente, 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 ósea tanto basal como al seguimiento a 6 meses en ambos grupos, con diferencia estadística significativa en los pacientes del Grupo 2 ($p=0.06$) (Figura 6 y 7). Cuadros 7-8.

En la DMO de cadera total y en la de triángulo de Wards igualmente encontramos un patrón de mejoría en la densidad mineral ósea para los pacientes del Grupo 1, en comparación con el Grupo 2, pero sin significancia estadística ($p=0.31$ y $p=0.76$, respectivamente) (Figura 8-9). Cuadros 9-11.

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:

$$\frac{DMO \text{ de la región}}{\sqrt{\text{Área de la región}}}$$

No encontramos asociación de la DMA en las tres regiones con variables auxológicas (talla, peso e IMC), ni clínicas (dosis acumulada de glucocorticoides, tiempo de uso de glucocorticoides, bolos de metilprednisolona, estadio Tanner), ni con la alimentación (relación calcio/fósforo y composición).

BIOQUIMICA DE REMODELAMIENTO OSEO

A lo largo del seguimiento la tasa de remodelamiento óseo en los pacientes del Grupo 1 se ajustó con el modelo cuadrático con r^2 del 33%, que es significativo: La disminución máxima de la tasa de resorción ósea (DPD/Cr y Relación Ca/Cr urinario) se observó a las 6 semanas, con recuperación del valor basal a los 3 meses, mientras que, la tasa de formación ósea (osteocalcina) el máximo descenso se observó a los 3 meses con tendencia a recuperar el valor basal a los 6 meses (Figuras 10-14).

En los marcadores de mineralización los pacientes del Grupo 1 mostraron disminución a las 6 semanas de fosfatasa alcalina (Figura 15-18) y de calcio sérico asociados con disminución de los valores de vitamina D e incremento de PTH (Figuras 19-22).

El descenso de vitamina D fue mayor en los pacientes del Grupo 1 con diferencia estadísticamente significativa ($p=0.011$) (Figuras 21-22). Cuadro 12.

ALIMENTACIÓN

El consumo bajo de calcio y de vitamina D, acompañado de alta ingesta de fósforo y de hidratos de carbono simples, se asoció con baja reserva ósea, pero únicamente, encontramos diferencia estadísticamente significativa en el porcentaje de consumo de grasas totales ($p=0.0096$) en la BMA de columna (L1-L4), así como también en el porcentaje de consumo de proteínas vegetales ($p=0.079$) en la BMA corporal total. Cuadros 13-14.

RESPUESTA AL TRATAMIENTO A SEIS MESES DE SEGUIMIENTO

Los pacientes tratados con bifosfonatos en comparación con el Grupo 2, aumentaron la DMO CT a 6 meses de seguimiento, con una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.0007$). La Δ PZ de la DMO CT fue 0.70 ($p=0.021$) en base a población hispana y 1.08 ($p=0.034$) basados en población mexicana y la Δ PZ de la DA CT fue 0.09 g/cm³ ($p=0.003$), mientras que en los pacientes con tratamiento convencional ambas disminuyeron (Figura 23).

En las variables de desenlace secundarias no observamos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en la DMO de cuello de fémur, de cadera y de columna, ni en los marcadores de resorción ósea. Sin embargo, encontramos un mayor descenso en los valores de vitamina D en los pacientes del Grupo 1 tratados con bifosfonato con una diferencia estadísticamente significativa ($p= 0.011$) (Figura 24).

Encontramos mejoría en los niveles de colesterol LDL en los pacientes del Grupo 1 quienes al presentar un incremento del contenido mineral óseo (CMO) de 0.096g/cm² tienen una disminución de 10 mg/dl del colesterol LDL. (Figura 25). No encontramos correlación entre el perfil de lípidos y el grosor de la íntima media de la carótida con la DMO CT.

Dentro de los efectos secundarios la hipocalcemia se presentó en uno de los pacientes, sin embargo ninguno de los pacientes requirió hospitalización. El síndrome seudogripal fue el efecto secundario más común y se corrigió con

AINES (Ibuprofeno) siendo el acido zolendrónico bien tolerado en el Grupo tratado.

DISCUSIÓN

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 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 bifosfonato, los cuales presentaron mejoría en la mineralización ósea, como reportan en sus series^{(50), (51)}.

Uno de los hallazgos importantes en este estudio es la deficiencia 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 transfuncional para alcanzar un pico máximo de masa ósea favorable al intervenir oportunamente y evitar así, el riesgo de fracturas sobre todo de esqueleto trabecular (49) a edades tempranas. En este trabajo, demostramos que el adicionar bifosfonato al tratamiento convencional, es fundamental para los pacientes con

enfermedad autoinmune (54), ya que mejora la calidad de la masa ósea y por ende la calidad de vida.

Dentro de nuestros hallazgos secundarios confirmamos que en el grupo tratado con bifosfonato disminuye la tasa de remodelamiento óseo (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 el tema.

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 bifosfonato.

El tratamiento con bifosfonatos en pacientes con EAI 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 muestra pequeño restringe nuestros resultados, ya que, los inhabilita para ser

generalizados, así como, también muestra limitaciones al análisis estadístico ya que puede ser que no se hayan encontrado asociaciones por el tamaño de muestra reducido. Sin embargo las diferencias encontradas significativamente estadísticas cobran mucho peso por presentarse, a pesar de ser una muestra pequeña de pacientes.

CONCLUSIONES

Este estudio demuestra que el tratamiento con bifosfonatos aumenta la DMO en pacientes pediátricos con calcinosis distrófica secundaria a DMJ o ESP/CREST, con tendencia a regularizar la tasa de remodelamiento óseo disminuyendo así la calcificación distrófica.

Nuestros hallazgos confirman que es indispensable la sustitución de vitamina D en estos pacientes por la alta prevalencia de deficiencia y, el tratamiento con bifosfonatos la acentúa.

Encontramos mejoría en los niveles de colesterol LDL en los pacientes tratados con bifosfonatos, lo que abre nuevas líneas de investigación.

El ácido zolendrónico fue bien tolerado, el síndrome pseudogripal fue el efecto secundario más común y se corrigió con AINES (Ibuprofeno). La hipocalcemia sólo 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 ver si se disminuye el riesgo de fractura vertebral al optimizar el pico máximo de masa ósea. Así,

como el abordaje transfuncional de estos pacientes desde su diagnóstico para evitar complicaciones asociadas con la enfermedad autoinmune.

	Diagnostico	Edad (años)		Sexo	pZ Talla		pZ TBF		pZ IMC		Estadio Tanner		pZ DMOCT		pZ DMO L1-L4	
		Basal	6 m		Basal	6 m	Basal	6 m	Basal	6 m	Basal	6 m	Basal	6 m		
GRUPO 1																
1	DMJ	15.1	15.7	F	-2.1	-2.0	-3.4	0.24	-0.4	4/1	4/2	-0.78	0.10	-0.5	-0.59	
2	DMJ	14.7	15.1	F	-2.7	-2.5	-2.72	-2.45	-3.2	4/1	4/2	-0.8	-0.95	-2.89	-2.6	
3	DMJ	11.7	12.3	F	-1.19	-1.7	-2.34	-0.43	0.9	1/0	2/1	-0.7	-0.6	-0.8	-0.69	
4	DMJ	5.2	5.9	M	0.1	-0.5	0.61	-0.97	-0.53	1/0	1/0	-0.7	-0.2	-1.6	-0.59	
5	DMJ	8.2	8.9	M	0.16	0.2	-0.24	1.41	1.63	1/0	1/0	-0.3	0.5	-1.1	-0.2	
GRUPO 2																
6	DMJ	10.5	10.11	F	-0.77	-0.9	-1.17	1.7	1.8	1/1	1/1	0.3	0.6	-0.3	-0.4	
7	ESP	8.11	9.5	F	-1.5	-1.6	-1.70	-1.43	-0.9	1/0	1/0	2.1	2.0	-0.6	-0.58	
8	CREST	15.5	16.1	F	-2.4	-2.2	-1.58	-0.7	-0.6	4/1	4/1	-2.1	-2.6	-3.7	-3.5	
9	DMJ	7.2	7.7	F	0.2	0.1	0.12	1.8	1.8	1/1	1/1	0.2	0.0	-0.19	0.20	

Cuadro 1. Características demográficas y auxológicas de pacientes con EAI.
 Grupo 1: pacientes con EAI con tratamiento convencional + Bifosfonato. Grupo 2: pacientes con EAI con tratamiento convencional.
 DMJ: Dermatomiositis Juvenil. ESP: Esclerodermia. CREST: Esclerosis sistémica.
 pZ: puntuación zeta de base de datos de densidad mineral ósea en población hispana.
 pZ: puntuación zeta. IMC: índice de masa corporal. TBF: talla blanco familiar.
 Estadio Tanner: Femenino M/P (mamario/púbico). Masculino G/P (genital/púbico).
 Edad: años.meses.

	BASAL	6 MESES	p
GRUPO 1			
Edad actual (años)*	10.98 ± 4.25	11.58 ± 4.16	1.0
Talla pie (cm)**	134.1 (109.0-149.2)	135.9 (111.0-149.5)	0.7
Talla decúbito (cm)**	135.1 (110.0-149.2)	136.9 (112.0 -150.5)	0.7
Segmento superior (cm)**	66.4 (56.6-74.8)	67.3 (56.5 -76.5)	0.54
Segmento inferior (cm)**	68.6 (53.4 -68.1)	69.6 (55.5- 78.0)	0.9
Brazada (cm)**	133.0(107.6–150.0)	135.8 (111.3 -152.0)	0.71
Relación de segmentos (SS/SI)**	0.9 (0.8-1.0)	0.9 (0.8-1.0)	0.54
Brazada – talla (cm)**	0.5 (-9.0 a 2.8)	1.4 (-6.7 a 2.5)	0.37
GRUPO 2			
Edad actual (años)*	10.32 ± 3.71	10.85 ± 3.64	0.9
Talla pie (cm)**	132.5 (123.0-146.6)	134.4 (125.6 -148.0)	0.7
Talla decúbito (cm)**	133.5 (124.0 -147.7)	135.4 (126.6 -149.0)	0.7
Segmento superior (cm)**	69.5 (58.7 -74.8)	60.7 (56.6 -64.8)	0.54
Segmento inferior (cm)**	69.1 (61.3 -76.1)	10.0 (62.7 - 76.4)	0.9
Brazada (cm)**	132.7 (127.8 –138.6)	135.5 (129.2-142.6)	0.71
Relación de segmentos (SS/SI)**	0.9 (0.8-1.0)	0.9 (0.8 -1.0)	0.54
Brazada – talla (cm)**	2.9 (-10.9 a 6.0)	4.4 (-10.4 a 5.9)	0.39

Cuadro 1. Características auxológicas de pacientes con EAI.

*Los resultados se expresan en promedio ± desviación estándar. **Los resultados se expresan en mediana (mínimo-máximo).

Grupo 1: pacientes con EAI con tratamiento convencional + Bifosfonato. Grupo 2: pacientes con EAI con tratamiento convencional.

SS: segmento superior. SI: segmento inferior.

	BASAL	6 MESES	p
GRUPO 1			
MASA TOTAL (Kg)	30.80 ± 9.38	33.78 ± 9.90	0.39
MAGRA (%)	79.42 (69.60-90.72)	74.64 (59.91-89.74)	0.54
GRASA (%)	18.24(6.1- 25.4)	20.2 (6.55-33.3)	0.27
ANDROIDE	0.46 (0.25-0.61)	0.55 (0.38-0.68)	0.27
GINEOCIDE	0.34(0.25-0.47)	0.30 (0.22-0.39)	0.14
GRUPO 2			
MASA TOTAL (Kg)	32.04 ± 8.81	34.95 ± 11.26	0.90
MAGRA (%)	61.82(23.00-79.10)	67.19(53.10-77.90)	0.27
GRASA (%)	29.45 (17.7 – 44.0)	30.38 (21.64-43.91)	0.27
ANDROIDE	0.38 (0.20-0.52)	0.41 (0.18-0.52)	0.54
GINEOCIDE	0.44(0.36-0.56)	0.45 (0.34-0.45)	0.17

Cuadro 3. Composición Corporal Total por DEXA al inicio y a los 6 meses de seguimiento en pacientes con EAI

Grupo 1: pacientes con EAI con tratamiento convencional + Bifosfonato. Grupo 2: pacientes con EAI con tratamiento convencional.

Los resultados se expresan en promedio ± desviación estándar o en mediana (mínimo-máximo).

Grupo/sexo/edad de en años de dx	Diagnostico	Duración de la enfermedad (años)		Actividad de la enfermedad		Dosis acumulada de Esteroide (mg/kg)		Duración de tratamiento (meses)		Tiempo de suspensión de esteroide (meses)		Medicamentos		Fracturas	
		Basal	6 meses	Basal	6 meses	Basal	6m	Basal	6 meses	Basal	6m	Basal	6 meses	Basal	6 meses
GRUPO 1		4.1(±4.0)	4.8(±4.0)	2(22.2%)	3(33.3%)	1508.0	3175.6	41.4	45.7	41.87	33.6			0	0
						(36-4571.6)	(415.6-8365.1)	(±47.9)	(±49.03)	(32-51.7)	(1-59.2)				
1/F/11	DMJ	4	4.6	No	No	1559.9	1559.9	50	50	32	39	MCF	AZT	No	No
2/F/5.7	DMJ	10	10.6	Si	No	4571.4	4946.3	120	127	6	12	PDN,MC F,PQ	MCF,PQ	No	No
3/F/11.3	DMJ	0.3	0.9	Si	Si	36	415.6	1	7	6	12	PDN,PQ	HCQ,MCF,P DN	No	No
4/M/4.7	DMJ	0.66	1.3	Si	Si	781.5	8365.13	8	16			PDN,MC F,PQ	PDN,MTX,P Q	No	No
5/M/2.0	DMJ	6.0	6.6	Si	Si	591.1	591.2	28	28	52	59	PQ,MTX	MTX	No	No
GRUPO 2		3.4(±3.8)	4.0(±3.6)	2(22.2%)	3(33.3%)	1611.8	2532.8	24.8	89.45	33.5	41				
						(492.3-3788.0)	(528.1-7099.1)	(±26.89)	(±142.68)	(38.5)	(61)				
6/F/9.2	DMJ	0.8	1.4	Si	Si	693.3	940.6	8	14			PDN,MT X	PDN,MTX	No	No
7/F/4.0	ESP	4.0	4.6	No	No	1563.6	1563.6	24	24	34	41	MTX	MTX	No	No
8/F/7.0	CREST	8.3	8.9	No	Si	3788.0	7099.1	63	69			PDN,MC F,RN	PDN,MCF,R N	No	No
9/F/ 6.4	DMJ	0.6	1.2	Si	Si	402.2	528.1	4.2	10.2			PDN	PDN,MCF	No	No

Cuadro 4. Características clínicas de pacientes con Enfermedad Autoinmune.

Grupo 1: pacientes con EAI con tratamiento convencional + Bifosfonato. Grupo 2: pacientes con EAI con tratamiento convencional.

DMJ: Dermatomiosis Juvenil. ESP: Esclerodermia. CREST: Esclerosis sistémica.

PZ: puntaje zeta de base de datos de densidad mineral ósea en población hispana.

Estado Tanner: Femenino N/P (mamario/púbico). Masculino G/P (genital/púbico).

Edad: años, meses.

AZT: azatioprina. HCQ: hidroxicloroquina. MCF: micofenolato. MTX: metotrexato. PDN: prednisona. PQ: plaquenil. RN: ranitidina.

	BASAL	6 MESES	P
GRUPO 1			
DMO CT (g/cm ³)	1.267±0.30	1.461± 0.36	0.39
DMA CT (g/cm ³)	0.787 (0.737 - 0.842)	0.905 (0.848 - 0.989)	0.27
Z CT (P. Hispana)	-0.65 (-0.80 a -0.30)	-0.23 (-0.95 a 0.5)	1
Z CT (P. Mexicana)	-0.40 (-1.5 a 0.5)	0.56 (-0.2 a 1.3)	0.54
DMO L1-L4 (g/cm ³)	0.797 (0.427-0.823)	0.778 (0.427-0.823)	0.88
DMA L1L4 (g/cm ³)	0.116 (.065-.146.7)	0.102 (0.025- 0.153)	0.11
Z L1-L4 (P. Hispana)	-1.38(-0.80 a -0.30)	-0.94(-2.60 a -0.20)	0.62
Z L1-L4 (P. Mexicana)	-1.00 (-2.00 a -0.50)	-0.30 (-2.00 a 1.00)	0.62
GRUPO 2			
DMO CT (g/cm ³)	1.233±0.26	1.292± 0.30	0.90
DMA CT (g/cm ³)	0.736 (0.565-1.060)	0.759 (0.594 - 1.047)	0.39
Z CT (P. Hispana)	-0.05 (-2.1 a 2.1)	-0.29 (-2.6 a 2.0)	0.28
Z CT (P. Mexicana)	0.12 (-2.00 a 2.50)	0.005 (-2.00 a 2.50)	0.80
DMO L1-L4 (g/cm ³)	0.797 (0.427-0.823)	0.778 (0.427-0.823)	0.88
DMA L1L4 (g/cm ³)	0.242 (0.120-0.490)	0.351 (0.118-0.617)	0.11
Z L1-L4 (P. Hispana)	-1.19(-3.7 a -0.19)	-1.17(-3.5 a -0.20)	0.39
Z L1-L4 (P. Mexicana)	-0.75(-2.00 a 0.00)	-0.57 (-1.30 a 0.09)	0.58

Cuadro 5. Medidas de densitometría Corporal total y Columna (L1-L4) al inicio y a los 6 meses de seguimiento en pacientes con EAI.

DMO: densidad mineral ósea. DMA: densidad mineral aparente CT: corporal total.

Grupo 1: pacientes con EAI con tratamiento convencional + Bifosfonato. Grupo 2: pacientes con EAI con tratamiento convencional.

P. Hispana: población hispana. P. Mexicana: Población mexicana.

Z: puntuación zeta.

	CT				L1-L4				CADERA IZQUIERDA		CADERA DERECHA		CUELLO IZQUIERDO		CUELLO DERECHO	
	P. Hispana		P. Mexicana		P. Hispana		P. Mexicana		P. Mexicana		P. Mexicana		P. Mexicana		P. Mexicana	
	Basal	6 m	Basal	6 m	Basal	6 m	Basal	6 m	Basal	6 m	Basal	6 m	Basal	6 m	Basal	6 m
GRUPO 1																
Normal	5	5	4		2	4	3	4	1	3	4	4	1	3	3	2
	(-0.3 a -0.8)	(-0.5 a 0.5)	(-0.5 a 0.5)		(-0.5 a -0.8)	(-0.3 a -0.2)	(-0.5)	(-1 a 1)	(-0.5)	(-0.8 a 0)	(-0.5)	(-0.5)	(-0.5)	(-0.9 a -0.3)	(-0.5)	(-0.5 a 0.3)
Osteopenia			1		2		2	-1	3	1			1	1		1
			(-1.5)		(-0.1,-0.6)		(-1.5,-2)	(-2)	(-1.5,-2)	(-2.4)			(-1.5)	(-1.3)		(1,-1.5)
Osteoporosis					1	1					1	1	2	1	2	2
					(-2.9)	(-2.6)					(-2.5)	(-2.5)	(-2.5)	(-2.5)	(-2.5)	(-2.5)
Hiperdensidad																
Reserva ósea Normal	5	5	5	5	4	4	5	4	3	3	4	4	2	4	3	3
Reserva ósea Anormal	0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	2	2
GRUPO 2																
Normal	2	2	2		3	3	3	3	1	1	1	1				
	(-0.3 a 0.2)	(0 a 0.6)	(-0.5 a 0.5)		(-0.6 a -0.19)	(-0.59 a -0.2)	(-1 a 1)	(-1 a 0.9)	(-0.3)	(-0.2 a -0.9)	(-0.7)	(-0.6)				
Osteopenia	1	1	1				1	1	2		1	1	1	2		2
	(-2.1)	(-2.6)	(-2)				(-1.3)	(-1.3)	(-1.5,-2)		(-1.5)	(-1.6)	(-2)	(-2.4,-2.4)		(-2.4)
Osteoporosis						1			1	2	2	2	3	2	4	2
						(-2.5)			(-2.5)	(-2.5 a -3.0)	(-2.5)	(-2.5,-3)	(-2.5)	(-2.5)	(-2.5)	(-2.5)
Hiperdensidad	1	1	1	1	1											
	(2.1)	(2.5)	(2.5)	(2.5)	(2.5)											
Reserva ósea Normal	2	2	2	2	3	3	4	2	2	2	2	2	0	0	0	0
Reserva ósea Anormal	2	2	2	2	1	1	0	2	2	2	2	2	4	4	4	4

Cuadro 6. Densidad mineral ósea de acuerdo región comparando población hispana y mexicana en pacientes con EAI.

CT: Corporal total. L1-L4: Columna L1-L4.

Grupo 1: pacientes con EAI con tratamiento convencional + Bifosfonato. Grupo 2: pacientes con EAI con tratamiento convencional.

Normal (PZ DMO ≥ 1), osteopenia (PZ DMO -1 a -2.49) y osteoporosis ((PZ DMO < -1.5)).

P. Hispana: población hispana. P. Mexicana: Población mexicana.

Los resultados se expresan en promedio \pm desviación estándar o en mediana (mínimo-máximo).

	BASAL	6 MESES	p
GRUPO 1			
DMO CUELLO Izq. (g/cm ²)	0.786 (0.660- 0.876)	0.828 (.0.566-1.590)	0.27
DMA CUELLO Izq.(g/cm ³)	0.408 (0.382-.0.427)	0.433 (0.340-.0.499)	0.06
Z CUELLO Izq. (P. Mexicana)	-1.75(-2.5 a -0.50)	-1.04(-2.50 a -0.30)	0.10
DMO CUELLO Der. (g/cm ²)	0.681(0.525- 0.810)	0.830 (0.632- 1.033)	0.27
DMA CUELLO Der.(g/cm ³)	0.417 (0.296-.0.562)	0.588 (0.313-.1.30)	0.27
Z CUELLO Der. (P. Mexicana)	-1.9(-2.5 a -1.5)	-1.34 (-2.5 a 0.3)	0.36
GRUPO 2			
DMO CUELLO Izq. (g/cm ²)	0.630 (0.387- 0.765)	0.650(.0.366- 0.805)	0.39
DMA CUELLO Izq.(g/cm ³)	0.279 (.065-.147)	0.125 (0.065-0.213)	0.06
Z CUELLO Izq. (P. Mexicana)	-2.37 (-2.5 a -2.0)	-2.42 (-2.5 a -2.30)	0.40
DMO CUELLO Der. (g/cm ²)	0.523 (0.126- 0.703)	0.570 (0.115- 0.764)	0.11
DMA CUELLO Der.(g/cm ³)	0.338 (0.203-.0.514)	0.312 (0.209- 0.428)	0.27
Z CUELLO Der. (P. Mexicana)	-2.5(-2.5)	-2.45 (-2.5 a -2.4)	0.10

Cuadro 7. Medidas de densitometría de cuello, al inicio y a los 6 meses de seguimiento en pacientes con EAI.

DMO: Densidad mineral ósea. DAM = densidad mineral aparente

Grupo 1: pacientes con EAI con tratamiento convencional + Bifosfonato. Grupo 2: pacientes con EAI con tratamiento convencional.

Los resultados se expresan en promedio \pm desviación estándar o en mediana (mínimo-máximo).

	CUELLO IZQUIERDO n(%)		CUELLO DERECHO n(%)	
	BASAL	6 MESES	BASAL	6 MESES
GRUPO 1				
NORMAL	1 (11.1)	3 (33.3)	3 (33.3)	2 (22.2)
OSTEOPENIA	1 (11.1)	1 (11.1)	-	1 (11.1)
OSTEOPOROSIS	2 (22.2)	1 (11.1)	2 (22.2)	2 (22.2)
HIPERDENSIDAD	-	-	-	-
GRUPO 2				
NORMAL	-	-	-	-
OSTEOPENIA	1 (11.1)	2 (22.2)	-	2 (22.2)
OSTEOPOROSIS	3 (33.3)	2 (22.2)	4 (44.4)	2 (22.2)
HIPERDENSIDAD	-	-	-	-

Cuadro 8. Diagnóstico de reserva ósea en cuello femoral al inicio y a los 6 meses de seguimiento. Encontramos mayor afectación en lado no dominante del cuerpo. Las riñas tienen una alta prevalencia de osteoporosis que los riños (70 % vs 0%) ($p = 0.07$). Normal ($PZ\ DMO \pm 1$), osteopenia ($PZ\ DMO - 1 a - 2.49$) y osteoporosis ($(PZ\ DMO < -2.5 |)$).

Grupo 1: pacientes con EAI con tratamiento convencional + Bifosfonato. Grupo 2: pacientes con EAI con tratamiento convencional.

Los resultados se expresan en promedio \pm desviación estándar o en mediana (mínimo-máximo).

	BASAL	6 MESES	p
GRUPO 1			
DMO CADERA Izq. (g/cm ²)	0.652(0.525 – 0.851)	0.801 (0.566 – 1.036)	0.47
DMA CADERA Izq.(g/cm ³)	0.158 (0.139 - 0.178)	0.176 (0.153 - 0.206)	0.31
Z CADERA Izq. (P. Mexicana)	-1.37 (-2.0 a -0.5)	-0.92 (-2.4 – 0.0)	0.31
DMO CADERA Der. (g/cm ²)	0.715 (0.540 - 0.875)	0.837 (0.632 – 1.014)	0.17
DMA CADERA Der.(g/cm ³)	0.169 (0.146 - 0.189)	0.181 (0.158 - 0.197)	0.11
Z CADERA Der. (P. Mexicana)	-0.9(-2.5 a -0.5)	-0.74 (-2.5 - 0.0)	0.32
GRUPO 2			
DMO CADERA Izq. (g/cm ²)	0.658 (0.538 – 0.725)	0.644 (0.387 - 0.788)	0.88
DMA CADERA Izq.(g/cm ³)	0.145 (0.122 – 0.165)	0.141 (0.090 – 0.170)	0.31
Z CADERA Izq. (P. Mexicana)	-1.57 (-2.50 a -0.30)	-1.66 (-3.00 a - 0.20)	0.76
DMO CADERA Der. (g/cm ²)	0.575 (0.296 – 0.701)	0.563 (0.126 – 0.761)	0.54
DMA CADERA Der.(g/cm ³)	0.196 (0.130 – 0.339)	0.157 (0.139 – 0.165)	0.71
Z CADERA Der. (P. Mexicana)	-1.8(-2.5 a -0.7)	-1.92 (-3.0 a -0.6)	0.10

Cuadro 9. Medidas de densitometría de cadera al inicio y a los 6 meses de seguimiento en pacientes con EAI .

DMO: Densidad mineral ósea. DAM = densidad mineral aparente.

Grupo 1: pacientes con EAI con tratamiento convencional + Bifosfonato. Grupo 2: pacientes con EAI con tratamiento convencional.

Los resultados se expresan en promedio \pm desviación estándar o en mediana (mínimo-máximo).

	CADERA IZQUIERDA n(%)		CADERA DERECHA n(%)	
	BASAL	6 MESES	BASAL	6 MESES
GRUPO 1				
NORMAL	1(11.1)	3(33.3)	4(44.4)	4(44.4)
OSTEOPENIA	3(33.3)	1(11.1)	-	-
OSTEOPOROSIS	-	-	1(11.1)	1(11.1)
HIPERDENSIDAD	-	-	-	-
GRUPO 2				
NORMAL	1(11.1)	-	1(11.1)	1(11.1)
OSTEOPENIA	2(22.2)	-	1(11.1)	1(11.1)
OSTEOPOROSIS	1(11.1)	-	2(22.2)	2(22.2)
HIPERDENSIDAD	-	-	-	-

Cuadro 10. Diagnóstico de reserva ósea en cadera total al inicio y a los 6 meses de seguimiento. Encontramos mayor afectación en lado no dominante del cuerpo. Las niñas tienen mayor frecuencia de baja reserva ósea. Normal (PZ DMO ± 1), osteopenia (PZ DMO -1 a -2.49) y osteoporosis ((PZ DMO < -2.5)).

Grupo 1: pacientes con EAI con tratamiento convencional + Bifosfonato. Grupo 2: pacientes con EAI con tratamiento convencional.

Los resultados se expresan en promedio \pm desviación estándar o en mediana (mínimo-máximo).

	BASAL	6 MESES	P
GRUPO 1			
DMO A.WARDS Izq. . (g/cm ²)	0,731(0.533-0.848)	0.799 (0.565-0.986)	0,19
DMA A.WARDS Izq.(g/cm ³)	0.576(0.533-0.622)	0.611 (0.515-0.690)	0.66
ZA.WARDS Izq. (P. Mexicana)	-1.6(-2,5 a -1.0)	-0.75(-1.5 a 0.3)	0.30
DMO A. WARDS Der. (g/cm ²)	0.694 (0.465-0.848)	0.832 (-0.606-0.909)	0.11
DMA A.WARDS Der.(g/cm ³)	0.549(0.455-0.633)	0.616(0.0.485-0.691)	0.71
ZA.WARDS Der. (P. Mexicana)	-2(-2.5 a -1.2)	-0.66 (-1.1 a 0.5)	0.10
GRUPO 2			
DMO A.WARDS Izq. . (g/cm ²)	0,590(0.356-0,766)	0,632 (0.342-0.928)	0,21
DMA A.WARDS Izq.(g/cm ³)	0.423 (0.180-0.619)	0.475 (0.175-0.766)	0.37
ZA.WARDS Izq. (P. Mexicana)	-2.1 (-2.5 a -1.1)	-1.7 (-1.5 a -0.5)	0.71
DMO A. WARDS Der. (g/cm ²)	0.487 (0.073-0.747)	0.531 (0.068-0.807)	0.39
DMA A.WARDS Der.(g/cm ³)	0.567 (0.335-0.730)	0.609 (0.373-0.776)	0.90
ZA.WARDS Der. (P. Mexicana)	-2-2 (-2.5 a -1.5)	-1..8 (-2.5 a -1.8)	0.69

Cuadro 11. Medidas de densitometría de ángulo Wards al inicio y a los 6 meses de seguimiento en pacientes con EAI .

DMO: Densidad mineral ósea. DAM = densidad mineral aparente

Grupo 1: pacientes con EAI con tratamiento convencional + Bifosfonato. Grupo 2: pacientes con EAI con tratamiento convencional.

Los resultados se expresan en promedio \pm desviación estándar o en mediana (mínimo-máximo).

	BASAL	6 MESES	P
GRUPO 1			
Calcio (mg/dL)	9.32 ± 0.27	9.41 ± 0.39	0.62
Fósforo (mg/dL)	4.80 (4.20-6.00)	4.65 (4.10-5.55)	0.62
Magnesio (mg/dL)	2.08 ± 0.10	2.01 ± 0.07	0.13
Fosfatasa Alcalina (UI)	158.4 (115-253.00)	109.00 (86.00-182.00)	0.11
Osteocalcina (ng/mL)	24.54 ± 17.33	12.76 ± 2.18	0.71
Ca/Cru	0.066 (0.02-0.14)	0.103 (0.018-0.240)	0.38
DPD/Cr (nM/mM Cr)	17.82 (13.80-21.10)	15.12 (0.3-24.3)	0.92
25(OH)D (ng/mL)	26.66 (15.30-50.00)	12.55 (5.57-18.76)	0.39
PTH (pg/mL)	57.68 (16.50-117.00)	195.60 (35.90-666.00)	0.03
GRUPO 2			
Calcio (mg/dL)	9.57 ± 0.25	9.47 ± 0.17	0.19
Fósforo (mg/dL)	4.75 (4.00-6.01)	4.75 (4.00-6.01)	0.90
Magnesio (mg/dL)	2.07 ± 0.09	2.15 ± 0.12	1.0
Fosfatasa Alcalina (UI)	148.75 (104.00-240.00)	162.00 (110.00-235.00)	0.39
Osteocalcina (ng/mL)	12.13 ± 7.30	12.75 ± 3.51	0.39
Ca/Cru	0.172 (0.02-0.37)	0.196 (0.01-0.48)	0.39
DPD/Cr (nM/mM Cr)	29.4 (13.70-47.9.00)	21.69 (12.2-28.80)	0.27
25(OH)D (ng/mL)	15.12 (9.50-20.4)	15.20 (12.7-17.10)	0.17
PTH (pg/mL)	712.50 (19.6-2500.00)	31.74 (23.90-52.60)	0.54

Cuadro 12. Marcadores de remodelamiento óseo y hormonas calcitropicas al inicio y a los 6 meses de seguimiento en pacientes con EAI.

Los resultados se expresan en promedio ± desviación estándar o en mediana (mínimo-máximo).

Ca/Cru; relación calcio urinario/creatinina urinaria. DPD: deoxipiridinolina. Cr: creatinina. 25(OH)D: 25-hidroxivitamina D. PTH: paratohormona.

RESERVA OSEA CORPORAL TOTAL

GRUPO 1	NORMAL		ANORMAL		p
	Basal	6 Meses	Basal	6 Meses	
Calorías/día	1779.9 (1726.2 a 1839.1)	2054.2 (1314.0 a 2368.3)	-	-	0.10
CHO totales (%)	53.9 ± 8.9	58.8 ± 4.7	-	-	0.46
CHO simples (%)	31.6 ± 7.7	35.7 ± 9.9	-	-	0.46
CHO complejos (%)	22.4 ± 9.4	23.1 ± 8.6	-	-	0.08
Fibra (g)	10.2 ± 3.6	13.2 ± 1.7	-	-	0.54
Proteínas totales (%)	16.4 ± 1.7	17.22 ± 3.1	-	-	0.11
Proteínas vegetales (%)	2.9 (1.6 - 4.4)	3.6 (3.3 - 21.2)	-	-	0.46
Grasas totales (%)	30.8 ± 7.6	25.3 ± 2.3	-	-	0.54
Relación poliinsaturadas/saturadas	0.67 ± 0.15	0.39 ± 0.17	-	-	0.02
Colesterol total (mg)	284.5 (135.4 - 383.5)	212.7 (46.6 - 430.9)	-	-	0.18
Calcio (mg)	982.0 (805.9 a 1063.8)	1332.8 (784.4 a 1845.1)	-	-	0.46
Fósforo (mg)	1281.1 ± 217.6	1524.9 ± 393.1	-	-	0.39
Vitamina D (mg)	15.8 (0 a 75.8)	24.0 (6.8 a 80.8)	-	-	0.10

Cuadro 13. Características en la alimentación de acuerdo en la reserva ósea en corporal total (CT) al inicio y a los 6 meses de seguimiento en pacientes con EAI del Grupo 1. Los resultados se expresan en promedio \pm desviación estándar σ en mediana (mínimo-máximo).

CHO: hidratos de carbono.

RESERVA ÓSEA CORPORAL TOTAL

GRUPO 2	NORMAL		ANORMAL		p
	Basal	6 Meses	Basal	6 Meses	
Calorías/día	1852.9 (1678.8 a 20217.1)	1813.8 (1742.6 a 1885.0)	2028.0 (1853.6 a 2202.5)	1700.8 (1508.1 a 1893.5)	0.60
CHO totales (%)	55.2 ± 7.4	63.2 ± 2.5	50.3 ± 4.2	57.1 ± 2.2	0.30
CHO simples (%)	33.4 ± 4.8	29.6 ± 4.8	34.7 ± 0.1	31.5 ± 10.6	0.66
CHO complejos (%)	21.9 ± 2.7	33.7 ± 2.2	15.62 ± 4.2	25.6 ± 12.3	0.88
Fibra (g)	10.9 ± 2.9	19.7 ± 1.1	9.2 ± 3.0	11.1 ± 4.7	0.30
Proteínas totales (%)	15.7 ± 1.1	13.3 ± 0.4	17.1 ± 3.6	15.7 ± 4.3	0.66
Proteínas vegetales (%)	4.3 (4.2 - 4.4)	6.1 (5.5 - 6.6)	3.1 (1.7 - 4.5)	3.5 (3.4 - 3.7)	0.46
Grasas totales (%)	29.8 ± 6.1	24.3 ± 0.2	31.6 ± 1.9	32.3 ± 7.1	0.10
Relación polinsaturadas/saturadas	0.7 ± 0.2	0.9 ± 0.2	0.6 ± 0.1	0.7 ± 0.1	0.30
Colesterol total (mg)	330.5 (307.8 - 353.1)	228.9 (130 - 327.3)	313.2 (176.2 - 350.2)	269.2 (220.6 - 317.7)	0.66
Calcio (mg)	926.7 (780.6 a 1072.8)	1202.8 (1115.3 a 1290.3)	859.3 (815.3 a 903.2)	1275.3 (891.9 a 1658.6)	0.88
Fósforo (mg)	1410.2 ± 20.1	1245.1 ± 241.6	1168.1 ± 361.9	1401.4 ± 593.4	0.66
Vitamina D (mg)	18.4 (16.9 a 20.0)	32.7 (31.8 a 33.6)	0	12.8 (5.6 a 20.0)	0.18

Cuadro 14. Características en la alimentación de acuerdo en la reserva ósea en corporal total (CT) al inicio y a los 6 meses de seguimiento en pacientes con EAI del Grupo 2. Los resultados se expresan en promedio ± desviación estándar o en mediana (mínimo-máximo). CHO: hidratos de carbono.

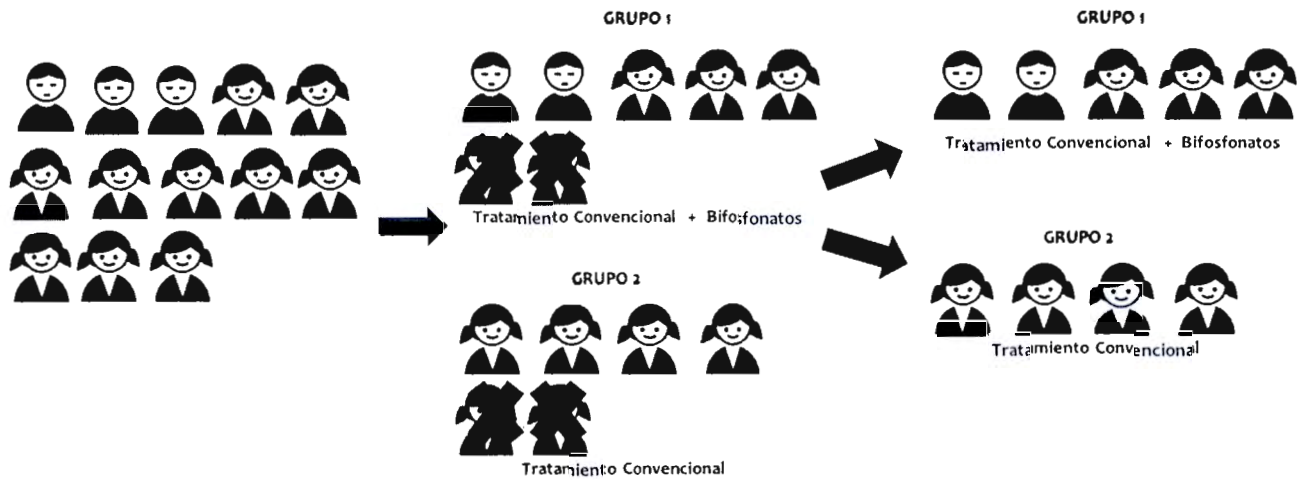


Figura 3. Distribución aleatoria de pacientes con EAI incluidos en el estudio.

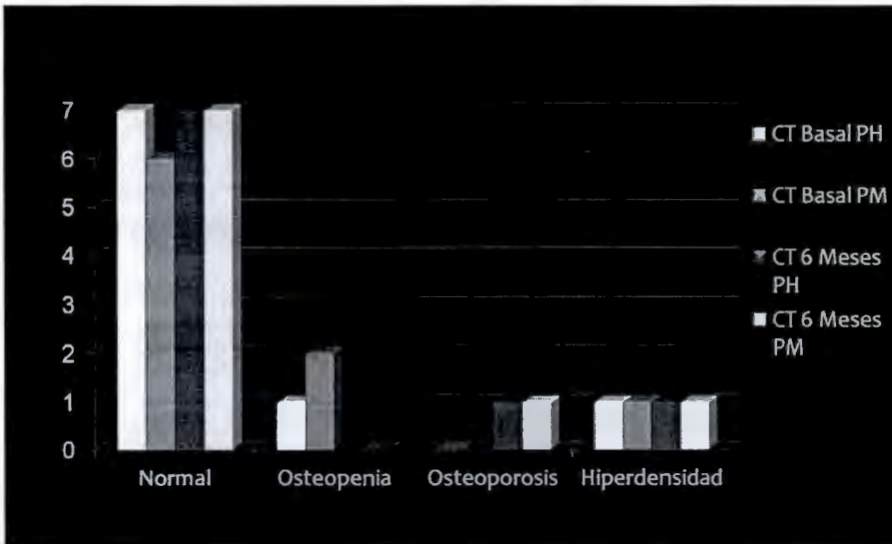


Figura 4. Variabilidad en la prevalencia de baja reserva ósea corporal total (CT) de acuerdo con dos bases de referencia. La interpretación en base al densitómetro subestima la prevalencia de DMO baja. [Normal (PZ DMO ± 1), osteopenia (PZ DMO -1 a -2.49) y osteoporosis [(PZ DMO < -2.5 |)] PH base de datos del aparato. PM datos de referencia de densidad mineral ósea pico en población mexicana.

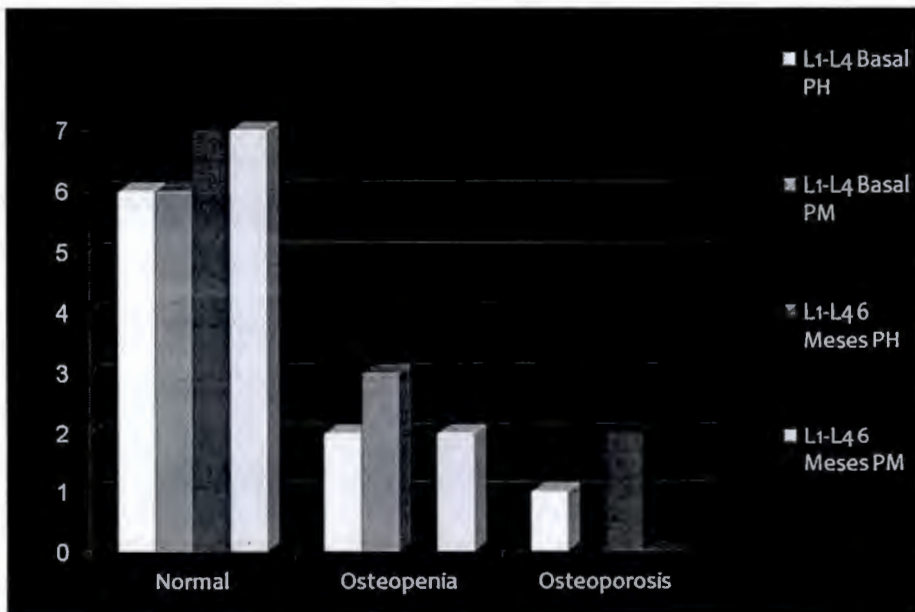


Figura 5. Variabilidad en la prevalencia de baja reserva ósea en columna (L1-L4) de acuerdo con dos bases de referencia. La interpretación en base al densitómetro subestima la prevalencia de osteopenia y osteoporosis. [Normal (PZ DMO ± 1), osteopenia (PZ DMO -1 a -2.49) y osteoporosis [(PZ DMO < -2.5)] PH base de datos del aparato. PM datos de referencia de población mexicana.

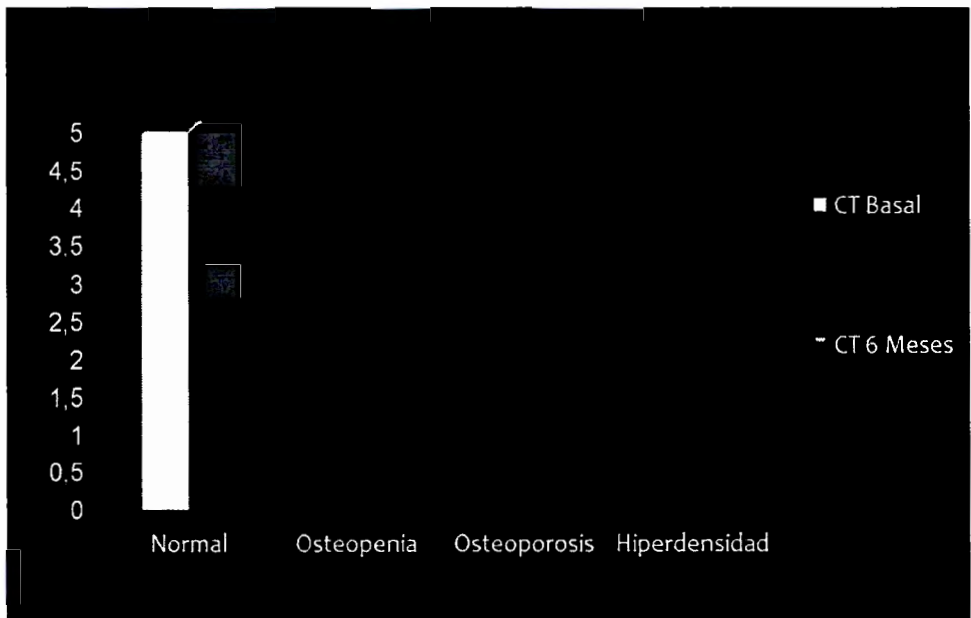


Figura 6. Prevalencia de baja reserva ósea corporal total (CT) en los pacientes tratados con bifosfonatos. Los pacientes permanecieron con reserva ósea normal. [Normal (PZ DMO ± 1), osteopenia (PZ DMO - 1 a -2.49) y osteoporosis [(PZ DMO < -2.5 |)]. Base de datos de referencia de densidad mineral ósea pico en población hispana.

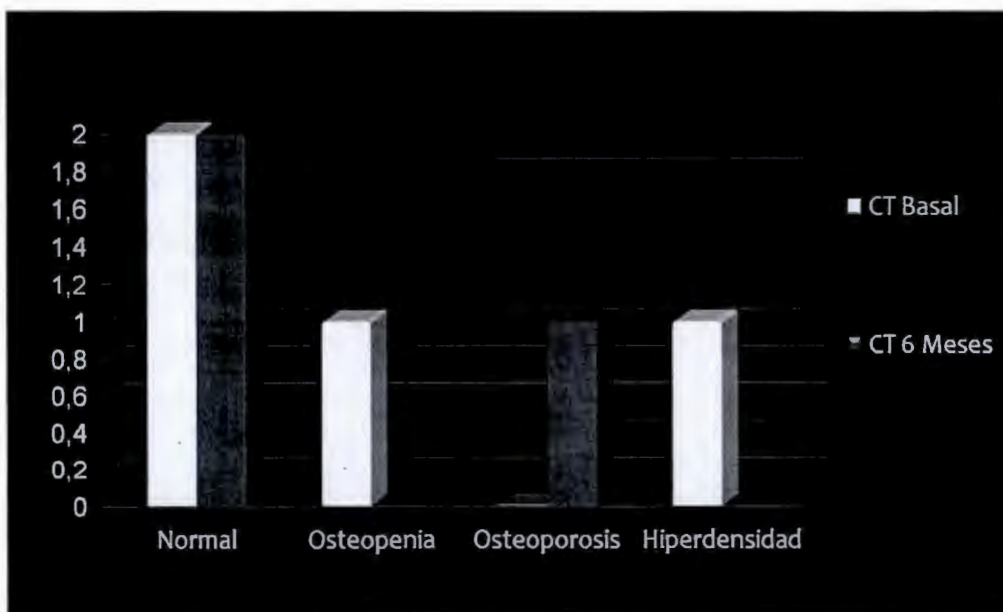


Figura 7. Prevalencia de baja reserva ósea corporal total (CT) en los pacientes con tratamiento convencional. Los pacientes presentaron disminución de reserva ósea al seguimiento a 6 meses. [Normal (PZ DMO \pm 1), osteopenia (PZ DMO - 1 a - 2.49) y osteoporosis [(PZ DMO < -2.5)]. Base de datos de referencia de densidad mineral ósea pico en población hispana.

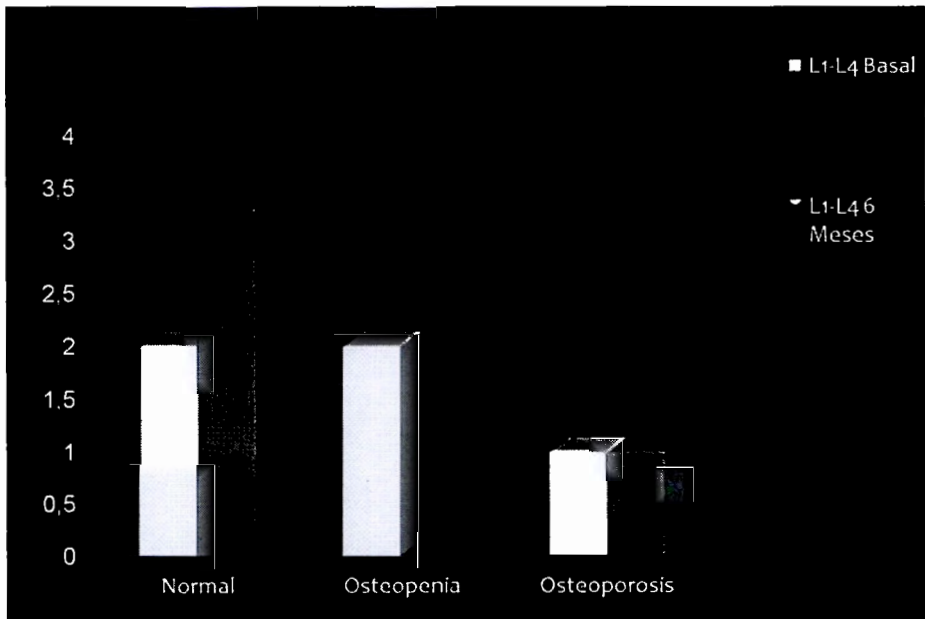


Figura 8. Prevalencia de baja reserva ósea en columna (L1-L4) en los pacientes tratados con bifosfonatos. Los pacientes permanecieron mejor en la reserva ósea al seguimiento a 6 meses. [Normal (PZ DMO ± 1), osteopenia (PZ DMO -1 a -2.49) y osteoporosis ($\{PZ DMO < -2.5\}$)]. Base de datos de referencia de densidad mineral ósea pico en población hispana.

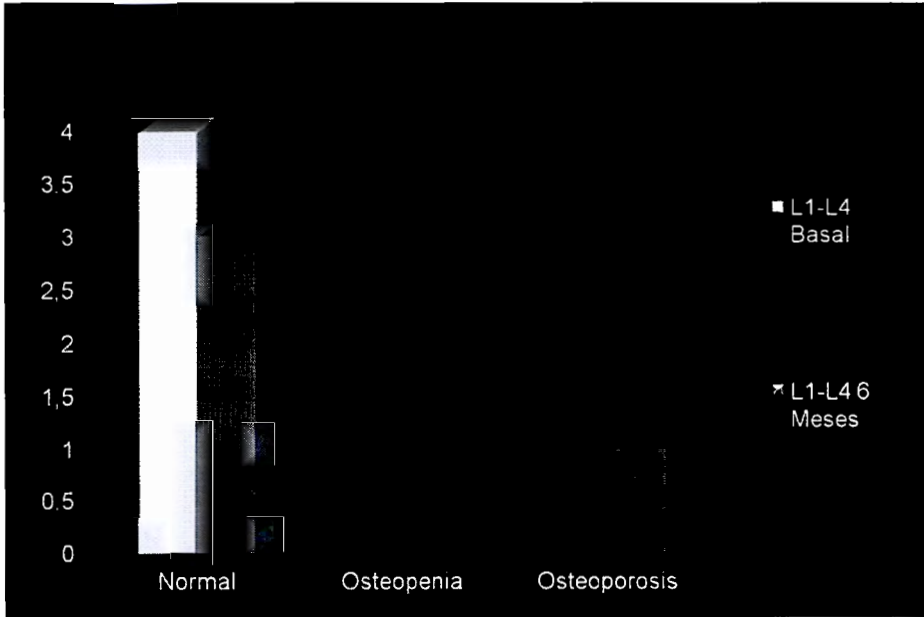


Figura 9. Prevalencia de baja reserva ósea en columna (L1-L4) en los pacientes con tratamiento convencional. Los pacientes presentaron mayor reserva ósea baja al seguimiento a 6 meses, [Normal (PZ DMO ± 1), osteopenia (PZ DMO -1.2 a -2.49) y osteoporosis (PZ DMO < -2.5)]. Base de datos de referencia de densidad mineral ósea pico en población hispana.

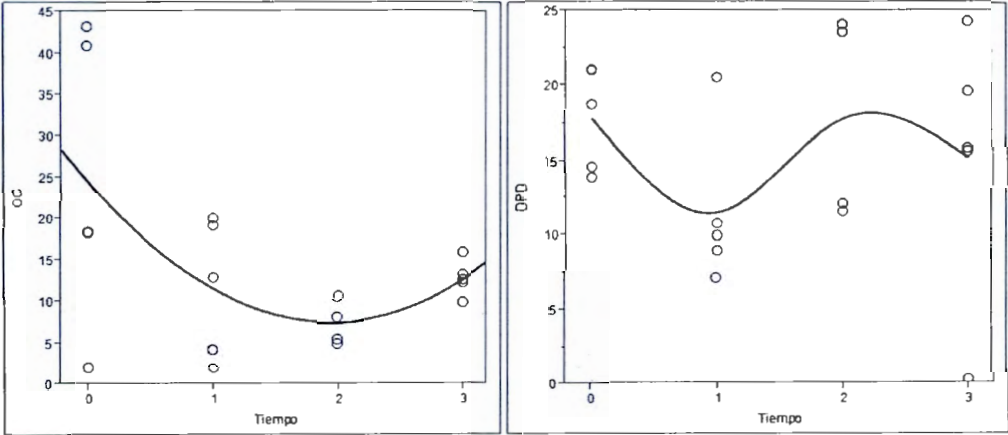


Figura 10. Comportamiento de los niveles de desoxipiridinolina (DPD) y osteocalcina (OC) durante el seguimiento a 6 meses en pacientes con EAI. (Izquierda): Se observa una disminución importante de DPD a las 6 semanas posteriores a la administración de bifosfonato en el Grupo 1, representando su etapa de mayor efecto antiresorptivo, $p=0.77$. Derecha: Se observa una disminución importante de OC a los 3 meses posteriores a la administración de bifosfonato en el Grupo 1, $p=0.038$.
 o: Medición basal. 1: Medición a 6 semanas. 2: Medición a 3 meses. 3: Medición a 6 meses.
 — Grupo 1 pacientes con tratamiento convencional + bifosfonato

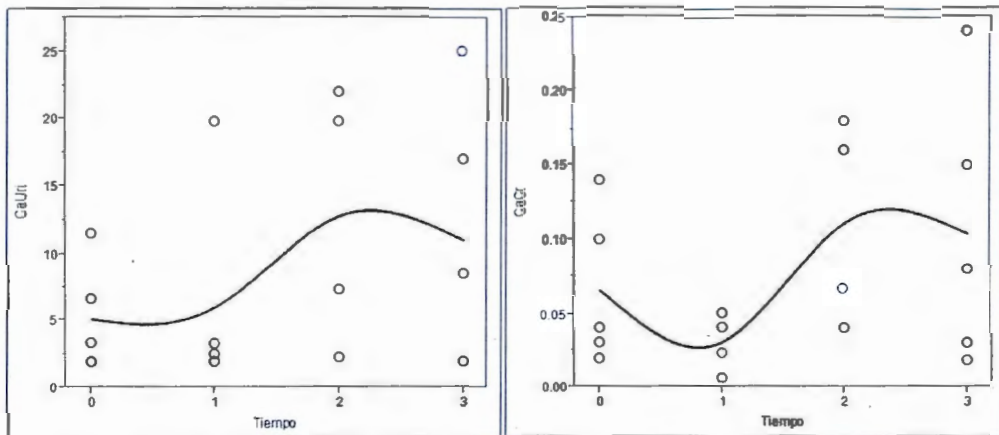


Figura 11. Comportamiento de los niveles calcio urinario (CaUri) y relación calcio/creatinina urinario (CaCr) durante el seguimiento a 6 meses en pacientes con RA. Izquierda: Se observa un descenso mayor del calcio urinario durante el seguimiento a 6 semanas posteriores a la administración de bifosfonato en el Grupo 2, el cual tiende a recuperarse a los 3 meses de seguimiento. Derecha: Se observa un descenso mayor de la relación CaCr durante el seguimiento a 6 semanas posteriores a la administración de bifosfonato en el Grupo 2, el cual tiende a recuperarse a los 3 meses de seguimiento.

o: Medición basal. 1: Medición a 6 semanas. 2: Medición a 3 meses. 3: Medición a 6 meses.

— Grupo 1: pacientes con tratamiento convencional + bifosfonato.

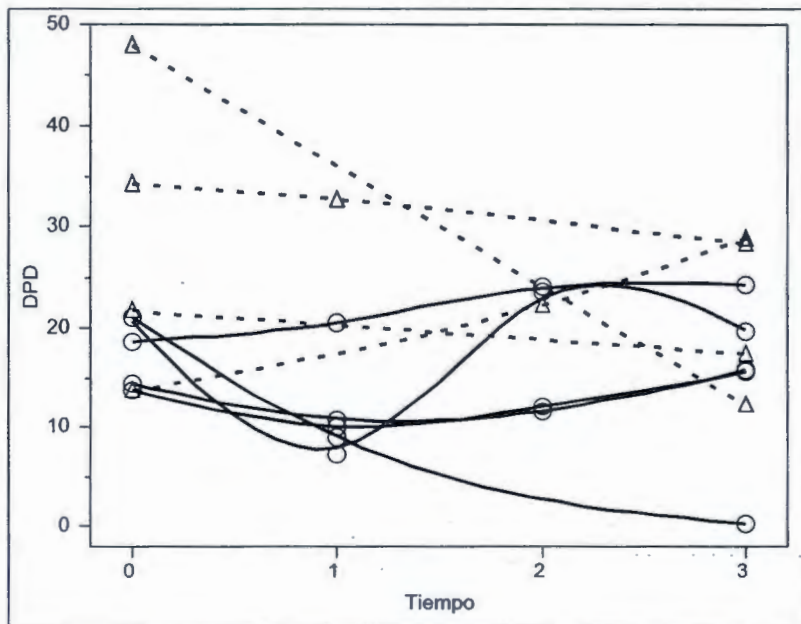


Figura 12. Comportamiento Individual de los niveles desoxipiridinolina (DPD) durante el seguimiento a 6 meses en pacientes con EAI. Se observa una disminución importante de DPD a las 6 semanas posteriores a la administración de bifosfonato en el Grupo 1, representando su etapa de mayor efecto antiresortivo, $p=0.77$.
 0: Medición basal. 1: Medición a 6 semanas. 2: Medición a 3 meses. 3: Medición a 6 meses.
 — Grupo 1 pacientes con tratamiento convencional + bifosfonato.
 - - - Grupo 2 pacientes con tratamiento convencional

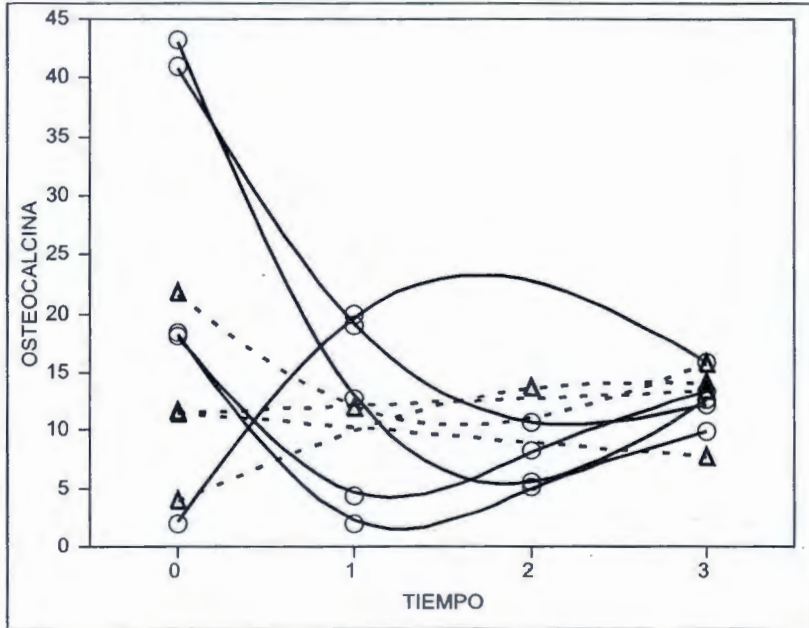


Figura 13. Comportamiento individual de los niveles de osteocalcina (OC) durante el seguimiento a 6 meses en pacientes con EAI. Se observa una disminución importante de OC a los 3 meses posteriores a la administración de bifosfonato en el Grupo 1. $p=0.038$.
 o: Medición basal. 1: Medición a 6 semanas. 2: Medición a 3 meses. 3: Medición a 6 meses.
 — Grupo 1 pacientes con tratamiento convencional + bifosfonato.
 - - - Grupo 2 pacientes con tratamiento convencional.

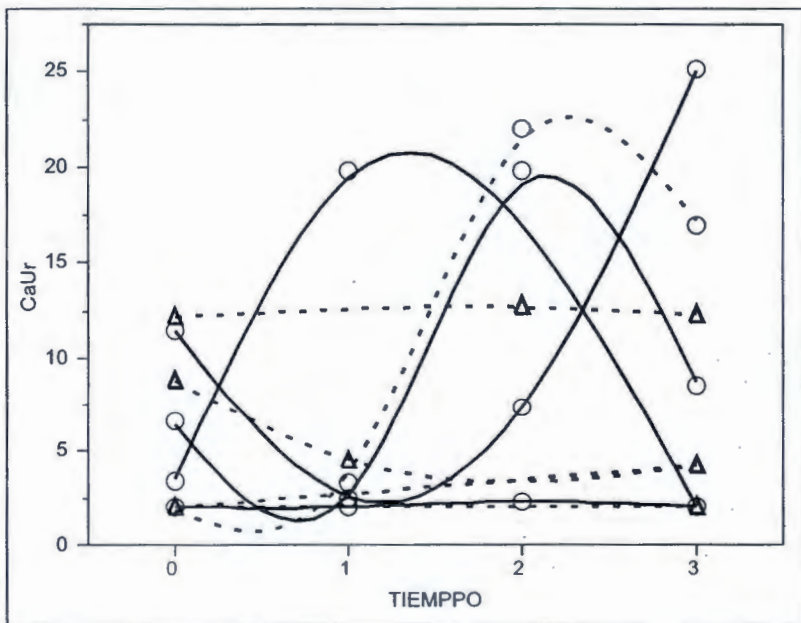


Figura 14. Comportamiento individual de los niveles de calcio urinario en pacientes con EA. Se observa una disminución mayor durante el seguimiento a 6 semanas posteriores a la administración de bifosfonato en el Grupo 1.

0: Medición basal. 1: Medición a 6 semanas. 2: Medición a 3 meses. 3: Medición a 6 meses.

— Grupo 1 pacientes con tratamiento convencional + bifosfonato.

- - - Grupo 2 pacientes con tratamiento convencional.

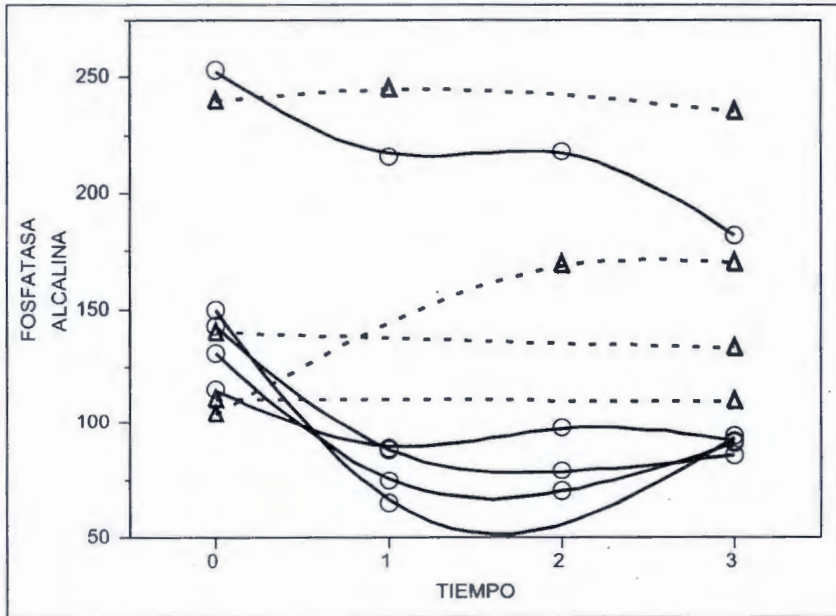


Figura 15.- Comportamiento Individual de la fosfatasa alcalina durante el seguimiento a 6 meses en pacientes con EAI. Se observa una elevación mayor a las 6 semanas posteriores a la administración de bifosfonato en el Grupo 2.
 0: Medición basal. 1: Medición a 6 semanas. 2: Medición a 3 meses. 3: Medición a 6 meses.
 — Grupo 1 pacientes con tratamiento convencional + bifosfonato.
 - - - Grupo 2 pacientes con tratamiento convencional.

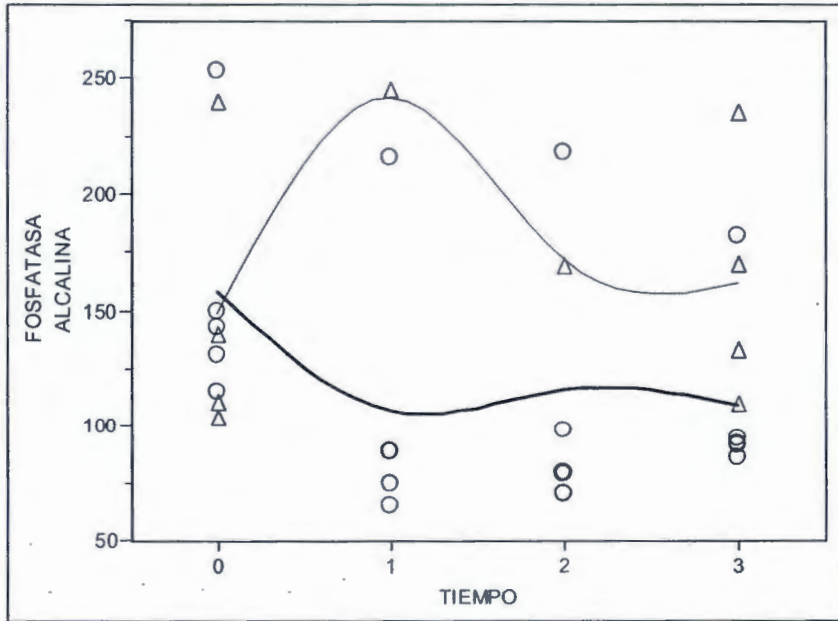


Figura 16. Comportamiento de los niveles de fosfatasa alcalina en pacientes con EAI. Se observa una elevación mayor a las 6 semanas posteriores a la administración de bifosfonato en el Grupo 2.
 0: Medición basal. 1: Medición a 6 semanas. 2: Medición a 3 meses. 3: Medición a 6 meses.
 — Grupo 1 pacientes con tratamiento convencional + bifosfonato.
 - - - Grupo 2 pacientes con tratamiento convencional.

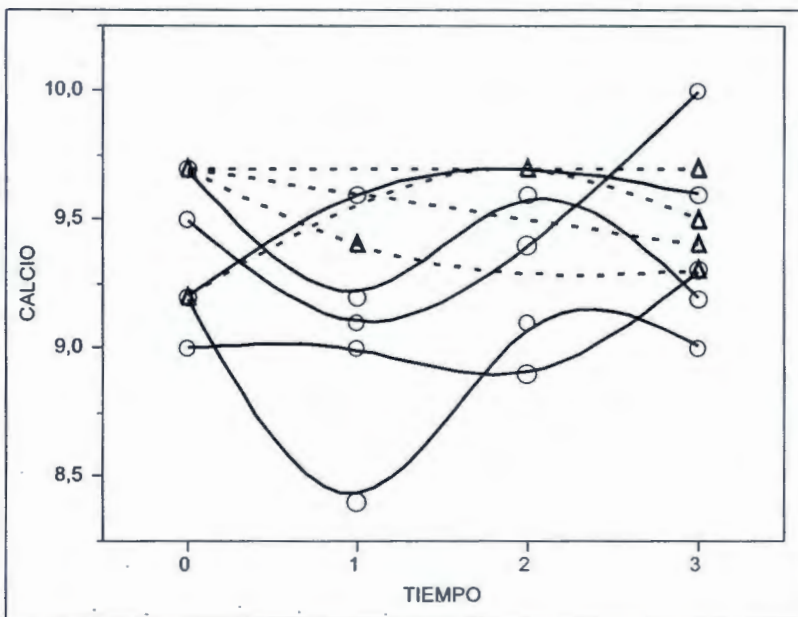


Figura 17. Comportamiento individual de los niveles de calcio sérico durante el seguimiento a 6 meses en los pacientes con EAI. Se observa una disminución mayor a las 6 semanas posteriores a la administración de bifosfonato en el Grupo 1.

0: Medición basal. 1: Medición a 6 semanas. 2: Medición a 3 meses. 3: Medición a 6 meses.
 — Grupo 1 pacientes con tratamiento convencional + bifosfonato.
 - - - Grupo 2 pacientes con tratamiento convencional.

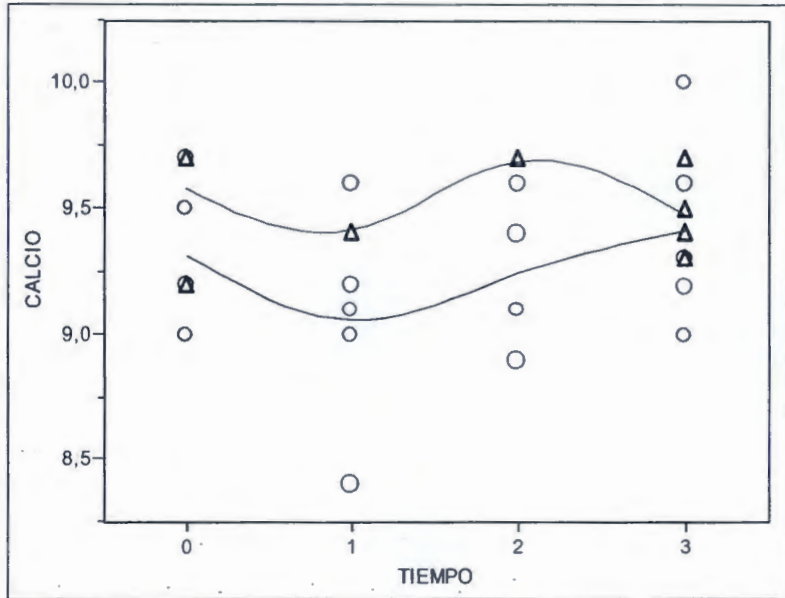


Figura 18. Comportamiento de los niveles de calcio sérico en pacientes con EAI. Se observa una disminución mayor a las 6 semanas posteriores a la administración de bifosfonato en el Grupo 1.
 0: Medición basal. 1: Medición a 6 semanas. 2: Medición a 3 meses. 3: Medición a 6 meses.
 —●— Grupo 1 pacientes con tratamiento convencional + bifosfonato.
 - - - Grupo 2 pacientes con tratamiento convencional.

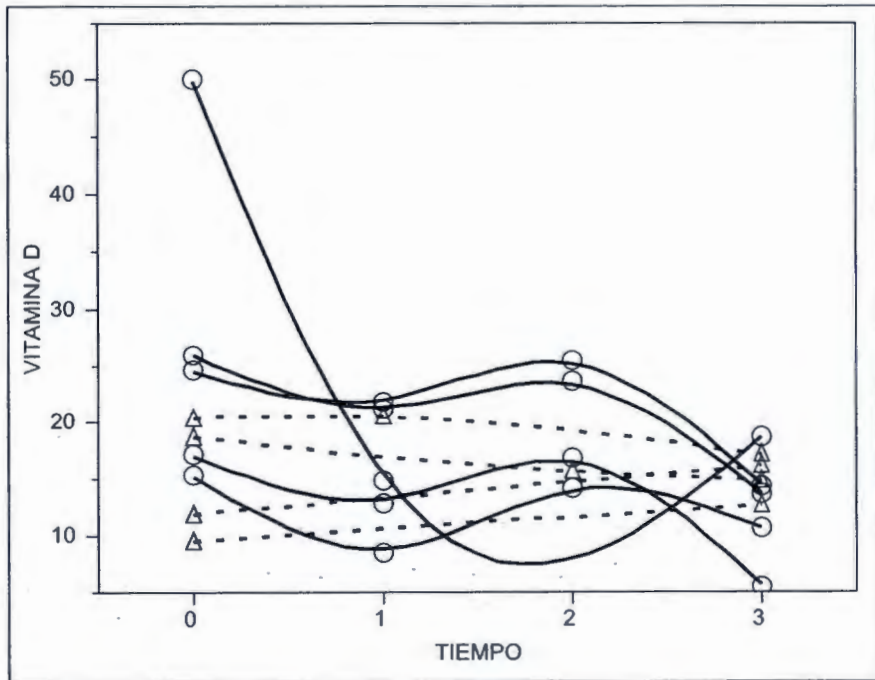


Figura 19. Comportamiento individual de los niveles de vitamina D durante el seguimiento a 6 meses en pacientes con EAI. Se observa una disminución mayor a las 6 semanas posteriores a la administración de bifosfonato en el Grupo 1.
 0: Medición basal. 1: Medición a 6 semanas. 2: Medición a 3 meses. 3: Medición a 6 meses.
 — Grupo 1 pacientes con tratamiento convencional + bifosfonato.
 - - - Grupo 2 pacientes con tratamiento convencional.

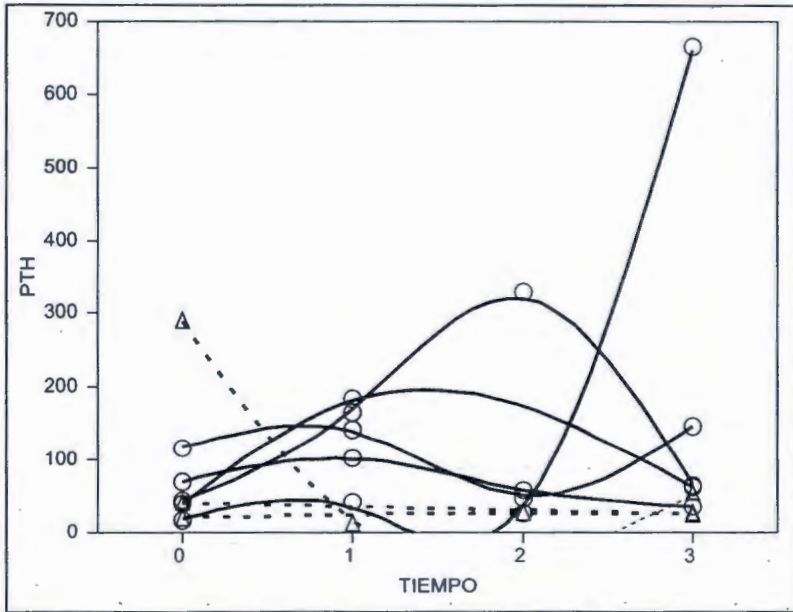


Figura 31. Comportamiento individual de los niveles de PTH durante el seguimiento a 6 meses en pacientes con EAI. Se observa un aumento mayor durante el seguimiento a 6 meses posteriores a la administración de bifosfonato en el Grupo 1, en comparación con el Grupo 2. Nota: se excluyó el valor inicial de una paciente del Grupo 1 por error de medición.

0: Medición basal. 1: Medición a 6 semanas. 2: Medición a 3 meses. 3: Medición a 6 meses.

— Grupo 1 pacientes con tratamiento convencional + bifosfonato.
 - - - Grupo 2 pacientes con tratamiento convencional.

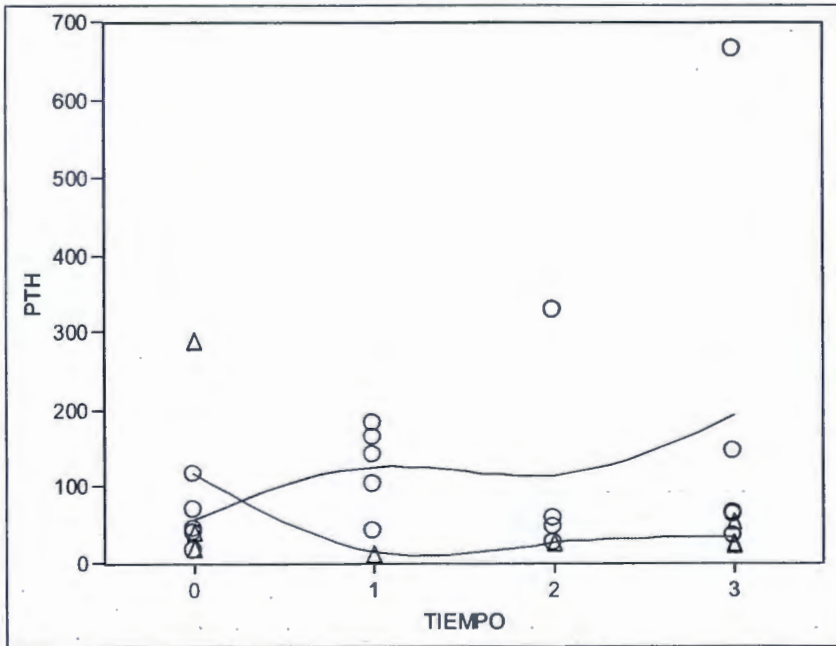


Figura 31. Comportamiento individual de los niveles de PTH durante el seguimiento a 6 meses en pacientes con EAI. Se observa un aumento mayor durante el seguimiento a 6 meses posteriores a la administración de bifosfonato en el Grupo 1 en comparación con el Grupo 2. Nota: se excluyó el valor inicial de una paciente del Grupo 1 por error de medición.

0: Medición basal. 1: Medición a 6 semanas. 2: Medición a 3 meses. 3: Medición a 6 meses.

— Grupo 1 pacientes con tratamiento convencional + bifosfonato.

- - - Grupo 2 pacientes con tratamiento convencional.

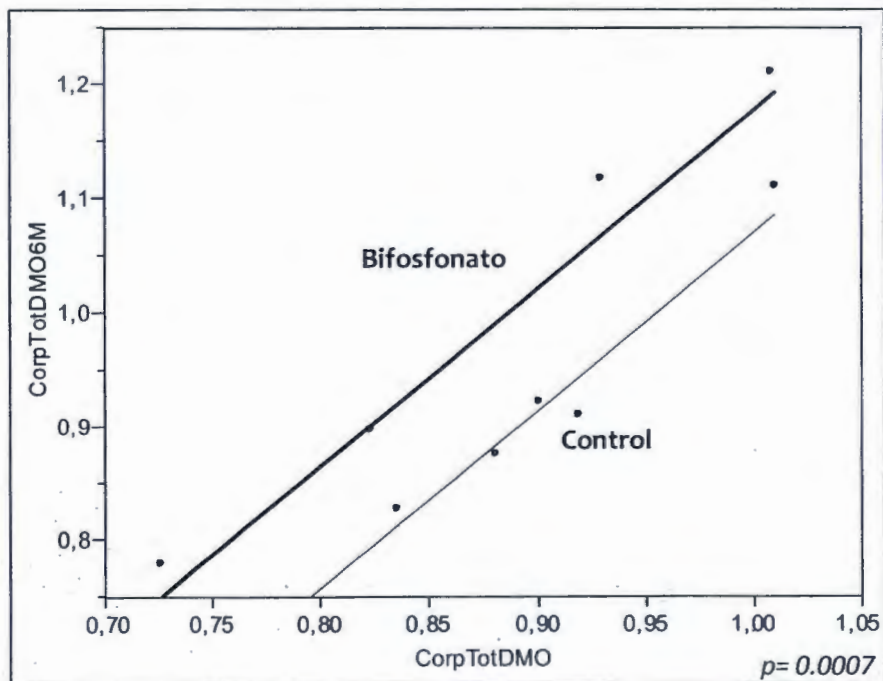


Figura 23. Densidad mineral ósea corporal total (DMO) al inicio y a 6 meses de seguimiento de pacientes con EAL. Se observa un aumento de la DMO a los 6 meses de seguimiento en los pacientes tratados con bifosfonato, con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.0007$).

— Grupo 1 pacientes con tratamiento convencional + bifosfonato.

— Grupo 2 pacientes con tratamiento convencional.

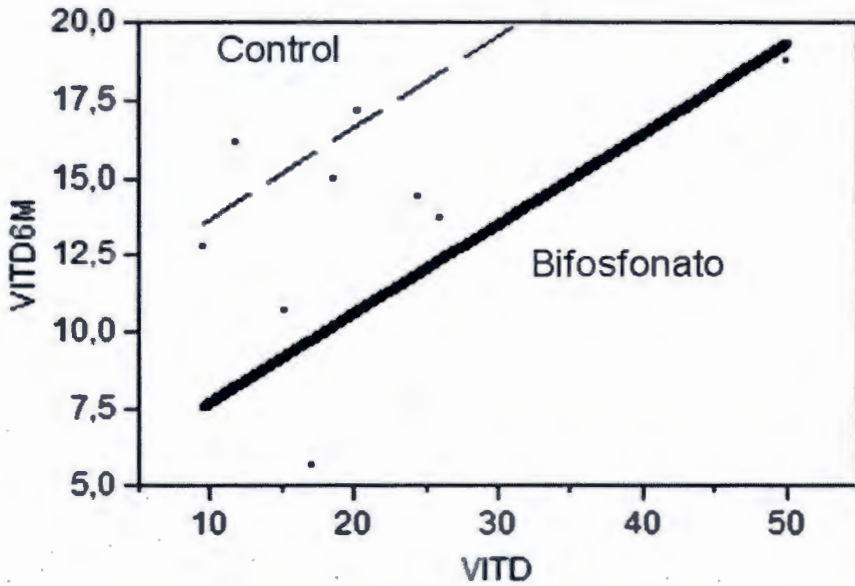


Figura 24. Niveles de Vitamina D al inicio y a 6 meses de seguimiento de pacientes con EAL. Se observa una disminución importante de los niveles de vitamina D a los 6 meses de seguimiento en los pacientes tratados con bifosfonato, con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.011$).

— Grupo 1 pacientes con tratamiento convencional + bifosfonato.
 - - Grupo 2 pacientes con tratamiento convencional.

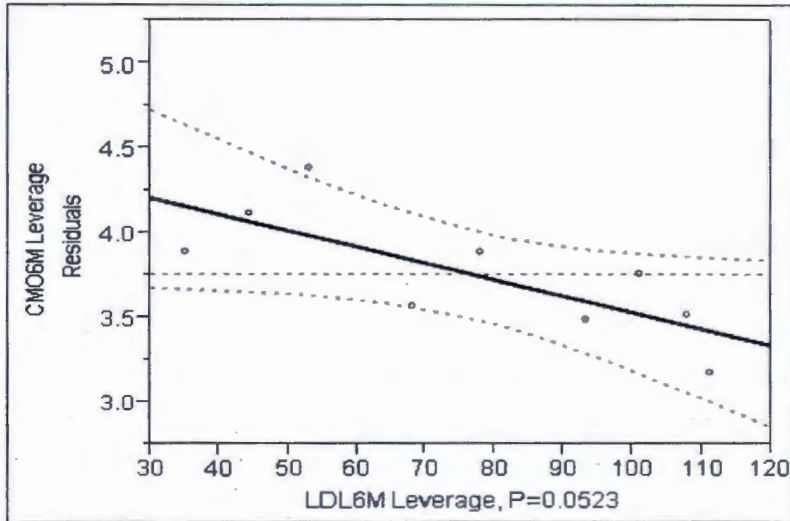


Figura 25. Efecto del colesterol LDL en la composición mineral ósea (CMO) a 6 meses de seguimiento de pacientes con EAI tratados con bifosfonato. El aumento de 10mg/dL de colesterol LDL disminuye 0.096 g/cm² la CMO a los 6 meses de seguimiento en los pacientes tratados con bifosfonato, con una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.052$).

ANEXO 3
CRITERIOS MODIFICADOS DE BOHAN Y PETER PARA EL DIAGNÓSTICO
DE DERMATOMIOSITIS JUVENIL³⁶

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 4

CRITERIOS PARA EL DIAGNÓSTICO DE ESCLEROSIS SISTÉMICA PROGRESIVA/SÍNDROME CREST³⁷

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 5
VARIABLES

ÁREAS	NOMBRE	TIPO	ABREVIAT URA	UNIDAD DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL
Variables de Identificación	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.
Demográficas	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.
Clínicas.	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 hidroxiapatita o fosfato de calcio amorfo en los tejidos blandos y/o órganos.	Establecida mediante exploración física y confirmada por centellografía ósea con Tc ^{99m} -MDP.
	Edad al momento del diagnostico 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.	Edadl 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 osea	Cuantitativa continua	MinOsDis	gramos/centímetros ³ con tres decimales (g/cm ³)	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 (± 1.0 desviaciones estándar).	Normal (± 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 genero, 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 genero.	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 nefelometria 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 nefelometria 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 PET/CT	Cuantitativa Continua	PET/CT	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 PET/CT Extensión	Cuantitativa Continua	%EXT PET/CT	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 desoxipiridinolina 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 γ -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 desoxipiridinolina /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
Tratamiento.	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.	
Efectos adversos asociados a la aplicación de bifosfonatos	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 citómetro automatizado. En ausencia de otro factor asociado vgr.: uso de citotóxicos 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.	Sintoma 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.	Sintoma referido por el paciente al interrogatorio.

				Con Vis borr No	Conjuntivitis (Con):Inflamación de la <u>conjuntiva</u> . 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.	Hipoestesia. Disminución en la percepción sensitiva primaria. Hiperestesia aumento en la percepción sensitiva primaria. Parestesias. Sensación alterada en la sensibilidad, referidas como sensaciones de hormigueo, adormecimiento, etc. Disgeusia perdida o alteración en el sentido del gusto..	Sintoma referido por el paciente al interrogatorio.
	Temblo.	Cualitativa nominal.	Temb	Si No.	Son un tipo de movimientos de estremecimiento involuntario.	Sintoma referido por el paciente al interrogatorio corroborada por médico.
	Alteraciones en la Conducta.	Cualitativa nominal.	Cond.	Si No.	Ansiedad sentimiento de miedo o de recelo o inseguridad. Insomnio. Dificultad para iniciar el sueño, despertares frecuentes o despertar muy temprano, antes de lo planeado.	Sintoma 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, <u>Ansiedad</u> , <u>Confusión</u> , Tos, Diarrea, disnea, síncope, <u>Urticaria</u> , <u>Palpitaciones</u> , piel <u>eritematosa</u> , 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=Peso/talla²), 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/centímetros³ con tres decimales (por ejemplo 0.121g/cm³) normal (± 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 (± 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 estadiómetro Harpenden, que detecta variaciones de 1mm.

ESCALA DE VARIABLE: Cuantitativa continua

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

Índice de masa corporal: Calculada mediante la fórmula peso (kg)/ talla (m²)

ESCALA DE VARIABLE: Cuantitativa continua

CATEGORÍA DE LA MEDICION: Kg/m².

**ANEXO 6
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:				

<u>CLINICA</u>				
Presión sistólica (mmHg)				
Presión diastólica (mmHg)				
FC				
Tanner mama ó genital/ Púbcico				
Medicamentos actuales:				
<u>BIOQUIMICA</u>				
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					
<u>DENSITOMETRIA</u>					
Corporal Total DMO (g/cm ²)					
CT. Ajust. Edad= % T					
CT. Ajust. Edad= z score					
CT. Área (cm ²)					
Cuello izquierdo DMO (g/cm ²)					
Cuello izq. Área (cm ²)					
Cuello derecho DMO					
Cuello der. Área (cm ²)					
Cadera izquierda DMO (g/cm ²)					
Cadera derecha DMO (g/cm ²)					
Trocánter izquierdo DMO (g/cm ²)					
Trocánter derecho DMO (g/cm ²)					
Angulo Wards izq. DMO (g/cm ²)					
Angulo Wards izq. DMO (g/cm ²)					
L1-L4 DMO (g/cm ²)					
L1-L4. Ajust. Edad= % T					
L1-L4. Ajust. Edad= z score					
L1-L4 Area (cm ²)					
Masa total (kg)					
Grasa (%) (Convertir)					
Magro (%)					
CMO (%)					
Androide (Tronco/total)					
Ginecoide (Pierna/total)					
(Brazos + Piernas) / tronco					

	Fecha:					
	Edad:					
<u>SOMATOMETRIA</u>		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/m ²)				
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 ³)				
Testículo izquierdo (cm ³)				
Longitud de pene (cm)				
Circunferencia de pene (cm)				
IVP				
Z IVP				
Z TD				
Z TI				
<i>NUTRICION</i>				
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					

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**

- Venipunctura (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)

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**

- Venipuntura (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)

Reference List

- (1) Walsh JS, Fairley JA. Calcifying disorders of the skin. *J Am Acad Dermatol* 1995 Nov;33(5 Pt 1):693-706.
- (2) Rodriguez-Cano L, Garcia-Patos V, Creus M, Bastida P, Ortega JJ, Castells A. Childhood calcinosis cutis. *Pediatr Dermatol* 1996 Mar;13(2):114-7.
- (3) Touart DM, Sau P. Cutaneous deposition diseases. Part II. *J Am Acad Dermatol* 1998 Oct;39(4 Pt 1):527-44.
- (4) Boulman N, Slobodin G, Rozenbaum M, Rosner I. Calcinosis in rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2005 Jun;34(6):805-12.
- (5) Sallum AM, Pivato FC, Doria-Filho U, Aikawa NE, Liphaut BL, Marie SK, et al. Risk factors associated with calcinosis of juvenile dermatomyositis. *J Pediatr (Rio J)* 2008 Jan;84(1):68-74.
- (6) Agarwal V, Sachdev A, Dabra AK. Case 104: calcinosis in juvenile dermatomyositis. *Radiology* 2007 Jan;242(1):307-11.
- (7) Lobo IM, Machado S, Teixeira M, Selores M. Calcinosis cutis: a rare feature of adult dermatomyositis. *Dermatol Online J* 2008;14(1):10.
- (8) Mukamel M, Horev G, Mimouni M. New insight into calcinosis of juvenile dermatomyositis: a study of composition and treatment. *J Pediatr* 2001 May;138(5):763-6.
- (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 Oct;43(10):2368-77.
- (10) Miyamae T, Mori M, Inamo Y, Kohno Y, Takei S, Maeda M, et al. [Multi-center analysis of calcinosis in children with juvenile dermatomyositis]. *Ryumachi* 2003 Jun;43(3):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 Dec;103(6):882-8.
- (12) Blane CE, White SJ, Braunstein EM, Bowyer SL, Sullivan DB. Patterns of calcification in childhood dermatomyositis. *AJR Am J Roentgenol* 1984 Feb;142(2):397-400.
- (13) Pachman LM, Abbott K, Sinacore JM, Amoroso L, Dyer A, Lipton R, et al. Duration of illness is an important variable for untreated children with juvenile dermatomyositis. *J Pediatr* 2006 Feb;148(2):247-53.
- (14) Vayssairat M, Hidouche D, Abdoucheli-Baudot N, Gaitz JP. Clinical significance of subcutaneous calcinosis in patients with systemic sclerosis. Does diltiazem induce its regression? *Ann Rheum Dis* 1998 Apr;57(4):252-4.

- (15) Dutz J. Treatment options for the cutaneous manifestations of systemic sclerosis. *Skin Therapy Lett* 2000;6(1):3-5.
- (16) Wu Y, Seto H, Shimizu M, Kageyama M, Tomizawa G, Toyoshima S, et al. Extensive soft-tissue involvement of dermatomyositis detected by whole-body scintigraphy with 99mTc-MDP and 201Tl-chloride. *Ann Nucl Med* 1996 Feb;10(1):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 Dec;25(12):1013-6.
- (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 Oct;54(10):3345-50.
- (19) Hadjidakis DJ, Androulakis II. Bone remodeling. *Ann N Y Acad Sci* 2006 Dec;1092:385-96.
- (20) Bachrach LK, Hastie T, Wang MC, Narasimhan B, Marcus R. Bone mineral acquisition in healthy Asian, Hispanic, black, and Caucasian youth: a longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab* 1999 Dec;84(12):4702-12.
- (21) Soyka LA, Fairfield WP, Klibanski A. Clinical review 117: Hormonal determinants and disorders of peak bone mass in children. *J Clin Endocrinol Metab* 2000 Nov;85(11):3951-63.
- (22) Ruiz JC, Mandel C, Garabedian M. Influence of spontaneous calcium intake and physical exercise on the vertebral and femoral bone mineral density of children and adolescents. *J Bone Miner Res* 1995 May;10(5):675-82.
- (23) Cavadini C, Siega-Riz AM, Popkin BM. US adolescent food intake trends from 1965 to 1996. *West J Med* 2000 Dec;173(6):378-83.
- (24) Janz KF, Gilmore JM, Levy SM, Letuchy EM, Burns TL, Beck TJ. Physical activity and femoral neck bone strength during childhood: the Iowa Bone Development Study. *Bone* 2007 Aug;41(2):216-22.
- (25) Lloyd T, Chinchilli VM, Johnson-Rollings N, Kieselhorst K, Egli DF, Marcus R. Adult female hip bone density reflects teenage sports-exercise patterns but not teenage calcium intake. *Pediatrics* 2000 Jul;106(1 Pt 1):40-4.
- (26) WINDER PR, CURTIS AC. Edathamil in the treatment of scleroderma and calcinosis cutis. *Arch Dermatol* 1960 Nov;82:732-6.
- (27) 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.
- (28) 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.

- (29) 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 Aug;33(8):1691-3.
- (30) 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.
- (31) 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.
- (32) Bogoch ER, Gross DK. Surgery of the hand in patients with systemic sclerosis: outcomes and considerations. *J Rheumatol* 2005 Apr;32(4):642-8.
- (33) 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 Am Acad Dermatol* 2005 Nov;53(5 Suppl 1):S263-S265.
- (34) Hazen PG, Walker AE, Carney JF, Stewart JJ. Cutaneous calcinosis of scleroderma. Successful treatment with intralesional adrenal steroids. *Arch Dermatol* 1982 May;118(5):366-7.
- (35) Russell RG, Smith R. Diphosphonates. Experimental and clinical aspects. *J Bone Joint Surg Br* 1973 Feb;55(1):66-86.
- (36) Russell RG. Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. *Pediatrics* 2007 Mar;119 Suppl 2:S150-S162.
- (37) Kavanagh KL, Guo K, Dunford JE, Wu X, Knapp S, Ebetino FH, et al. The molecular mechanism of nitrogen-containing bisphosphonates as antiosteoporosis drugs. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006 May 16;103(20):7829-34.
- (38) Russell RG. Bisphosphonates: mode of action and pharmacology. *Pediatrics* 2007 Mar;119 Suppl 2:S150-S162.
- (39) Gomez FR, Martinez Garcia ML, Olmos Martinez JM. Osteochemonecrosis of the jaws due to bisphosphonate treatments. Update. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal* 2008 May;13(5):E318-E324.
- (40) Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med* 2006 May 16;144(10):753-61.
- (41) Malmgren B, Astrom E, Soderhall S. No osteonecrosis in jaws of young patients with osteogenesis imperfecta treated with bisphosphonates. *J Oral Pathol Med* 2008 Apr;37(4):196-200.
- (42) Goel KM, Shanks RA. Dermatomyositis in childhood. Review of eight cases. *Arch Dis Child* 1976 Jul;51(7):501-6.

- (43) Tamayo J, Diaz R, Lazcano-Ponce E, Munoz M, Huitron G, Halley E, et al. Reference values for areal bone mineral density among a healthy Mexican population. *Salud Publica Mex* 2009;51 Suppl 1:S56-S83.
- (44) Lazcano-Ponce E, Tamayo J, Diaz R, Burguete AI, Salmeron J. Correlation trends for bone mineral density in Mexican women: evidence of familiar predisposition. *Salud Publica Mex* 2009;51 Suppl 1:s93-s99.
- (45) Cvijetic S, Korsic M. Apparent bone mineral density estimated from DXA in healthy men and women. *Osteoporos Int* 2004 Apr;15(4):295-300.
- (46) Lewiecki EM, Gordon CM, Baim S, Leonard MB, Bishop NJ, Bianchi ML, et al. International Society for Clinical Densitometry 2007 Adult and Pediatric Official Positions. *Bone* 2008 Dec;43(6):1115-21.
- (47) Carter DR, Bouxsein ML, Marcus R. New approaches for interpreting projected bone densitometry data. *J Bone Miner Res* 1992 Feb;7(2):137-45.
- (48) Bergkvist D, Astrom I, Josefsson PO, Dahlberg LE. Acute Achilles tendon rupture: a questionnaire follow-up of 487 patients. *J Bone Joint Surg Am* 2012 Jul 3;94(13):1229-33.
- (49) Rodd C, Lang B, Ramsay T, Alos N, Huber AM, Cabral DA, et al. Incident vertebral fractures among children with rheumatic disorders 12 months after glucocorticoid initiation: a national observational study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012 Jan;64(1):122-31.
- (50) Stewart WA, Acott PD, Salisbury SR, Lang BA. Bone mineral density in juvenile dermatomyositis: assessment using dual x-ray absorptiometry. *Arthritis Rheum* 2003 Aug;48(8):2294-8.
- (51) Uttley WS, Belton NR, Syme J, Sheppard H. Calcium balance in children treated with diphosphonates. *Arch Dis Child* 1975 Mar;50(3):187-90.
- (52) Sebestyen JF, Srivastava T, Alon US. Bisphosphonates use in children. *Clin Pediatr (Phila)* 2012 Nov;51(11):1011-24.
- (53) Rousseau-Nepton I, Lang B, Rodd C. Long-term bone health in glucocorticoid-treated children with rheumatic diseases. *Curr Rheumatol Rep* 2013 Mar;15(3):315.
- (54) Rudge S, Hailwood S, Horne A, Lucas J, Wu F, Cundy T. Effects of once-weekly oral alendronate on bone in children on glucocorticoid treatment. *Rheumatology (Oxford)* 2005 Jun;44(6):813-8.
- (55) Mangano KM, Sahni S, Kerstetter JE, Kenny AM, Hannan MT. Polyunsaturated Fatty Acids and Their Relation with Bone and Muscle Health in Adults. *Curr Osteoporos Rep* 2013 Jul 16.
- (56) Mukamel M, Horev G, Mimouni M. New insight into calcinosis of juvenile dermatomyositis: a study of composition and treatment. *J Pediatr* 2001 May;138(5):763-6.

- (57) Sheehy O, Kindundu C, Barbeau M, LeLorier J. Adherence to weekly oral bisphosphonate therapy: cost of wasted drugs and fractures. *Osteoporos Int* 2009 Sep;20(9):1583-94.